

7/2ej

**CAMBIOS HISTOLOGICOS A NIVEL HEPATICO  
SECUNDARIOS A LA INHALACION AGUDA DE  
ACETATO DE PLOMO. ESTUDIO EN RATONES.**

**Tesis presentada ante la  
División de Estudios Profesionales de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
de la  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Para la obtención del título de  
Médico Veterinario Zootecnista  
por  
María de la Cruz Domínguez Punaro**

**Asesores: MVZ, M en C, Nuria de Buen de Arguero  
M. C, M en C, Teresa Imelda Fortoul Van der Goes  
MVZ, PhD, Gilberto Chávez Gris**

**México, D. F., 1995.**

**FALLA DE ORIGEN**



## **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.

## DEDICATORIA

A mi mamá, *Sra. María de la Cruz Punaro*, por todo lo que me has dado, muchas gracias. Te quiero mucho.

A mi esposo *Gilberto*... porque eres lo mejor de mi vida. Te amo hoy y siempre.

A *José María y Silvia Noemí*. Ustedes son los mejores hermanos del mundo y siempre han sido un gran ejemplo a seguir. Los quiero mucho.

A mi cuñado *Moisés* y mi sobrino *Francisco*, por todo lo que han dado a mi hermana.

A *Paty, Angie, Karina, Carmen y Rebeca*. Los verdaderos amigos son eternos.

Al recuerdo de mis abuelos *José Domínguez, Audelia Garduza* y al de mi sobrino *José Guillermo*.

Y por supuesto, a *Tonchi (In Memoriam)* y a todos aquellos que han dado la vida para nuestro aprendizaje: los animales.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, por haberme brindado la gran oportunidad de estudiar.

A la MVZ, M en C, *Nuria de Buen de Argüero*, por todo el apoyo que me ha brindado desde que ingresé al Depto. de Patología. Muchas gracias.

A la MC, M en C, *Teresa I. Fortoul Van der Goes*. El haberte conocido y haber trabajado contigo han sido un verdadero placer. Gracias por todo.

Al MVZ, PhD, *Gilberto Chávez Gris*, le agradezco a mi asesor todos sus comentarios, correcciones y jalones de orejas (muy necesarios, por cierto). Eres un gran maestro.

Al MVZ, PhD *Francisco Trigo Tavera y esposa*, por alentarme siempre a seguir adelante.

A la maestra *Norma Duarte Martínez*, al MVZ, PhD *Francisco Suárez Güemes y esposa* y a la Tec. en M. E. *María de la Luz Rosales M.* por sus consejos, apoyo y amistad.

A mis suegros *Rafael Chávez y Alicia Gris* por toda su confianza.

A *Luis Antonio Morales Arreola*, histotecnólogo del Depto. de Patología de la FMVZ-UNAM, por la realización de los cortes histológicos necesarios para este trabajo.

Al PMVZ *Gerardo González Cruz*, por su ayuda con el escrito y cuadros.

Y a los miembros de mi jurado, por haber tenido la gentileza de corregir el presente trabajo.

## CONTENIDO

	<u>página</u>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCCION.....</b>	<b>3</b>
1.1 Contaminación ambiental.....	3
1.2 Intoxicación por plomo.....	6
1.2.1 Generalidades del plomo.....	6
1.2.2 Fuentes contaminantes.....	6
1.2.3 Absorción.....	9
1.2.4 Distribución.....	14
1.2.5 Mecanismo de acción.....	16
1.2.6 Signos clínicos.....	21
1.2.7 Diagnóstico clínico.....	23
1.2.8 Tratamiento.....	25
1.2.9 Hallazgos anatomopatológicos.....	29
<b>II. HIPOTESIS.....</b>	<b>36</b>
<b>III. OBJETIVO.....</b>	<b>36</b>
<b>IV. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>37</b>
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
5.1 Espectrofotometría de absorción atómica.....	39
5.2 Histopatología.....	41
<b>VI. DISCUSION.....</b>	<b>43</b>
<b>VII. LITERATURA CITADA.....</b>	<b>48</b>
<b>VIII. CUADROS.....</b>	<b>52</b>
<b>IX. GRAFICAS.....</b>	<b>57</b>

## RESUMEN

**DOMINGUEZ PUNARO MARIA DE LA CRUZ.** Cambios histológicos a nivel hepático secundarios a la inhalación aguda de acetato de plomo. Estudio en ratones. (Bajo la dirección de MVZ, M en C, *Nuria de Buen de Argüero*; M C, M en C *Teresa Inés Fortoul Van der Goes* y MVZ, PhD *Gilberto Chávez Gris*).

Con la finalidad de determinar si el plomo inhalado produce cambios estructurales a nivel hepático y si existen diferencias por sexo en la presentación de los mismos, se diseñó un modelo experimental en ratón en el que 220 sujetos problema, 110 machos y 110 hembras inhalaron acetato de plomo al 0.1M por 1 hora 3 veces por semana durante dos semanas. Se utilizaron 30 ratones por sexo como grupos control, quienes inhalaron agua desionizada. El experimento comprendió 2 periodos de 15 días cada uno, la fase I de inhalación y la fase II de post inhalación. A los días 1, 3, 5, 7, 9 y 15 de las fases I y II se sacrificaron por medio de dislocación cervical 4 hembras y 4 machos problema, así como 2 hembras y 2 machos control. Se obtuvo el hígado de cada uno de los ratones sacrificados, se seccionó a la mitad y se fijó en formalina al 10% amortiguada a pH de 7.4 Una de las secciones se incluyó en parafina y se procesó para su estudio histológico al microscopio de luz mediante las tinciones de Hematoxilina-Eosina y Zielh-Neelsen. La otra sección del hígado se utilizó para determinar la concentración de plomo utilizando la técnica de espectrofotometría de absorción atómica. Durante la fase I, la concentración de plomo fue mayor en los machos con respecto a las hembras, alcanzando valores de hasta 39.4 mg/g de tejido seco a los 15

días, aunque los daños más graves en este sexo se presentaron durante los primeros 3 días de la fase I. Durante esta misma fase, las hembras mostraron niveles menores de plomo, alcanzando un nivel máximo de 28.2 mg/g de tejido seco a los 15 días, sin embargo, presentaron daños más constantes y severos. Durante la fase II, la concentración de plomo en hígado en ambos sexos disminuyó drásticamente hasta alcanzar valores similares a los de los ratones control ( 0.2 mg/g de tejido seco) a los 11 días, apreciándose en los machos daños graves únicamente en el día 1, mientras que en las hembras los daños fueron similares a los observados en la fase I. Es importante tomar en cuenta a la vía respiratoria como una fuente de ingreso para diferentes tóxicos atmosféricos, haciéndose necesario el realizar más estudios experimentales con el fin de determinar su distribución sistémica y el daño que producen en diferentes tejidos.

## INTRODUCCION

### 1.1 CONTAMINACION AMBIENTAL

Actualmente, el problema de la contaminación ambiental es latente y complejo (19). Es un hecho que la industrialización y los avances tecnológicos han aportado al hombre grandes beneficios, sin embargo, estos también han perjudicado a nuestro planeta (39).

Los desperdicios provenientes de grandes industrias se han acumulado de tal forma que es posible encontrarlos en aire, mar y tierra (19, 39). La atmósfera recibe descargas nocivas de los aviones, de centros nucleares, de fábricas, de vehículos motorizados y aglomeraciones humanas (19). Como consecuencia, se tiene el daño de la capa de ozono que protege a la atmósfera, el cual resulta del uso indiscriminado de compuestos que contienen cloro, como los clorofluorocarbonados y el bromo. Al mar se vierten una gran cantidad de contaminantes, los cuales incluyen desperdicios de ciudades, descargas industriales y derivados del petróleo, poniendo en peligro la sobrevivencia de numerosas especies marinas. Así también, la tierra se contamina con fertilizantes químicos y plaguicidas que la hacen infértil

para su cultivo (19). Con todo esto, no hay duda del peligro que corren la humanidad y todas las especies animales y vegetales que habitan el planeta (39).

En cuanto a nuestro país, la Ciudad de México está catalogada como uno de los asentamientos humanos más contaminados de todo el mundo. Los principales contaminantes que menciona la SEDESOL (Secretaría de Desarrollo Social) son gases, tales como el ozono, el  $SO_2$  y el  $CO$ , siendo el plomo el único metal mencionado (1). Es importante hacer notar, que no hay un límite establecido de exposición para este metal en México. En esta ciudad, se estima que hay más de 2'500,000 de autos, la mayoría de los cuales utilizan gasolina denominada como "nova", que contiene tetraetilo de plomo, por lo que se emiten al aire más de 32 toneladas métricas de plomo al año (1), considerándose necesario hacer estudios para determinar los posibles efectos patológicos del plomo atmosférico en la población.

En 1986, se informó que la gasolina mexicana contenía mayor concentración de plomo en comparación con otras comercializadas a nivel mundial. La SEDUE (Secretaría de Desarrollo Urbano y Ecología) considera que 1.5 mg de plomo/ $m^3$  de aire corresponden al límite máximo permisible de exposición (1), en contraste a lo tolerado en los EUA, donde el límite de exposición para el plomo en la atmósfera es de 0.15 mg/ $m^3$ , además, indican que la concentración promedio de plomo en el aire

para su cultivo (19). Con todo esto, no hay duda del peligro que corren la humanidad y todas las especies animales y vegetales que habitan el planeta (39).

En cuanto a nuestro país, la Ciudad de México está catalogada como uno de los asentamientos humanos más contaminados de todo el mundo. Los principales contaminantes que menciona la SEDESOL (Secretaría de Desarrollo Social) son gases, tales como el ozono, el  $\text{SO}_2$  y el  $\text{CO}$ , siendo el plomo el único metal mencionado (1). Es importante hacer notar, que no hay un límite establecido de exposición para este metal en México. En esta ciudad, se estima que hay más de 2'500,000 de autos, la mayoría de los cuales utilizan gasolina denominada como "nova", que contiene tetraetilo de plomo, por lo que se emiten al aire más de 32 toneladas métricas de plomo al año (1), considerándose necesario hacer estudios para determinar los posibles efectos patológicos del plomo atmosférico en la población.

En 1986, se informó que la gasolina mexicana contenía mayor concentración de plomo en comparación con otras comercializadas a nivel mundial. La SEDUE (Secretaría de Desarrollo Urbano y Ecología) considera que 1.5 mg de plomo/ $\text{m}^3$  de aire corresponden al límite máximo permisible de exposición (1), en contraste a lo tolerado en los EUA, donde el límite de exposición para el plomo en la atmósfera es de 0.15 mg/ $\text{m}^3$ , además, indican que la concentración promedio de plomo en el aire

no debe exceder de 1.5 mg/m<sup>3</sup> por trimestre. El límite de exposición para el tetraetilo de plomo y tetrametilo de plomo es de 0.07 mg de plomo/m<sup>3</sup> (15). La cantidad de plomo que se puede encontrar en el agua fresca se ha calculado que oscila entre 1 a 10 mg/litro (32). No obstante, es frecuente que en la Ciudad de México se superen estos límites permisibles en grado variable, como sucedió en el área industrial de Xalostoc en 1987, en donde el promedio más alto en el aire correspondió a 14.5 mg/m<sup>3</sup>, o en las Lomas de Chapultepec, en donde se alcanzaron niveles hasta de 4 mg/m<sup>3</sup> (1). Esto significa que el plomo es un contaminante de considerable importancia del aire de nuestra ciudad y es posible que cause daño en su población.

Además de la combustión interna de los automóviles, la contaminación del medio ambiente debida al plomo tiene su origen en diversos procesos industriales, de tal manera, que al ser un tóxico de carácter acumulativo, los individuos que habitan las grandes ciudades contienen una mayor cantidad de plomo en sus cuerpos comparados con aquellos habitantes de medios rurales (11). Adicionalmente a este metal, otros compuestos como el bióxido de azufre (SO<sub>2</sub>) y el monóxido de carbono (CO), son agentes contaminantes comunes del aire en la Ciudad de México (39).

Debido a que varias especies animales comparten el mismo ambiente con el hombre, éstas han sido empleadas como centinelas para medir la exposición del hombre al plomo atmosférico. Aunque una gran variedad de especies han sido

utilizados como sujetos de experimentación, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en animales de laboratorio (20).

## **1.2 INTOXICACION POR PLOMO**

### **1.2.1 Generalidades del plomo**

El plomo es un elemento que ha sido utilizado por el hombre desde hace siglos y que se encuentra incluido en el grupo de los metales pesados o familia IV B de la Tabla Periódica de los elementos. Tiene un peso molecular de 207.2g con un punto de ebullición de 1744°C y de fusión de 327°C (18, 39).

### **1.2.2 Fuentes contaminantes**

#### **a) Procesos industriales**

México es uno de los principales productores de plomo a nivel mundial, con gran número de industrias destinadas a la fundición de este metal (1), las cuales contribuyen a la contaminación al verter sus desechos al medio ambiente (16). De 1983 a 1987, México fue el 6° productor de plomo a nivel mundial. Del 50 al 60% de esta producción fue usada como óxidos en diferentes procesos industriales (1),

particularmente en la fabricación de baterías y producción de tetraetilo de plomo (1, 32, 36) que se adiciona a las gasolinas. Asimismo, el plomo es usado como metal de imprenta, en la producción de acumuladores, soldaduras, forros para cables eléctricos, esmalto de alfarería, hule, juguetes, aleaciones de latón y pinturas que pueden contener óxido de plomo o tetraóxido de plomo, conocidos como plomo rojo, o bien, carbonato básico de plomo, también llamado plomo blanco (8, 16, 17, 18, 20, 24, 25).

#### **b) Productos de combustión**

La exposición al plomo a partir de productos de combustión de vehículos motorizados ha aumentado considerablemente, en especial en las zonas urbanas del mundo occidental (20, 28). El plomo es adicionado a la gasolina en forma de tetraetilo de plomo, el cual funciona como antidetonante. Durante la combustión, este reacciona con el etilén dihaluro que también es agregado al combustible, teniendo como resultado la emisión de partículas inorgánicas de bromo y cloro (28). En los EUA, la quema de combustibles plomados libera cerca de 180,000 ton de este metal al ambiente cada año constituyendo cerca del 98% del total de las emisiones de plomo. Mucho de este plomo cae cerca de las carreteras, es depositado en el suelo, plantas o penetra en los mantos acuíferos (20).

Algunos autores afirman, que el plomo originado de la combustión de automóviles contribuye de manera importante a la ingestión de este tóxico (17, 24, 28). Aunque no se conoce con certeza que cantidad del plomo encontrado en los comestibles tuvo su origen a partir de estas combustiones, se considera que una parte de este metal presente en diferentes cultivos y carne proviene del aire (24, 37). Asimismo, estudios en varios países han demostrado un aumento en el plomo atmosférico en centros de gran tráfico (20, 46). De igual manera, la combustión de diferentes clases de papel favorece el incremento de la concentración de plomo en el medio ambiente ya que una muestra de cenizas de papel periódico con tinta negra contiene menos de 5 mg/kg y una muestra de cenizas de papel de imprenta en color contienen 57.7 mg de plomo/kg (14). Hamir (1986), cita que el periódico contiene un promedio de 8 ppm de plomo por página, las revistas en blanco y negro 10 ppm mientras que las páginas en color hasta contienen 2430 ppm (20).

### c) Otras fuentes de contaminación

Otras fuentes incluyen cuentas de plástico o joyas cubiertas con plomo, whisky, polvo de galerías de tiro, cenizas y humos producidos al quemar madera vieja pintada, pilas eléctricas (15), linoleum, material de plomería y pelotas de golf (8, 16, 20, 25). El polvo casero puede tener 7.5 mg de plomo/kg, mientras que en promedio, la corteza terrestre contiene 15 mg/kg. En los suelos de superficie virgen

de las zonas urbanas se encuentran cantidades de plomo mayores a 500 mg/kg en el primer centímetro de superficie (15).

También es posible encontrar plomo en cigarrillos de tabaco. Se estima que cerca de 0.3 mg de plomo contenido en un cigarrillo se transforma en humo y que se inhala el 50% de éste. Dado que el 50% de este plomo inhalado es absorbido, el fumar 8 cigarrillos considerados como bajos en plomo podría contribuir con 0.6 mg de plomo al organismo. En contraste, se ha calculado que un fumador al consumir un paquete de cigarrillos normales podría recibir hasta 6 mg de plomo (37).

La intoxicación por plomo es frecuente tanto en caninos como bovinos (8, 12, 20), teniendo como fuentes el mordisqueo y deglución de diferentes objetos hechos a base de plomo, así como la ingestión de pesticidas fabricados con arsenato de plomo (8, 20).

### 1.2.3 Absorción

El plomo entra en un organismo por una gran variedad de rutas, considerándose como las más importantes las vías respiratoria y la oral (cuadro 1) (17, 19, 20, 28).

#### a) Vía oral

Si el plomo es absorbido oralmente, es llevado vía sanguínea hacia órganos como el hígado y riñones. Del 90 al 95% del plomo en sangre es transportado en forma de difosfato de plomo tanto en el citoplasma (90%) como en la membrana celular (10%) de los eritrocitos (16, 17). El 60% de este metal es depositado en el hueso, 25% en el hígado, 4% en los riñones, 3% en la pared intestinal, otro 3% en el sistema mononuclear fagocitario y 4% es distribuido en los tejidos restantes, incluyendo los dientes y el pelo (16). El plomo se deposita en la matriz ósea en forma de trifosfato de plomo y la acumulación a este nivel puede continuar hasta los 6 meses posteriores a su absorción gastrointestinal (16, 20).

Buck, *et al.* (1973), mencionan que el plomo es relativamente insoluble, y aun las formas consideradas como solubles, como el acetato de plomo, forman compuestos insolubles como el carbonato de plomo en el tracto gastrointestinal, absorbiéndose a este nivel solamente entre un 1 y 2% (8). Igualmente, señalan que una gran parte de este plomo absorbido es retenido inicialmente en órganos como hígado, riñones y posteriormente en el hueso.

A pesar de que el plomo es poco absorbido en el tracto gastrointestinal, los niveles sanguíneos de este metal oscilan entre 2.5 a 4 ppm dentro de las 12 horas post ingestión y declinan a concentraciones de 1 a 1.5 ppm entre 48-72 horas (20). Altas dosis de zinc pueden disminuir la toxicidad del plomo en ratas, cerdos y caballos, mientras que el calcio y la vitamina D aumentan su absorción (48). Kumar, *et al* (1991), afirman que en el humano, la suplementación de fierro y zinc en la dieta disminuye los efectos adversos del plomo (28).

El 95% del plomo obtenido vía oral es eliminado directamente por heces (16,20,39), pero esta excreción cesa poco después de finalizada la ingestión de este tóxico. Seguidamente a la absorción, su eliminación se realiza principalmente a través de la orina y aun pequeñas cantidades de este metal pueden ser excretadas por el intestino a través de la bilis (16, 17, 20). El plomo también es eliminado por medio de la leche, pero tal vez los niveles no excedan más de 1.0 ppm (17, 20).

Existen agentes quelantes externos que disocian el plomo de los tejidos y que por lo tanto aceleran su excreción urinaria. Entre estos compuestos se encuentran el edetato disódico de calcio, el dimercaprol y la penicilamina (8, 17, 18, 20, 29, 38).

### b) Vía respiratoria

La absorción por la vía respiratoria es considerada al menos en la Ciudad de México, como una de las principales para el ingreso del plomo en un organismo (1, 17, 34, 39). El depósito, retención y absorción de partículas por el tracto respiratorio son muy complejos, debido a diferencias de tamaño, forma y densidad, así como a la diferencia de solubilidades (19). García *et al* (1980), mencionan que por vía respiratoria se pueden absorber compuestos orgánicos e inorgánicos de plomo, siempre y cuando las partículas tengan un diámetro entre 1 y 5  $\mu\text{m}$  (17). En México, en un estudio llevado al cabo en el año de 1987, se observó que más del 30% del plomo atmosférico se encontraba en partículas inhalables menores a 1.1  $\mu\text{m}$  de diámetro (1). Esto significa que las partículas de plomo alcanzaron el aparato respiratorio llegando incluso a nivel alveolar. Actualmente, existe controversia de opiniones para establecer la cantidad del plomo que realmente permanece en el cuerpo una vez que ha sido inhalado (37).

El plomo ingresa al organismo a través de la nasofaringe, siguiendo por tráquea, a continuación por bronquios, bronquiolos, llegando hasta nivel alveolar (39). No se sabe con certeza el mecanismo por el que el plomo adquirido por esta ruta es distribuido a los diferentes órganos, aunque algunos investigadores como Gil y Lozano (1987), sugieren que tanto el plomo inhalado como el ingerido es depositado

en el sistema linfático de pulmones e intestinos y de allí es transportado por los leucocitos en solución coloidal (19). Así, el plomo disuelto en el suero de la sangre en asociación con los fosfatos de la membrana de los eritrocitos, se transforma en plomo difosfato coloidal dentro de estas células y en esta forma circula por el cuerpo denominándose a este fenómeno como corriente de plomo, la cual constituye un factor decisivo para la presentación del cuadro tóxico. Se calcula que del 30 al 47% del plomo inhalado es captado por los pulmones y que aproximadamente 0.03 mg/día penetran al organismo en exposiciones normales.

En un estudio con mamíferos silvestres, Kissebert *et al.*, (1984), citan que los mamíferos estudiados podrían haber estado expuestos al plomo atmosférico y que entre un 30 y 50% de este plomo absorbido podría haber contribuido de manera significativa al total del plomo corporal (27). Sin embargo, en caninos, se ha considerado que la vía respiratoria carece de importancia clínica para la absorción de plomo (8), aunque autores como Hamir (1986) sugieren que la exposición respiratoria es potencialmente importante en esta especie (20). Kumar *et al.*, (1991), realizaron un estudio con ratones sometidos a inhalación de gases producidos por la combustión de gasolina plomada utilizada en automóviles, observándose que la máxima concentración de plomo se encontraba en pulmones, hígado y riñones (28).

### **c) Otras vías de absorción**

Se considera que la piel intacta constituye una barrera efectiva contra la absorción de plomo, pero si se encuentra dañada, permitirá la absorción de grandes cantidades de este metal (8, 17, 20). Las partículas localizadas a nivel subcutáneo o intramuscular son absorbidas lentamente pero en cantidad suficiente como para causar envenenamiento, aunque algunos investigadores consideran que no existe la absorción de plomo a nivel cutáneo (19).

## **1.24 Distribución**

### **a) Intoxicación aguda**

Una intoxicación aguda se presenta generalmente por la ingestión accidental de una solución soluble de plomo (cuadros 2 y 3) (25), dependiendo la dosis de la especie animal afectada y alcanzando niveles sanguíneos tan elevados que los procesos homeostáticos son insuficientes para retirar el metal rápidamente para su almacenamiento o eliminación, por lo que todos los tejidos sufren una elevada exposición al tóxico (24).

La cantidad de plomo necesaria para causar envenenamiento es variable, dependiendo de la especie animal afectada, de la susceptibilidad individual, así como de la solubilidad de la fuente de plomo (25). Todas las especies domésticas son susceptibles a sufrir una intoxicación por este compuesto, pero dado sus hábitos alimenticios o a una mayor susceptibilidad, la intoxicación ocurre con mayor frecuencia en el ganado vacuno, equinos, fauna marina, carinos (8, 12, 20, 25) y palomas (35). Los animales jóvenes son más susceptibles que los adultos. Los caprinos, gallináceos y porcinos son más tolerantes (20). En el estudio realizado por Trust, *et al* (1990), se sugirió que el plomo es el causante del 2 a 3% de las muertes de origen no infeccioso en patos y gansos en los EUA (47).

Posteriormente a una intoxicación aguda, el plomo se encuentra inicialmente en glóbulos rojos, hígado, encéfalo, pulmones y riñones (12, 16, 17, 19). La concentración en estos órganos disminuye con el paso del tiempo ya que hay depósito simultáneo del metal en el tejido óseo (5, 16, 19).

En el humano, la acumulación y toxicidad por este elemento aparecen si se absorben más de 0.5 mg/día, mientras que la dosis letal de plomo absorbido se calcula en 0.5 g (20). En el ganado vacuno, una intoxicación letal aguda ocurre con 400-600 mg/kg de plomo en becerros y con 600-800 mg/kg de plomo en ganado adulto (cuadro 3) (8, 25).

## **b) Intoxicación crónica**

La intoxicación crónica es causada por la exposición continua de pequeñas dosis de plomo, que de manera independiente, serían insuficientes para causar una intoxicación, pero que al acumularse llegan a ser una dosis tóxica, pudiéndose depositar en diferentes tejidos (25). Un consumo diario de aproximadamente 6-7 mg/kg de peso vivo parece ser la dosis mínima con la que ocurre una toxicosis en el equino y en el bovino (cuadro 4) (8, 25).

Sin embargo, la acumulación de plomo en organismos parece ser reversible, como lo demuestran Russell, *et al* (1978), al transferir animales afectados una atmósfera esencialmente libre de plomo, resultando en una rápida remoción del metal del hígado, riñones y pulmones, así como una remoción a nivel óseo más lenta (38).

### **1.2.5 Mecanismo de acción**

La patogenia de la intoxicación por plomo no está bien entendida, sobre todo en los casos crónicos (48). Se ha observado que en los organismos, la exposición a dosis elevadas de plomo provoca alteraciones en diversos órganos (6, 20), ocasionando

transformos en el sistema nervioso central, daño renal, fallas en las hematopoyesis, daño cardiovascular, deterioro de las funciones hepáticas, además de poseer un efecto teratogénico (11, 24, 39, 45). En seres humanos, se asocia con aborto, reabsorción fetal, esterilidad (8) y alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa (8, 29, 40), mientras que en ratas provoca efectos carcinogénicos (9).

En general, se asume que el plomo es un tóxico citoplásmico (20) que interfiere con diferentes procesos metabólicos considerándose como los más importantes los que se mencionan a continuación:

#### **a) Sustitución del calcio**

Dado que el plomo y el calcio poseen cargas divalentes además de pesos atómicos similares, el plomo es capaz de mimetizar la acción de este último. Esto adquiere un papel relevante, ya que gran número de las funciones celulares están reguladas por este ion (14).

#### **b) Interacción con el grupo sulfhidrilo**

Se piensa que el plomo interfiere con las proteínas y enzimas que contienen el grupo thiol, también conocido como grupo sulfhidrilo (-SH) (8, 11, 14), alterando su

sitio activo y por lo tanto repercutiendo en su actividad (17). Las proteínas, por contar con diversas cantidades de este grupo químico a través del aminoácido cisteína, son más o menos susceptibles al plomo, dependiendo de la cantidad de cisteína en su molécula. Este hecho es importante, ya que algunas proteínas o enzimas necesitan tener sus grupos sulfhidrilo libres u ocupados con otros metales para llevar a cabo su acción enzimática o su actividad celular, por lo que al haber interacción del plomo con estos grupos, se inhibe su actividad biológica (14). Entre las moléculas cuyos grupos sulfhidrilo son indispensables para su función se encuentran la fosfatasa alcalina (14) y la deshidratasa del ácido delta-aminolevulínico (14, 17, 18, 32), así como la ferroquelatasa, también conocida como hemosideratasa. Esta última cataliza la incorporación del hierro al eritrocito, por lo que hay depósito de hierro en la médula ósea en forma de ferritina o hemosiderina (17, 18, 32).

### c) Inhibición de la síntesis hemática

El plomo interfiere con la síntesis hemática a diferentes niveles (8, 9, 17, 18, 19, 28, 29), debido a que causa ruptura de lisosomas y liberación de fosfatasa ácida, la cual es necesaria para la producción de energía y síntesis de proteínas, alterando de esta manera la maduración e integridad de los eritrocitos, provocando anemia además de disminución en la actividad de la médula ósea (8, 15, 19). Se ha

demostrado que al menos tres de las enzimas involucradas en la biosíntesis del grupo HEME son inhibidas por el plomo que se encuentra en las mitocondrias y citoplasma de los glóbulos rojos, lo cual podría explicar el por qué este metal causa anemia (32).

A nivel de mitocondrias, el plomo interfiere con la síntesis de porfirinas (16). Diversos investigadores han encontrado evidencias de inhibición en la formación de protoporfirinas, así también, se ha descrito la inhibición en la conversión de protoporfirinas a hemoglobina, provocando un aumento de protoporfirina libre en el eritrocito. Se desconoce la alteración bioquímica que causa el aumento en la acumulación de coproporfinógeno III (20).

#### **d) Generación de radicales libres**

Estos radicales libres son moléculas ionizadas muy reactivas, por lo que las células cuentan con mecanismos para reducirlos a un estado neutral. Uno de estos mecanismos es dependiente del glutatión, el cual cuenta con un grupo SH, por lo que no puede actuar en presencia del plomo, incrementándose el nivel citoplásmico de radicales libres con el consecuente daño celular por peroxidación (14).

**e) Interacción con la calmodulina**

Esta proteína es encargada de activar o inactivar a muchas otras proteínas en presencia del calcio. En otras palabras, el plomo puede activar a la calmodulina con la consecuente estimulación de enzimas o funciones celulares que normalmente solo responden en presencia del calcio. Uno de los ejemplos más interesantes a este nivel es la estimulación en la síntesis de neurotransmisores (14).

**f) Interacción con la respiración celular**

El plomo inhibe la cadena respiratoria (8, 14), ya que en ratas se ha demostrado que este metal disminuye la concentración de tiamina sérica, proteína que forma parte de la piruvato deshidrogenasa, que interviene con la forforilación oxidativa (8).

**g) Interacción con otras moléculas**

Otras enzimas que pudiesen ser afectadas por el plomo son aquellas que intervienen en la regulación de la replicación y la transcripción celular, tal es el caso de la RNA polimerasa (14, 18). Estas enzimas poseen una estructura molecular

típica que en su centro contiene Zn y pudieran ser susceptibles a cambiar este Zn por otros metales, incluyendo al plomo (14).

#### **h) Inmunosupresión**

Seyle *et al* (1966), describen que el plomo produce una disminución en la resistencia contra las infecciones bacterianas al inhibir la respuesta inmune afectando la función de los macrófagos y de los linfocitos T, planteándose la posibilidad de que este metal sea un agente bloqueador del sistema mononuclear fagocitario (41). En el caso de las aves, también puede alterarse la función inmunológica, tal y como lo demuestran Trust, *et al* (1990), quienes realizaron un estudio con patos silvestres, con el fin de determinar si la ingestión del plomo tenía efecto sobre la respuesta inmune, observando que este metal altera la producción de anticuerpos en estos animales (47).

#### **i) Efectos teratogénicos del plomo**

En investigaciones realizadas con mamíferos inferiores, se ha demostrado que el plomo es capaz de atravesar la placenta (19), alterando el desarrollo embrionario. En el hamster, el plomo produce malformaciones esqueléticas, mientras que experimentalmente, en ratas, es causa de reabsorción fetal así como de gran número

de anomalías, entre las que se citan ectopia visceral, acortamiento del tórax o abdomen, focomelia, sirenomelia y alteraciones de la cauda (3).

### **1.2.6 Signos clínicos**

Tanto en animales domésticos como en el humano, los signos clínicos en casos de intoxicación por plomo no son específicos (19, 23, 29), por lo que pueden ser malinterpretados o bien pasar desapercibidos (23), aunque por lo general, los más importantes son aquellos que guardan relación con el sistema nervioso y el aparato digestivo (8, 20, 22, 23, 29, 45).

#### **a) Signos nerviosos**

En caninos se mencionan ladridos histéricos (8), depresión (32), episodios convulsivos (8, 22), fotofobia, pérdida de los reflejos en los miembros torácicos (22), debilidad y temores musculares (32).

En el caso de los bovinos, éstos manifiestan hiperexcitabilidad (45), temores musculares, trismo, dando la apariencia de masticación, ptialismo, caminan en círculos y se golpean contra diferentes objetos, cierran los ojos de manera violenta, mueven las orejas rítmicamente y suben y bajan la cabeza (8).

Los equinos emiten sonidos guturales anormales ("ronquidos") aparentemente debidos a parálisis de nervios faríngeos y laríngeos (8).

#### **b) Signos gastrointestinales**

Los caninos presentan pérdida de peso (32), anorexia, vómito, dolor abdominal, diarrea o constipación (8, 20).

Los primeros signos de intoxicación en el bovino se caracterizan por depresión y anorexia, seguidos de constipación (8), diarrea (8, 45) y disminución de la motilidad ruminal (8).

En los equinos es frecuente el dolor abdominal intenso (8).

#### **c) Signos clínicos en el hombre**

Los signos clínicos más comunes son el dolor muscular, abdominal y articular (29), así como lascitud, vómito, diarrea, anorexia, estupor, convulsiones, cefalea, neuritis e ictericia (15, 24). También se menciona la parálisis radial, debida a una disminución en la velocidad de conducción nerviosa (40).

### 1.2.7 Diagnóstico Clínico

La cronicidad de ciertas intoxicaciones, como la producida por el plomo, involucra no solo la búsqueda de éste como agente primario, sino también la de otros compuestos que se ven afectados por dicho elemento, ya sea en su biosíntesis o en la acción sobre sustratos específicos a nivel celular (19). Entre las pruebas que con mayor frecuencia se emplean para su diagnóstico se encuentran:

a) *Medición de niveles de plomo en sangre (19,23,24), en orina (15,19,20) y en el cabello (8).* Las muestras de orina se utilizan con mayor frecuencia para casos de intoxicación aguda, por lo que deben ser obtenidas durante las primeras 12 a 14 horas posteriores a la exposición (19), considerándose en el hombre como parámetro normal un máximo de 0.08 mg Pb/día (15). El cabello es muy útil para casos de intoxicación crónica (8,19), ya que es un material inerte que tiene afinidad química por los metales pesados, incluido el plomo, el cual reacciona con los grupos sulfhidrilo, en especial con la cisteína presente en las proteínas foliculares, que son incorporadas a la molécula de queratina. En niños, el cabello no debe contener más de 31 ppm de plomo, mientras que en casos de envenenamiento, los niveles se elevan hasta alcanzar las 200 ó 300 ppm (8).

**b) Identificación de alteraciones hematológicas.** Estas incluyen fragilidad (20), puntilleo basófilo de los eritrocitos (18, 19) que corresponde a proteínas ribonucleares (23), expresión anormal de proferinas (20) y defectos en la biosíntesis de hemoglobina (15, 20, 24). Asimismo, se encuentra anemia (15, 19, 20) de tipo microcítico hipocrómico (19), metarubrocitosis (17, 23), reticulocitosis, leucocitosis con desviación a la izquierda (15, 20), anisocitosis, poiquilocitosis (15), hipalbuminemia e hipergammaglobulinemia (20).

**c) Examen de orina (15,18,19,20),** en donde es posible observar hematuria (15), cristaluria, proteinuria (15, 20), glucosuria (15, 19, 20, 24), coproporfirinuria (15, 20, 24), en especial de las coproporfirinas I, III y IX (18,20), fosfaturia (15), aminociduria (19, 24) y aumento en los niveles de ácido -aminolevulínico (18, 19, 20, 23, 24) que refleja interferencia directa con la biosíntesis del grupo HEME (18, 24).

**d) Examen de líquido cefalorraquídeo.** Presenta incremento en su presión (19) y en el número de proteínas (19, 20).

**e) Examen radiológico de huesos y cavidad abdominal.** En casos de intoxicación crónica es posible observar impregnaciones de plomo en estas regiones encontrándose las llamadas líneas de plomo en la metafisis de los huesos de más rápido crecimiento. En la luz intestinal se puede apreciar un material radio opaco

correspondiente a plomo. En el hombre, este último hallazgo es más aparente en la región rectosigmoides (19).

### **1.2.8 Tratamiento**

En los casos de intoxicación con plomo, es necesario iniciar el tratamiento tan pronto como se cuente con los datos de la concentración de este metal en sangre y orina (15). Para ello, se han utilizado diversos agentes quelantes, que forman compuestos solubles al combinarse con el plomo, por lo que se ve favorecida su movilización y eliminación renal (8, 17, 20, 23, 29, 32, 42), evitándose que continúe su absorción (20). Entre los agentes quelantes que se utilizan con mayor frecuencia se encuentran:

**a) EDTA (ácido etilén diaminotetracético), CaEDTA (edetato cálcico) y  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  (edetato disódico de calcio)**

Se administran vía endovenosa (29) y se consideran como los fármacos de elección en perros (20). Estos compuestos no retiran el plomo de los eritrocitos y no difunden bien en el líquido cefalorraquídeo. Su administración vía oral está contraindicada, ya que favorecen la absorción de plomo a nivel intestinal (8).

El tratamiento con base a EDTA debe ser aplicado en aquellos casos que cursen con encefalopatía, cólico o cuando los niveles de plomo sanguíneo sean muy elevados, requiriéndose estricta supervisión médica con cese a la exposición de la fuente contaminante (29). Así también, se debe tener cuidado en que no ocurra disminución en la concentración de otros metales en el organismo y mantener una diuresis adecuada para evitar su nefrotoxicidad (18).

Algunos autores mencionan que el tratamiento con EDTA por sí solo no es muy efectivo, por lo que se ha utilizado en combinación con fiamina (12) o con dimercaprol (8).

#### **b) Penicilamina**

Este compuesto se administra preferentemente por la vía oral, aumentando la tasa de movilización del plomo (24, 38) e incrementando los niveles de éste en orina hasta 5 veces (8, 24, 38). Al igual que el EDTA, no es capaz de separar el plomo de los eritrocitos (8).

**c) d- Penicilamina ( $\beta$ - $\beta$ -demetilcisteína,  $\alpha$  monotiol)**

Se obtiene como producto de la degradación de las penicilinas F, G, R y X, teniendo un efecto similar al de la penicilamina (8).

**d) BAL (dimercaprol ó 2,3-dimercapto-1-propanol)**

Posee una vida media de 4 a 6 horas, por lo que es necesario administrarlo repetidamente. El tratamiento con base en este fármaco posee varias ventajas, como lo son el aumento de los niveles de plomo tanto en orina como en heces fecales, remoción de plomo de los eritrocitos y una buena difusión a nivel cerebral, también es efectivo para devolver los grupos sulhidrilo (-SH) en las enzimas y cofactores afectados por el plomo (8).

**e) Tiamina**

El efecto de esta vitamina no está bien definido, ya que aunque induce la desaparición de los signos clínicos en casos de intoxicación por plomo, se desconoce el modo exacto en el que actúa (12).

## **f) Otros tratamientos**

Dada la toxicidad de los agentes quelantes, se han investigado nuevos fármacos, como la hemantina y el ácido 2-3-dimercaptosuccínico, el cual se considera prácticamente atóxico, además de que no disminuye la concentración de otros metales (17).

En el hombre, en los casos de intoxicación por plomo ocurridos por vía oral, la terapia consiste en lavados gástricos a base de sulfato de magnesio, junto con el uso de dimercaprol, EDTA adicionado con procaína, manitol, fenobarbital y anticonvulsivos derivados de la hidantoína (15).

## **1.2.9 Hallazgos anatomopatológicos**

### **a) Lesiones macroscópicas**

Generalmente los cambios macroscópicos no son específicos para establecer un diagnóstico. Entre las alteraciones descritas con más frecuencia en intoxicaciones por plomo se incluyen edema cerebral y cerebelar, sobre todo a nivel talámico, incremento del líquido cerebro espinal, dilatación esofágica, úlceras gástricas y congestión intestinal, además de aumento de peso en riñones, hígado, bazo y

corazón. Igualmente, el hígado llega a presentar un aspecto pálido, de color amarillo asociado a cambio graso y con degeneración centrolobulillar (8, 15, 20, 26). En casos de intoxicación aguda, los riñones se aprecian hiperémicos con algunas hemorragias, mientras que en intoxicaciones de tipo crónico se produce fibrosis renal (8).

#### **b) Lesiones microscópicas**

##### **Sistema nervioso**

El sistema nervioso se afecta al sufrir una disminución en el aporte sanguíneo ya que hay daño en capilares con edema o colapso de pequeñas arteriolas. Los nervios periféricos pueden sufrir desmielinización parcial. En casos de intoxicación crónica, hay edema cerebral, malacia cerebrocortical, hinchazón de astrocitos, proliferación vascular y degeneración de nervios (8, 15). Hamir y Sullivan (1984), observaron que las lesiones en sistema nervioso central se localizaban principalmente en las regiones frontal y parietal de la corteza cerebral, aunque el núcleo basal y el cerebelo también se veían afectados. Las lesiones cerebrocorticales parecían ser bilaterales aunque no simétricas. Las alteraciones corticales consistieron principalmente en hipertrofia e hiperplasia de la adventicia de vasos sanguíneos, además de astrocitosis, microgliosis y vacuolización de neuronas piriformes (22).

## **Aparato Urinario**

En el riñón, el plomo ocasiona degeneración y necrosis de células tubulares (8, 10, 15, 20, 26, 45), alteración en la estructura mitocondrial (26), además de la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares (CIIN) ácido alcohol resistentes en células del epitelio renal tubular (2, 6, 9, 13, 15, 20, 21, 26, 42). En algunos estudios, se ha observado que el plomo también puede formar cuerpos de inclusión intracitoplásmicos (CIIC) en estas mismas células (21). El bismuto puede causar inclusiones similares, pero en el perro no se ha descrito que al ser expuestos a grandes cantidades de este metal se produzcan inclusiones en el epitelio renal (21). En modelos experimentales con ratas se ha observado la presencia de trombos de fibrina en los capilares del glomérulo, generalmente asociados a necrosis de arteriolas pequeñas y medianas, así como la presencia de trombos en los vasos glomerulares aferentes (41).

## **Sistema Musculoesquelético**

El sistema óseo es el único capaz de retener grandes cantidades de plomo en forma de trifosfato insoluble de plomo (19). Se han observado cuerpos de inclusión

en osteoclastos de cerdos, perros, ratas y conejillos de indias a los que se les ha administrado este metal (21). En la médula ósea hay aumento en el número de neutrófilos segmentados y en las series mieloides (32). Además, hay degeneración de fibras musculares (8, 15).

### **Aparato Digestivo**

**Tracto gastrointestinal.** Dreischbach, et al (1984) y Hamir (1986), describen que en exposiciones agudas de este tóxico por vía oral, es posible encontrar necrosis de la mucosa gastrointestinal (15, 20).

**Hígado.** Los procesos tóxicos que involucran al hígado se caracterizan por desorganización de la arquitectura del parénquima, particularmente a nivel centrolobulillar (15, 16, 20), además de hemorragias masivas alrededor de vena porta (41). Por lo general no se observan áreas significativas de degeneración o necrosis (15, 16, 20). Se considera que este órgano juega un papel muy importante en los casos de intoxicación por plomo, ya que recibe gran parte de este metal que ha penetrado en el organismo (11, 16).

Estudios ultraestructurales a nivel hepático en casos de intoxicación con nítrito de plomo vía oral revelan alteraciones principalmente en las mitocondrias, en

en osteoclastos de cerdos, perros, ratas y conejillos de indias a los que se les ha administrado este metal (21). En la médula ósea hay aumento en el número de neutrófilos segmentados y en las series mieloides (32). Además, hay degeneración de fibras musculares (8, 15).

### **Aparato Digestivo**

**Tracto gastrointestinal.** Dreischbach, et al (1984) y Hamir (1986), describen que en exposiciones agudas de este tóxico por vía oral, es posible encontrar necrosis de la mucosa gastrointestinal (15, 20).

**Hígado.** Los procesos tóxicos que involucran al hígado se caracterizan por desorganización de la arquitectura del parénquima, particularmente a nivel centrolobulillar (15, 16, 20), además de hemorragias masivas alrededor de vena porta (41). Por lo general no se observan áreas significativas de degeneración o necrosis (15, 16, 20). Se considera que este órgano juega un papel muy importante en los casos de intoxicación por plomo, ya que recibe gran parte de este metal que ha penetrado en el organismo (11, 16).

Estudios ultraestructurales a nivel hepático en casos de intoxicación con nitrito de plomo vía oral revelan alteraciones principalmente en las mitocondrias, en

donde se aprecia una clara hinchazón así como aumento del retículo endoplásmico liso y rugoso además de incremento en el número de lisosomas (9, 16).

La observación de CIIN eosinofílicos y ácido alcohol resistentes a nivel hepático, renal y en osteoclastos se consideran como diagnósticos de intoxicación por plomo (2, 6, 9, 13, 15, 20, 21). Estos cuerpos de inclusión han recibido poca atención, en especial si se les compara con los de origen viral (7). No se sabe si estos cuerpos de inclusión reflejan una respuesta fisiológica hacia el plomo o si son una agregación no selectiva de proteína nuclear (42).

Los cuerpos de inclusión por plomo se observan como pequeños gránulos eosinofílicos, algunas veces rodeados de lo que podría ser cromatina nuclear (2), son complejos de proteína-plomo y han sido reproducidos en cultivo de tejidos (20). Ultraestructuralmente, en ratas, estos cuerpos de inclusión se observan como densas masas rodeadas por redes fibrosas y están formados por un tipo especial de proteína que ha sido denominada como p32/6.3, cuyo peso molecular es de 32,000 y su punto isoeléctrico de 6.3. Dicha proteína no es un constituyente normal del hígado o riñón de ratas normales (42).

A diferencia de los cuerpos de inclusión por enfermedades virales, estos no contienen DNA (7), informándose de CIIN en hígado en 59% de los casos y CIIN renales en el 84% (8). Se considera que estas inclusiones no se forman rápidamente,

al menos a nivel hepático, aun cuando los niveles de plomo en el hígado sean muy altos (20). Parece ser que la función de la proteína hallada en los cuerpos de inclusión es la de unirse al plomo y por lo tanto, minimizar sus efectos (42).

Diversas investigaciones tendientes a evaluar la absorción y depósito de plomo en seres humanos han revelado resultados discrepantes, ya que *Stringer, et al* (1974), determinaron que los niveles de este metal en pulmones eran más elevados en los hombres comparativamente con las mujeres (43), contrariamente a lo observado por *Sumino, et al* (1973), quienes trabajaron con diversos órganos, incluyendo hígado y pulmones (45). Por otra parte, *Barry*, (1981), no encontró diferencias por sexo o edad en la concentración de plomo en el hígado (4).

En animales, es poca la literatura que describe si el sexo influye en la absorción de diferentes sustancias, incluyendo aquellas que contienen plomo. Sin embargo, en algunos estudios realizados con hígados de ratas, se ha demostrado que existe un control genético por sexo el cual actúa en la absorción, distribución, biotransformación y excreción de varios compuestos, tales como carcinogénicos y aminas aromáticas (30,31).

Por todo lo anteriormente expuesto y con el propósito de obtener mayor información acerca de las repercusiones provocadas por la inhalación de plomo así

como la evaluación de su posible efecto en el hígado, se realizó un estudio experimental en el ratón.

En la literatura revisada no se hace mención a algún método de estudio para este metal por medio de inhalación y sus posibles repercusiones a nivel hepático, por lo que en este trabajo se eligió al azar la cepa y peso de los animales.

## II

### **HIPOTESIS**

**El plomo al ser inhalado pasa a la circulación general llega al hígado y provoca lesiones a este nivel, habiendo diferencias por sexo en la presentación de las mismas debido a diversos factores que intervienen en el metabolismo de este órgano.**

## III

### **OBJETIVO**

**Identificar las alteraciones hepáticas por sexo que se presentan secundarias a la inhalación aguda de acetato de plomo en un modelo experimental en ratón.**

## IV

**MATERIAL Y METODOS**

Se utilizaron ratones cepa CD1, 110 machos y 110 hembras, con un peso promedio de 25±7 gramos, los cuales fueron lotificados de la siguiente manera: grupos problema 80 hembras (grupo A) y 80 machos (grupo B), considerando como grupos control 30 ratones hembra (grupo C) y 30 machos (grupo D). Los animales problema inhalaron acetato de plomo al 0.1M en agua desionizada por una hora diaria, tres veces por semana (lunes, miércoles y viernes) durante dos semanas. Las inhalaciones se realizaron en una caja de acrílico totalmente sellada con una capacidad para 7.2 litros con una entrada conectada a un ultranebulizador DEVILBESS con un flujo de 15 litros/min. Para la valoración de la concentración del metal en la caja se colocó un filtro en la salida del nebulizador. La determinación se hizo de acuerdo a la fórmula:  $C = M/V$ , donde C = concentración de las partículas de plomo en el volumen de aire filtrado, M = masa de partículas retenidas en el filtro y V = volumen de aire filtrado. Los resultados se expresan en mg/m<sup>3</sup>. Los animales de los grupos control inhalaron el vehículo (agua desionizada) con la misma frecuencia de los grupos experimentales. Posterior a cada sesión de inhalación, los animales estuvieron confinados en cajas de acrílico y tuvieron libre acceso a agua y comida. El experimento se dividió en dos partes: Fase I, que

comprendió el período de inhalación que constó de dos semanas y Fase II, que abarcó los primeros quince días posteriores al período de inhalación. A partir de la primera inhalación, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical a los días 1, 3, 5, 7, 9 y 15 de las fases I Y II. Posteriormente a los sacrificios, se obtuvo el hígado de cada uno de los ratones de los grupos problema y de los grupos control para determinar los niveles de plomo por medio de la técnica de espectrofotometría de absorción atómica así como la realización de estudios histopatológicos empleando como fijador formalina al 10% amortiguada a pH de 7.2 - 7.4 por 48 horas para su posterior procesamiento de acuerdo a la técnica de inclusión en parafina. Se realizaron cortes de 4mm de espesor teñidos con hematoxilina-eosina y *Ziehl-Neelsen* modificado para su observación y valoración al microscopio de luz. Para la valoración de los cortes histológicos se emplearon los siguientes criterios, de acuerdo a Duran, *et al* (1991): ausencia de daño = sin graduación; daños mínimos, correspondientes a congestión centrolobulillar, vacuolización discreta a moderada del citoplasma de los hepatocitos, así como dilatación ligera de sinusoides = 1; congestión difusa, vacuolización grave y dilatación grave de sinusoides = 2; cuerpos de inclusión intranucleares eosinofílicos y/o ácido alcohol resistentes = 3. Los resultados histológicos se compararon por sexo de acuerdo a la escala utilizada. Los valores de plomo en el hígado se expresaron en mg/g de tejido seco. Para evaluar las diferencias por sexo en la concentración de plomo en el hígado se aplicó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) con un límite de confianza del 5%.

## V

**RESULTADOS****5.1. Espectrofotometría de absorción atómica**

La determinación en la concentración de plomo en hígado por medio de la técnica de espectrofotometría de absorción atómica mostró la presencia de este metal en los animales expuestos al mismo, siendo más elevados en el grupo B, ya que mostraron diferencias significativas desde el inicio de la fase I hasta el primer día de la fase II. En contraste, los grupos control mostraron niveles incipientes y constantes de plomo tanto en la fase I como en la II (cuadro 5).

La concentración de plomo en la caja de inhalaciones, se determinó por la digestión de los filtros utilizados, tal y como se menciona en el estudio realizado por Moncada (1994) (33). Los niveles fueron de  $71,800 \text{ mg/m}^3$

**5.1.1 Fase I**

En esta fase, los grupos A y B presentaron niveles similares de plomo (gráfica 1), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre sexos durante toda la fase. Posterior al día 5, en el cual se observó el primer pico en la concentración de plomo, en

ambos grupos se apreció un decremento al día 7, para posteriormente, continuar en ascenso la concentración del metal. Asimismo, la máxima concentración en ambos sexos se presentó al día 15.

### **5.1.2 Fase II**

Se caracteriza por una disminución drástica en los niveles de plomo en ambos grupos problema, existiendo diferencias significativas entre sexos en el día 1. A partir del día 11 hasta la finalización de la fase, la concentración de plomo tanto en el grupo A como en el B es similar a la de los grupos control C y D (cuadro 5).

## **5.2. Histopatología**

### **5.2.1 Fase I**

En el grupo A entre los días 1 y 3 se observó que el parénquima hepático presentaba alteraciones mínimas, acentuándose el daño durante los siguientes días (gráfica 2). Los principales cambios histopatológicos que se apreciaron en el día 1 fueron clasificados como 1, ya que consistieron principalmente en ligera dilatación de sinusoides alrededor de venas centrales, ligera anisonucleosis, vacuolización moderada del citoplasma de los hepatocitos, así como moderada reactividad de macrófagos hepáticos. A partir del día 3, los cambios estructurales se clasificaron como 2, apreciándose dilatación grave de sinusoides, vacuolización grave del citoplasma de los hepatocitos, especialmente en relación con venas centrales, además de discretos focos de necrosis coagulativa.

En el grupo B entre los días 1 y 3 las alteraciones fueron más marcadas y posteriormente decrecieron (gráfica 2). En el día 1 los daños fueron clasificados como 2. A partir del día 3, las alteraciones se catalogaron como 1.

En ninguno de los 2 grupos se apreciaron cuerpos de inclusión intranucleares o ácido alcohol resistentes.

### **5.2.2 Fase II**

En el grupo A, la magnitud del daño en el parénquima hepático se clasificó como severa durante todos los días (gráfica 2), a excepción del día 1, en donde las alteraciones fueron mínimas, por lo que se catalogaron como 1. A partir del día 3, el daño se clasificó como 2, ya que se apreció gran vacuolización del citoplasma, además de disociación marcada de cordones hepáticos. Desde el día 7 hasta el final de la fase, además de los cambios histopatológicos mencionados, se apreciaron 2-3 mitosis en campo seco débil y focos bien delimitados de linfocitos en relación con venas centrales.

En el grupo B, la magnitud del daño hepático al día 1 se consideró como severa, clasificándose como de tipo 2. Desde el día 3, las alteraciones observadas se catalogaron como de tipo 1 (gráfica 2). A partir del día 7 hasta la finalización de la fase, se apreciaron focos bien delimitados de linfocitos en relación con venas centrales.

Al igual que en la fase I, en ninguno de los dos grupos se apreciaron estructuras compatibles con cuerpos de inclusión.

### **5.2.3 Grupos control**

En ambas fases, los grupos C y D mostraron una muy ligera vacuolización del citoplasma, además de focos bien delimitados de linfocitos en relación con venas centrales.

## VI

## DISCUSION

Es bien conocido que el plomo se encuentra presente en la atmósfera como contaminante, aunque no se conocen con detalle los efectos que pueda ocasionar a la salud (33, 46). La mayoría de los estudios enfocados a evaluar los efectos tóxicos del plomo en mamíferos han sido realizados utilizando diferentes compuestos de este metal administrados por la vía oral (3, 6, 9, 12, 16, 21, 22, 42, 45, 47, 48) y la endovenosa (11, 13, 41), dando poco énfasis a la vía respiratoria (33, 39) a pesar de que ésta, junto con la vía oral constituye una ruta de acceso muy importante para el plomo (17, 19, 20, 28, 34, 39). Asimismo, cabe resaltar que hasta el momento, no se ha establecido la cantidad de plomo que permanece en el organismo después de ser inhalado (37). De ahí la importancia de realizar estudios experimentales en este sentido, sobre todo en grandes centros urbanos como la Ciudad de México, en donde constantemente se ven sobrepasados los límites permisibles de plomo en el aire (1). Independientemente de la vía de entrada, la distribución del plomo en los tejidos se ve condicionada por su ruta de administración, su forma química (25), así como por la dosis empleada, aunque al igual que para otros agentes xenobióticos, es difícil establecer la relación dosis-daño (33), ya que existe gran variación en la susceptibilidad individual y por especie (25). En este estudio se utilizó acetato de plomo, un compuesto soluble y de fácil absorción (25). Salgado (1993) determinó que una concentración de 0.1M de acetato de plomo al ser inhalada por ratones durante 2 semanas, fue capaz de provocar una respuesta de tipo agudo sin llegar a ser letal (39).

El presente trabajo se dividió en dos períodos, de inhalación (fase I) y post-inhalación (fase II), con la finalidad de medir la concentración de plomo en el hígado, los daños causados a este nivel y las diferencias de ambos por sexo, considerando que es uno de los órganos principales para el depósito de plomo en casos de intoxicación aguda (11, 25).

Al evaluar los resultados de la concentración de acetato de plomo en el hígado, se pudo observar que a lo largo de toda la fase I, hubieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre las hembras (grupo A) y los machos problema (grupo B) (cuadro 5), sin embargo, la curva de concentración de plomo fue similar entre ambos sexos (gráfica 1). En la fase II, se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el día 1 (cuadro 5), aunque de nuevo, la curva de concentración de plomo es similar para ambos grupos (gráfica 1).

Comparando los resultados antes mencionados con los hallazgos histológicos, se apreció que la gravedad de los daños no es directamente proporcional a la concentración de plomo en el tejido hepático, ya que a pesar de que durante ambos períodos experimentales los niveles de plomo fueron más altos en el grupo B, las lesiones más constantes y severas se presentaron en el grupo A y no coincidieron con el pico máximo de concentración de plomo en este órgano, ocurrido a los 15 días de la fase I. El hecho de que en el grupo B, los cambios histológicos más graves se hayan observado en los días 1 y 3 de la fase I pudiera

estar relacionado con una predisposición de los mismos hacia un daño hepático agudo, tal y como lo sugieren Columbano, *et al* (1983), en cuyo estudio los daños más severos se apreciaron 3 días después de administrar acetato de plomo por la vía endovenosa (11).

La mayor severidad del daño, observado en las hembras problema (grupo A) con respecto a los machos (grupo B), pudiera ser debido a que presentan una mayor susceptibilidad a este nivel, ya que algunos autores consideran que la respuesta tisular hacia diversos agentes varía de acuerdo al sexo, debido a diferencias fisiológicas naturales (33). Morcada (1994), quien evaluó el daño a nivel pulmonar con este mismo modelo experimental, describe que las lesiones más graves se presentaron en los machos, a pesar de que las hembras mostraron los niveles más altos de plomo en este órgano (33). Estos hallazgos, totalmente opuestos a los encontrados en el hígado, tal vez sean debido a que aunque el plomo inhalado penetra al organismo, efectivamente existen diferencias entre sexos tanto para su depósito en diferentes tejidos, como para la magnitud de los daños que provoca y que al parecer, estos no dependen necesariamente de su concentración en un tejido determinado, sino probablemente a la capacidad del individuo para metabolizarlo o bien, para transportarlo hacia otros tejidos.

Autores como McQueen, *et al* (1986), quienes han estudiado la variación por sexo en la biotransformación de diferentes compuestos, encontraron que en el hígado de ratas macho, existe un mayor contenido y actividad de diferentes enzimas, entre las que destaca

la citocromo P-450 (31). A pesar de que hasta el momento, no se ha establecido el contenido de la citocromo P-450 en el hígado de ratones, posiblemente se podría sugerir que la mayor severidad de las lesiones observadas en las hembras sean debidas a que éstas, también contengan una menor cantidad de este grupo enzimático, lo cual favorecería la presentación de problemas para la detoxificación de diversas sustancias a nivel hepático, entre las que se podría incluir al plomo. Por otra parte, la presentación de vacuolización de hepatocitos podría estar relacionada a una esteatosis provocada por una interacción del plomo con el grupo sulfhidrido de la enzima glutation-peroxidasa, la cual es responsable de la detoxificación de diversos metabolitos a nivel hepático, como señalan Díaz-Barriga, *et al* (1993) (14). Desafortunadamente, no fue posible realizar tinciones especiales para identificar lípidos debido a que las muestras de los tejidos fueron fijadas en formalina al 10%.

Los cambios histológicos descritos en este trabajo, tales como dilatación de sinusoides, disociación de cordones hepáticos en relación con venas centrales y vacuolización del citoplasma, muestran cierta semejanza con algunos estudios en que se administró plomo por la vía oral (16), lo que parece indicar que no existe diferencia con la administración de este metal entre estas dos vías de inoculación.

Aunque en este modelo se manejaron concentraciones de plomo mucho más elevadas que las encontradas a niveles atmosféricos, consideramos que en este sentido es de

utilidad para poner de manifiesto la importancia de la vía respiratoria como una fuente de ingreso para tóxicos medioambientales que se distribuyen en forma sistémica y que pueden producir alteraciones en diferentes tejidos.

En este trabajo se pudo observar, que al menos con este modelo experimental la ruta inhalada constituye una vía importante para la intoxicación aguda por plomo a nivel hepático, existiendo diferencias significativas por sexo ( $p < 0.05$ ) en lo que se refiere a la gravedad del daño y la concentración del metal en el tejido.

## VII

## LITERATURA CITADA

1. Albert, L. A. and Badillo, F.: Environmental lead in Mexico. *Rev Env Cont Tox* 117:1-49 (1991).
2. Angevine, J. M., Kappas, A., DeGowin, R. L. and Spargo, B. H.: Renal tubular nuclear inclusions of lead poisoning. *Arch Pathol* 73:486-494 (1962).
3. Antich, C. y Mon, M.: Efectos teratogénicos del plomo. *Inst Cancer Cirug Cardiovasc (Cuba)* 7:115 a 128 (1977).
4. Barry, P. S.: Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med* 38:61-71 (1981).
5. Barltrop, D., Barret, A. J. and Dingle, J. T.: Subcellular distribution of lead in the rat. *J Lab Clin Med* 77:705-712 (1971).
6. Beaver, D. L.: The ultrastructure of the kidney in lead intoxication with particular reference to intranuclear inclusions. *Am J Pathol* 39:195-208 (1961).
7. Bracken, E. C., Beaver, D. L. and Randall, C. C.: Histochemical studies of viral and lead-induced intranuclear bodies. *J Pathol Bact* 75:253-256 (1958).
8. Buck, W. B., Osweiler, G. D. and Van Gelder, G. A.: Clinical and Diagnostic Veterinary Toxicology. *Kendall & Hunt Publishing Co., USA* 1973.
9. Choie, D. D. and Richter, G. W.: Cell proliferation in rat kidney induced by lead acetate and effects of uninephrectomy on the proliferation. *Am J Pathol* 66:265-274 (1972).
10. Cohen, S., Sweet, A. Y., Mautner, W., Churg, J. and Grishman, E.: Light and electron microscopy of lead nephropathy. *Am J Dis Child* 100:559-560 (1960).
11. Columbano, A., Ledda, G. M., Siriga, P., Ferra, T. and Paris, P.: Liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate. *Am J Pathol* 110:83-88 (1983).
12. Coppock, R. W., Wagner, W. C., Reynold, J. D., Vogel, R. S., Gelberg, H. B., Florence, L. Z. and Wolff, W. A.: Evaluation of edetate and thiamine for treatment of experimentally induced environmental lead poisoning in cattle. *Am J Vet Res* 52:1860-1865 (1991).
13. Craan, A. G., Malick M. A. and Páan, A. Y.: Segmental and intracellular distribution of lead in rat kidney and salivary glands. *Toxicol* 42:157-179 (1986).

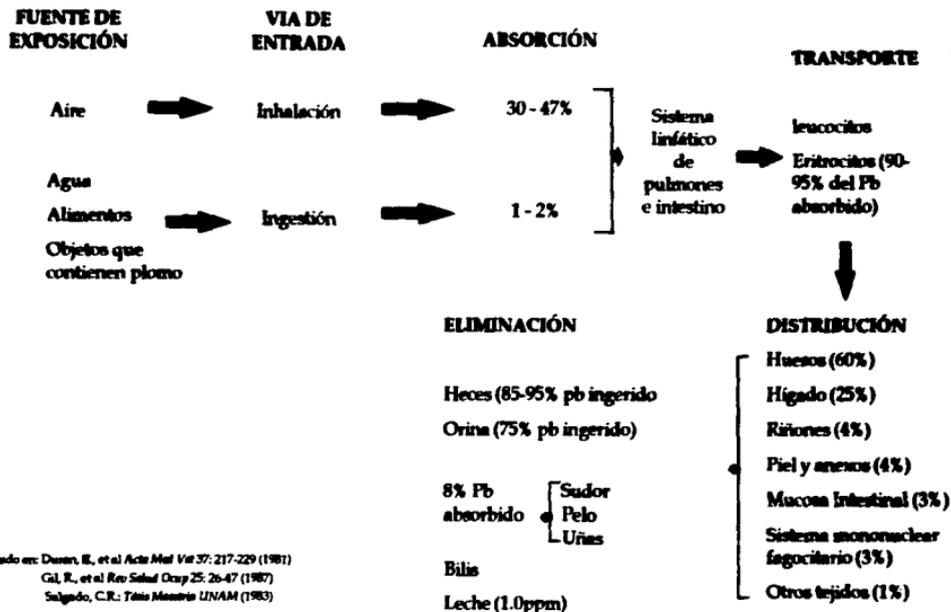
14. Díaz-Barriga, F., Yáñez, L., Carrizales, L., Mejía, J., Batres, L. y Ramos, O.: Algunos mecanismos de la toxicidad de los metales pesados. *La importancia biológica de los iones inorgánicos*. Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo. 1o. Edición 1993.
15. Dreischbach, R. H.: *Manual de Toxicología Clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento. El Manual Moderno*, México, D. F. (1984).
16. Duran, E., Roncero, V., Redondo, E., Masot, J. and Gazquez, A.: Structural, ultrastructural and morphometric study of mouse liver following experimental lead poisoning. *Acta Med Vet* 37:217-229 (1991).
17. García, M. E., Jurco, M. P., Molina, B. G. y Arrieta, A. N.: Efectos tóxicos por impurezas de plomo encontradas en fábricas de aluminio. *Rev Med IMSS* 19:561-565 (1981).
18. García, V. A., Flores, A. S. y Cervantes, J. J.: Intoxicación crónica por plomo. Presentación de un caso. Revisión de aspectos biológicos, diagnósticos y terapéuticos. *Rev Med Hosp Gral* 43: 386-388 (1980).
19. Gil, R. y Lizano, J.: Saturnismo. Valores normales de plomo y otros parámetros de biosíntesis de hierro en niños y adultos. *Rev Salud Ocup* 25:26-47 (1987).
20. Hamir, A. N.: Review of lead poisoning in dogs. *Vet Bull* 56:1059-1070 (1986).
21. Hamir, A. N. and Sullivan, N. D.: Acid fast inclusions in tissues of dogs dosed with lead. *J Comp Path* 93:307-317 (1983).
22. Hamir, A. N. and Sullivan, N. D.: Neuropathological lesions in experimental lead toxicosis of dogs. *J Comp Path* 94:215-231 (1984).
23. Hamir, A. N.; Wilkinson, J. S. and Hardson P. D.: Lead poisoning and canine distemper. *J Small Anim Pract* 23:301-305 (1982).
24. Hardy, H. L.; Richard, I. C.; Maloof, C. C.; Boylen, G. W. and Howell, M. C.: Lead as an environmental poison. *Clin Phar Therap* 12: 982-1002 (1971).
25. Humphreys, D. J.: Effects of exposure to excessive quantities of lead in animals. *Br Vet J* 147:18-30 (1991).
26. Hutton, M.: Metal contamination of feral pigeons *Columba livia* from the London area. Part 2 - Biological effects of lead exposure. *Environ Pollut* 22:281-293 (1980).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

27. Kimebert W. C., Sundberg, J. P., Nyoboer, R. W., Reynolds, B. S., Kasten, S. C. and Beasley, V. R.: Industrial lead contamination of an Illinois Wildlife refuge and indigenous small mammals. *JAVMA* 185:1309-1313 (1984).
28. Kumar, S., Singh, D., Metha, D., Rarg, R. R., Garg, M. L. Singh, N., Mangal, P. C. and Trehari, M.: Effect of automobile exhaust on the distribution of trace elements Fe, Cu and Zn supplementation. *Biol Trace Ele Res* 31:51-62 (1991).
29. Lilis, R., Fischbein, A., Eisinger, J., Blumber, W. E., Diamond, S., Anderson, H. A., Rom, W., Rice, C., Sarkozi, L., Kor, S. and Selikoff, I. J.: Prevalence of lead disease among secondary lead smelter workers and biological indicators of lead exposure. *Environ Res* 14:255-285 (1977).
30. McQueen, C. A., Miller, M. J. and Williams, G. M.: Sex differences in the biotransformation of 2-acetylaminofluorene in cultured rat hepatocytes. *Cell Biol Toxicol*:271-281 (1986).
31. McQueen, C. A. and Way, B. M.: Sex and strain differences in the hepatocyte primary culture/DNA repair test. *Environ Molec Mutag* 18:107-112 (1991).
32. Mitea, E. S., Oelene, F. W., Penumathy, L. and Moore, W. E.: Effect of chronic lead exposure on the canine bone marrow. *Am J Vet Res* 41: 662-665 (1980).
33. Morcada, H. S.: Modelo experimental en ratón para determinar las diferencias por sexo, en la respuesta tisular pulmonar por inhalación aguda de acetato de plomo. *Tesis de Licenciatura*. Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, D. F., 1994.
34. Montoya, M. A., Maldonado, T. L., Landazuri, L. P., Montes A. F., Escobar, M. R. y Margair, J. C.: Determinación de plomo en la sangre del cordón umbilical en recién nacidos normales. *Arch Invest Med* 12:457-462 (1981).
35. Ohi, G., Seki, H., Minowa, K., Mizoguchi, I. and Sugizori, K.: Acute lead poisoning of the pigeon induced by single intraperitoneal administration of lead acetate. *Arch Toxicol* 46: 265-272 (1980).
36. Oyanguyen, C.: Indices biológicos en la exposición a plomo. *Boletín Ins. Nal. Sal Pub (Chile)* 24:188-190 (1983).
37. Rabinowitz, M. B., Wetherill, G. W. and Kopple, J. D.: Magnitude of lead intake from respiration by normal man. *J Lab Clin Med* 90:328-248 (1977).

38. Russell, J. C., Griffin, T. B., McChesney, E. W. and Coulston, F.: Metabolism of airborne particulate lead in continuously exposed rats: Effect of penicillamine on metabolism. *Ecotoxicol Environ Safety* 4:9-33 (1978).
39. Salgado, C. R.: Alteraciones ultraestructurales de la célula de clara de pulmón de ratón secundarias a la inhalación aguda de plomo. *Tesis de Maestría*. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F. (1993).
40. Seppäläinen, A. M. and Hemberg, S.: A follow-up study of nerve conduction velocities in lead exposed workers. *Neurobehav Toxicol Teratol* 4:721-723 (1982).
41. Seyle, H., Tuchweber, B. and Bertok, L.: Effect of lead acetate on the susceptibility of rats to bacterial endotoxines. *J Bacteriol* 91:884-890 (1966).
42. Shelton, K. R. and Egle, P. M.: The proteins of lead-induced intranuclear inclusion bodies. *J Biol Chem* 257: 11802-11807 (1982).
43. Stringer, C. A., Zingaro, R. A., Creech, B. and Kolar, K. L.: Lead concentrations in human lung samples. A statistical analysis. *Arch Environ Health* 29:268-270 (1974).
44. Sumino, K., Hayakawa, K., Shibata, T. and Kitamura, S.: Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch Environ Health* 30:487-494 (1975).
45. Swarup, D. and Maiti, S. K.: Changes in some biochemical constituents in blood and cerebrospinal fluid of lead intoxicated calves. *In J An Sc* 61:942-945 (1991).
46. Tsaihsa, J. C. and Earl, J. L.: Lead aerosols in the atmosphere: Increasing concentration. *Science* 169:377-380 (1970).
47. Trust, A. K., Miller, M. W., Penumarthy, L. and Moore, W. E.: Effects of ingested lead on antibody production in Mallards (*Anas platyrhynchos*). *J Wild Dis* 26:316-322 (1990).
48. Upadhyay, A. K., Swarup, D. and Vanamayya P. R.: Clinicopathological observations in experimental chronic lead intoxication in calves. *In J An Sc* 60:401-403 (1990).

**Cuadro 1**  
**METABOLISMO DEL PLOMO EN MAMÍFEROS**  
**(Intoxicación aguda)**



Basado en: Daston, B., et al *Acta Med Viet* 37: 217-229 (1981)  
 Gil, R., et al *Rev Salud Ocup* 25: 26-47 (1987)  
 Salgado, C.R.: *Tóxicos* UNAM (1983)

## CUADRO 2

## SOLUBILIDAD EN AGUA DE DIFERENTES COMPUESTOS DE PLOMO\*

COMPUESTO	SOLUBILIDAD
Plomo metálico	Insoluble
Acetato básico de plomo	Muy soluble
Acetato de plomo	Muy soluble
Bromuro de plomo	Ligeramente soluble
Carbonato de plomo	Insoluble
Cromato de plomo	Insoluble
Citrato de plomo	Prácticamente insoluble
Oxido de plomo	Prácticamente insoluble
Nitrato de plomo	Muy soluble
Sulfato de plomo	Prácticamente insoluble

\* Adaptado de: Humpreys, *Br Vet* / 147: 18-30 (1991)

**CUADRO 3**  
**TOXICIDAD DEL PLOMO EN DIFERENTES ANIMALES DOMESTICOS**  
**INTOXICACION AGUDA\***

ESPECIE	CANTIDAD DE PLOMO NECESARIA PARA CAUSAR LA INTOXICACION
Bovino	50-100g de acetato de Pb (80 a 160mg Pb/Kg PV para una vaca de 600 Kg) 600 a 800mg Pb/Kg PV de cualquier otra sal de plomo.
Equino	500 a 750g de acetato de Pb (1.25 a 1.9g de Pb/Kg PV para un caballo de 400 Kg)
Ovino y caprino	4 a 20g de acetato de Pb (2.9 a 5.7mg de Pb/Kg PV para una oveja de 70 Kg y de 4 a 8mg de Pb/Kg PV para una cabra de 50 Kg)
Suino	10 a 25g de acetato de Pb
Canino	10 a 25g de acetato de Pb

\* Adaptado de Humpreys. *Br Vet* / 147: 18-30 (1991)

PV = peso vivo

**CUADRO 4**

**TOXICIDAD DEL PLOMO EN DIFERENTES ANIMALES DOMESTICOS**

**INTOXICACION CRONICA\***

ESPECIE	CANTIDAD DE PLOMO NECESARIA PARA CAUSAR UNA INTOXICACION
<b>Bovino</b>	3.3 a 3.8mg Pb/ Kg PV de acetato de plomo por 6 a 8 sem.
<b>Equino</b>	1.7mg Pb/ Kg PV/ día.
<b>Ovino</b>	No gestante: 4.4mg Pb/ Kg PV/ día de acetato de Pb. Gestante: 0.6mg Pb/ Kg PV/ día de acetato de Pb.
<b>Caprino</b>	Varía de 0.62g de Pb/ Kg PV/ día/ 18 días a 0.94g de Pb/ Kg PV/ día/ 49 días.
<b>Canino</b>	Desde 0.32mg Pb/ Kg PV/ día/ 6 meses.

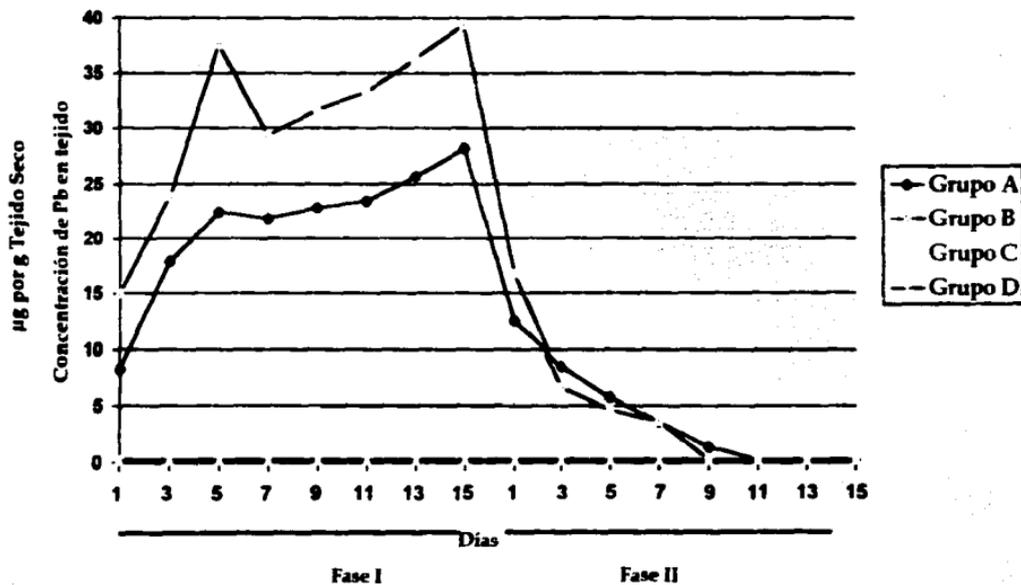
\* Adaptado de Humpreys. *Br Vet* / 147: 18-30 (1991)

**CUADRO No.5**  
**Concentración de Pb en Hígado de ratón.**  
**Diferencias por Sexo durante y después de la inhalación**

1	8.3±2.4*	15±4.8*	0.2±1.2	0.2±0.14
3	17.9±2.2*	23.8±3.4*	0.2±0.2	0.2±0.2
5	22.4±3.1*	37.5±3.8*	0.2±0.13	0.2±0.14
7	21.8±2.1*	29.3±3.2*	0.2±0.13	0.2±0.13
9	22.8±3.2*	31.7±2.1*	0.2±0.12	0.2±0.11
11	23.4±2.2*	33.3±3.2*	0.23±0.13	0.21±0.14
13	25.7±3.2*	36.2±4.1*	0.24±0.11	0.21±0.11
15	28.2±2.7*	39.4±3.5*	0.2±0.12	0.2±0.14
1	12.5±2.1*	16.8±2.3*	0.21±0.11	0.22±0.11
3	8.59±3.4	6.6±2.4	0.22±0.14	0.21±0.14
5	5.73±2.3	4.6±2.1	0.21±0.14	0.22±0.13
7	3.51±2.1	3.6±2.3	0.22±0.13	0.21±0.11
9	1.34±1.8	0.23±2.1	0.23±0.13	0.22±0.14
11	0.23±0.1	0.22±0.1	0.21±0.1	0.21±0.1
13	0.21±0.1	0.22±0.1	0.21±0.1	0.23±0.1
15	0.21±0.1	0.22±0.1	0.22±0.1	0.21±0.1

\* ANOVA P< 0.05  
 N para cada grupo 4  
 Reporte en µg/g de tejido seco

**Gráfica I**  
**Concentración de Plomo en Hígado de Ratón**  
**Diferencias por Sexo**



**Gráfica 2**  
**Magnitud del Daño Hepático Secundario a la Inhalación de Plomo**  
**Diferencias por Sexo**

