

01664

2
205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

División de Estudios de Posgrado e Investigación
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**Bioacumulación de plomo, efectos
tóxicos y cambios
ultraestructurales. Modelo
experimental.**

Tesis

Para obtener el grado de
Maestría en Ciencias Veterinarias
Patología Animal

Presentada por

M.V.Z. María de Jesús Guerrero Carrillo

Directores de Tesis

M.V.Z. Nuria de Buen de Argüero
M.V.Z. Roberto Montes de Oca Jiménez
T.M.E. Ma. De La Luz Rosales Montaña



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996



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 esta 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.

A mi Esposo Gilberto, gracias por tú amor, apoyo y comprensión ya que sin esto no hubiera sido posible llegar al término de este trabajo.

A mis hijos Dany, Ruy y Montse, que son mi gran tesoro.

A la memoria de mis padres.

A la memoria de mi tío.

A mis hermanos, Carlota, Pepe, Germán, Claudia y Juanita.

A mi suegro Sr. Jesús Cintora.

A la Gran Familia Argüero de Buen.
y en Especial a ti Nuri, de quién solo he recibido Cariño,
apoyo, impulso y muchas cosas maravillosas para mi
realización como mujer y profesionalista.

A Raúl y Malena, amigos entrañables de toda la vida,
gracias por su hospitalidad y amistad.

Gracias y que Dios los bendiga.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Nuria de Buen de Argüero por la ayuda y asesoría incondicional para la realización de este trabajo.

Al Dr. Roberto Montes de Oca por su apoyo, asesoría y aportación de valiosa información para el desarrollo de esta tesis.

A la T.M.E. María de la Luz Rosales Montaña por su valiosa colaboración en la realización de los procesos técnicos; de cortes semifinos, cortes finos, elaboración e interpretación del material fotográfico.

Al M.V.Z. M. en C. Gabriel Arteaga Troncoso, por su ayuda en la elaboración del modelo estadístico.

Al Depto. de Microscopia Electronica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Un agradecimiento especial a la Srita. Ema, brillante secretaria del Depto. de Patología de la F.M.V.Z. de la UNAM por su valiosa y desinteresada ayuda.

Al M.V.Z. José Morales Cruz, Director de la Facultad de Ciencias Naturales, Lic. en Veterinaria, por su apoyo.

A la Sra. Gloria Reza, por su valiosísima ayuda.

Al Depto. de computo de la Lic. en Veterinaria de la Fac. de Ciencias Naturales, y en especial al Lic. en Informática Pedro Flores Rivera y Lolita.

Al Dr. José Flores por sus porras, apoyo moral y amistad.

A mis queridos amigos Francisco Esquivel y Silvia Jasso de Esquivel, quienes me han brindado algo muy valioso y escaso en estos tiempos, Su Amistad.

GRACIAS.

A mi Esposo Gilberto, gracias por tú amor, apoyo y comprensión ya que sin esto no hubiera sido posible llegar al término de este trabajo.

A mis hijos Dany, Ruy y Montse, que son mi gran tesoro.

A la memoria de mis padres.

A la memoria de mi tío.

A mis hermanos, Carlota, Pepe, Germán, Claudia y Juanita.

A mi suegro Sr. Jesús Cintora.

A la Gran Familia Argüero de Buen.
y en Especial a ti Nuri, de quién solo he recibido Cariño,
apoyo, impulso y muchas cosas maravillosas para mi
realización como mujer y profesionista.

A Raúl y Malena, amigos entrañables de toda la vida,
gracias por su hospitalidad y amistad.

Gracias y que Dios los bendiga.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Nuria de Buen de Argüero por la ayuda y asesoría incondicional para la realización de este trabajo.

Al Dr. Roberto Montes de Oca por su apoyo, asesoría y aportación de valiosa información para el desarrollo de esta tesis.

A la T.M.E. María de la Luz Rosales Montaña por su valiosa colaboración en la realización de los procesos técnicos; de cortes semifinos, cortes finos, elaboración e interpretación del material fotográfico.

Al M.V.Z. M. en C. Gabriel Arteaga Troncoso, por su ayuda en la elaboración del modelo estadístico.

Al Depto. de Microscopia Electronica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

Un agradecimiento especial a la Srita. Ema, brillante secretaria del Depto. de Patología de la F.M.V.Z. de la UNAM por su valiosa y desinteresada ayuda.

Al M.V.Z. José Morales Cruz, Director de la Facultad de Ciencias Naturales, Lic. en Veterinaria, por su apoyo.

A la Sra. Gloria Reza, por su valiosísima ayuda.

Al Depto. de computo de la Lic. en Veterinaria de la Fac. de Ciencias Naturales, y en especial al Lic. en Informática Pedro Flores Rivera y Lolita.

Al Dr. José Flores por sus porras, apoyo moral y amistad.

A mis queridos amigos Francisco Esquivel y Silvia Jasso de Esquivel, quienes me han brindado algo muy valioso y escaso en estos tiempos, Su Amistad.

GRACIAS.

INDICE

	<i>Página</i>
Resumen	1
Summary	3
Introducción	6
Material y métodos	13
Resultados	19
Discusión	28
Conclusiones	39
Literatura citada	40
Cuadros	48
Figuras	57

BIOACUMULACIÓN DE PLOMO. EFECTOS TÓXICOS Y ULTRAESTRUCTURALES. MODELO EXPERIMENTAL.

RESUMEN

MVZ. Guerrero Carrillo María de Jesús. "Bioacumulación de plomo. Efectos tóxicos y ultraestructurales. Modelo experimental", bajo la dirección de MVZ. Nuria de Buen de Argüero, MVZ. Roberto Montes de Oca Jiménez.

Con el propósito de determinar los niveles de bioacumulación y los efectos fetotóxicos en 30 conejos, de raza Nueva Zelanda bajo un cuadro de exposición crónica al plomo; durante 90 días, se administraron concentraciones de 1, 10, 50 y 250 mg/kg de acetato de plomo por vía oral en el agua de bebida ad libitum. Para medir las concentraciones de plomo se obtuvieron órganos tanto de hembras como de machos y heces exclusivamente de hembras gestantes. El estudio ultraestructural se realizó en sistema nervioso central y riñón de las hembras gestantes.

La toma de muestra de sangre y heces se realizó a los 0, 30, 60 y 90 días y la de órganos a los 90 días de exposición. La determinación de los niveles de plomo se realizó mediante espectrofotometría de absorción atómica por flama para las muestras de órganos y heces; mientras que para sangre se determinó en horno de grafito. Para la valoración de las lesiones ultraestructurales se empleó microscopía electrónica de transmisión.

Se utilizó un diseño completamente aleatorio con procedimiento de análisis de varianza (ANOVA) para los resultados de Pb en sangre, órganos y heces, así como para la evaluación de las lesiones ultraestructurales en cerebro y riñón.

Por otra parte se utilizó la metodología de regresión lineal simple con el fin de determinar las posibles asociaciones entre los niveles de plomo en sangre versus los niveles de bioacumulación en órganos y lesiones ultraestructurales a los 90 días de exposición en órganos y lesiones ultraestructurales a los 90 días de

exposición. Los niveles promedio de plomo en sangre a los 30 días de exposición fueron 1.47 y 1.92 mg/kg, para los grupos de 50 y 250 mg/kg respectivamente, existiendo diferencias estadísticas significativas ($P < 0.05$) con el resto de los tratamientos. A los 60 días de exposición se detectaron niveles de 1.32 mg/kg para el grupo de 250 mg/kg y 0.07 mg/kg en el grupo control negativo ($P < 0.05$). Para el día 90 post-exposición se encontraron 0.05 mg/kg para el control negativo y 0.78 mg/kg para el grupo de 250 mg/kg con diferencias significativas ($P < 0.05$). En órganos los niveles de bioacumulación encontrados fluctuaron entre valores de : 1.47 y 0.10 mg/kg en hígado para el grupo de 250 mg/kg y solución salina al 0.9% (s.s) respectivamente. En cerebro: 3.87 y 0.14 mg/kg para los grupos de mayor concentración y (s.s.); en hueso: 4.82 y 0.29 mg/kg para los grupos de 250 mg/kg y control negativo. Mientras que en riñón fueron : 2.59 y 0.17 mg/kg para los grupos de 250 mg/kg y (s.s.) respectivamente, con diferencias significativas ($P < 0.05$). La determinación potencial entre la asociación de los niveles de plomo en sangre a los 90 días con lesiones ultraestructurales mostró diferencias significativas ($P < 0.05$). Los resultados obtenidos sugieren que a dosis bajas de administración de acetato de plomo por vía oral, experimentalmente, bajo un cuadro de exposición crónica se producen daños ultraestructurales discretos como presencia de pequeñas partículas de plomo en citoplasma y axones, mitocondrias hinchadas, disociación de membranas de retículo endoplasmico rugoso en cerebro anterior ,medio y posterior. También se observó daño de moderado a severo apreciándose infiltración de granulos de plomo en axones con necrosis parcial del mismo, destrucción de mitocondrias y retículo endoplasmico rugoso, en cerebelo y medula oblonga. En riñón sobresale la fusión de podocitos a nivel glomerular, con acumulos de plomo en membrana basal y plegamiento de membranas de eritrocitos con presencia de plomo. Se aprecian niveles significativos de bioacumulación en órganos.

Palabras clave: acetato de plomo, bioacumulación, exposición crónica, conejos, lesiones ultraestructurales.

LEAD BIOACCUMULATION, TOXIC EFFECTS AND ULTRASTRUCTURAL CHANGE, EXPERIMENTAL MODEL.

SUMMARY

MVZ. Maria Carrillo Jesus. "Lead Bioaccumulation, Toxic effects and Ultrastructural change, experimental model," under the address of MVZ. Nuria de Buen de Argüero, MVZ. Roberto Montes de Oca Jiménez

With the purpose of determining the levels of bioaccumulation and the effects phetotoxic in 30 rabbits, of race New Zelanda under a square of chronic exposition to the lead; during 90 days were administered, concentrations of 1, 10, 50 and 250 mg/kg lead acetate for oral road in the water of drinking ad libitum for measure the concentrations of lead they were gotten organs so much of females like of little rabbit and grounds exclusively of female in gestation period. The study ultrastructural was carried out in nervous central system and kidney of the female in gestation period.

The taking of pattern of blood and grounds were carried out at 0, 30, 60 90 days and the of organs at 90 days of exposition. The lead level determination in organs and feces. Was made of atomic absorption flame spectrophotometry and for blood by means of graphite fumace. Trasmission electronic microscopy was used, for determining the ultrastructural lesions.

A design was utilized with a procedure to an analysis the (ANOVA) completely for the outputs of Pb in blood, organs and grounds, as well as for the evaluation of the lesions ultrastructurales in brain and kidney.

On the other hand the methodology of regression was utilized lineal simple with the end of determination to possibly associate between the levels of lead in blood

versus the levels of bioaccumulation in organs and lesions ultrastructural at 90 days of exposition. The average levels of lead in blood at 30 days of exposition were 1.47 1.92 mg/ kg, for the groups of 50 250 mg/ kg respectively, existing statistical significant differences ($P < 0.05$) with the remainder of the treatments. At 60 days of exposure levels were detected at 1.32 mg/ kg for the group of 250 mg/ kg and 0.07 mg/ kg in the group negative control ($P < 0.05$). For the day 90 post-exposure reached 0.05 mg/ kg for the negative control and 0.78 mg/ kg for the group of 250 mg/ kg with significant differences ($P < 0.05$). In organs the levels of opposing bioaccumulation fluctuated between security of: 1.47 0.10 mg/ kg in liver for the group of 250 mg/ kg and saline solution at 0.9% (s.s) respectively. In brain: 3.87 0.14 mg/ kg for the groups of senior concentration and (s.s.); in bone: 4.82 0.29 mg/ kg for the groups of 250 mg/ Kg and negative control. While in the kidneys were: 2.59 0.17 mg/ kg for the groups of 250 mg/ kg and (s.s.) respectively, with significant differences ($P < 0.05$). The implicit determination between the association of the levels of lead in blood at 90 days with lesions ultraestructurales showed significant differences ($P < 0.05$). The gotten outputs suggest that you dose get off administration of acetate lead for oral road, experimented, under a square of chronic exposition damages are produced discreat ultrastructurals like presence of small particles of lead in citoplasme and axonees, inflated mitochondrias, disoassociated of membranes of reticulum rough endoplasmic in previous brain, half and hind. Damage were also observed in moderate to severe appreciating infiltration of granulotes of lead in axonees with partial necrosis of the same, destruction of mitochondrias and reticulum rough endoplasmic, in cerebelum and medull oblong. In kidney stands out the coalition of podocitos to level glomerular, with acumulte of lead in membrane basial and layers of membranes of eritrocites with presence of lead. Appreciates significant levels of bioaccumulation in organs.

Words nail: acetate of lead, bioaccumulation, chronic exposition, rabbits, lesions

ultrastructurals.

INTRODUCCION

El concepto de contaminación es un tema de actualidad que ha suscitado y acaparado la atención mundial en los últimos años, originada por la firme convicción de que el estado de salud de las poblaciones humanas y animales depende en gran medida de los recursos naturales de la tierra y que su alteración se traduce en un deterioro ambiental que gradualmente afecta seriamente de manera negativa las condiciones de vida. La acumulación de sustancias contaminantes en el ambiente aumentan la posibilidad de la exposición a éstas durante algún período de la vida (82).

Aún cuando en épocas anteriores, existía degradación o alteración del ambiente por la acción del hombre, la naturaleza podía regenerar el equilibrio mediante sus propios mecanismo, pero después del acelerado desarrollo de la tecnología y las consecuencias de ésta (expansión urbana e industrial), destrucción de zonas boscosas y selváticas a fin de abrir nuevas tierras al cultivo o la explotación de materias primas existentes, etc.), surge la problemática de la contaminación. (70).

Existen agentes nocivos como humos, polvos, gases, cenizas, residuos que al incorporarse al aire, agua o tierra, provocan alteraciones en la estructura y función de los organismos expuestos, que se aprecian en enfermedades, incapacidades, muertes y hasta desaparición de especies animales y vegetales, así como el desequilibrio de la dinámica natural de los ecosistemas, que propician en última instancia la desaparición de los mismos (32,82).

Corey, en 1989²², indicó que el mecanismo primario a través del cual se produce la extensa y variada contaminación antropogénica del ambiente, lo constituye la emisión hacia el aire de los metales pesados como el plomo, por medio de la cual se logra una muy alta capacidad contaminante de prácticamente todos los componentes ambientales: aire, agua, suelo, alimentos. Definitivamente la actividad humana en relación al plomo ha llevado a través de los tiempos a crecientes descargas de dicho metal hacia los diferentes componentes ambientales, - aumentando y diversificando paralela y progresivamente las

condiciones de exposición a niveles cada vez más altos de dicho metal en el ambiente, ya que como es sabido, el plomo es utilizado en diversos procesos industriales como fabricación y utilización de pinturas, esmaltes, masillas y colorantes, así como soldaduras y municiones, (1). De esta forma los animales que habitan en áreas cercanas a zonas densamente industriales, están más expuestos a este tipo de contaminante, provocando padecimientos agudos o crónicos, dependiendo del grado de exposición. (32).

El plomo es un metal pesado distribuido ampliamente en la naturaleza; en el aire, el agua, la tierra las plantas y los alimentos; por esta razón los seres vivos desde su vida intrauterina hasta su muerte, lo absorben, almacenan y excretan y es normal por tanto, que se le encuentre circulando en la sangre y en todos los tejidos del organismo. En condiciones naturales el plomo atraviesa las estructuras placentarias y llega al producto. Jacquet, et al., 1975⁶, demostraron que la exposición antes o durante la preñez representa un grave problema manifestado en esterilidad, abortos y pérdidas fetales. El aumento de plomo circulante en el feto puede originar efectos adversos como reabsorción, muerte intrauterina, aborto, parto prematuro y alteraciones congénitas (1,57,73).

México es un país que no escapa a la problemática de la contaminación, siendo un caso muy especial en donde el impacto ambiental es de grandes dimensiones, presenta problemas muy graves de contaminación de aguas y de suelo, así como el agotamiento casi total de algunos recursos naturales y la disminución de algunas especies animales y vegetales (11, 49).

En la región del valle de Lerma (Estado de México), se han efectuado estudios relacionados con el efecto del plomo en animales con los siguientes resultados: trastornos significativos en los valores hemáticos (56), niveles altos en pelo (11.40 mg/kg) (18), variaciones estacionales de su contenido en leche (0.27 ± 0.24 mg/kg) (32), concentraciones altas en sangre, heces, agua, suelo y forrajes (56). Niveles de plomo altos en agua, en suelos y pastos en explotaciones de alto y bajo impacto ambiental considerándose por arriba del nivel permisible por la Organización Mundial de la Salud (70).

El incremento en la absorción de plomo, produce efectos fetotóxicos en la población expuesta. Los daños en adultos son principalmente en el sistema nervioso periférico, produciendo neuropatía, degeneración axonal, y retraso en la velocidad de la conducción nerviosa. En niños, en contraste producen daño a nivel del sistema nervioso central, ya que puede producir daño psicológico manifestándose en disturbios en el comportamiento normal, así como disminución del coeficiente intelectual (52).

El plomo se absorbe a través de tres vías principales; respiratoria, digestiva y cutánea; la cantidad está influenciada no solamente por los niveles del elemento en el medio, sino por varios parámetros físicos y químicos, así como por la participación de factores del huésped, como la edad y el estado nutricional (66). Más del 90% del plomo que entra al organismo en adultos se deposita en el tejido óseo; en animales adultos una pequeña fracción es móvil, la mayor cantidad de plomo es metabólica y toxicológicamente inerte. En los animales en desarrollo concentraciones elevadas de plomo se pueden acumular en las zonas de crecimiento metafisiario durante una intoxicación aguda y posteriormente una crónica dando lugar a líneas de plomo radio opacas (25,33).

La eliminación ocurre a través de las heces, en su mayor parte debido a la poca absorción en el tracto digestivo, la otra fracción que interacciona con el organismo se elimina principalmente por la orina, en 75%, las secreciones gastrointestinales con 16%, y en menores proporciones a través del sudor, cabellos y uñas. El plomo también se elimina en la leche materna en concentraciones de hasta 12 mg/ Kg o más, suficiente para hacerla inadecuada para el consumo humano (1,4,10,30).

Estudios realizados en ratas han demostrado que el plomo atraviesa la placenta en cantidades significativas. Los resultados obtenidos en estos experimentos sirven como advertencia del peligro al embrión y feto aún bajo exposición crónica con bajos niveles de plomo en la madre (16).

Se han medido niveles de plomo en tejidos embrionarios y fetales de abortos legales; encontrando que el plomo puede ser detectado en las dos terceras partes

de los sujetos abortados durante el primer trimestre, sus niveles variaron de 0.38 a 2.0 $\mu\text{g/g}$ sin embargo, aunque este nivel es bajo, se observa que el embrión está expuesto al plomo desde etapas muy iniciales del desarrollo(54).

Lacranja, (1975)⁴⁶; Needleman, et al., (1984)⁵⁵. demostraron que durante la etapa inicial de la preñez en mujeres, en la cual ingirieron agua que contenía altas cantidades de plomo, por un tiempo prolongado, ocasionaron retraso mental en sus progenies; también reportaron muertes al nacimiento y anomalías congénitas.

Bellinger, et al., (1991)⁵⁶, demostraron que la relación entre la exposición de bajos niveles de plomo prenatal y el crecimiento fetal fue evaluado en una muestra de 4354 mujeres preñadas en que los niveles de plomo en sangre del cordón umbilical del niño fue de 7.0 mg/dl. Los elevados niveles de plomo en sangre en el cordón umbilical fueron asociados significativamente con la gestación sometida a exposiciones de larga duración. Los infantes que presentaron niveles altos de plomo en su cordón umbilical nacieron con menor peso en comparación con otros que presentaron niveles inferiores; esto ocurrió también para el índice de crecimiento fetal.

El mecanismo de acción de la encefalopatía por plomo se ha estudiado en modelos animales, pero el sistema nervioso central humano se desarrolla más lentamente que el de los roedores; sin embargo, en los roedores se requiere de dosis más elevadas para producir una encefalopatía severa y retardo en el crecimiento, no relacionados directamente a la acción tóxica del plomo. Los estudios en animales han aportado un conocimiento acerca de los efectos del plomo en la anatomía, bioquímica, fisiología y conducta; que pueden tener cierto grado de comparación con los observados en los seres humanos; como los cambios psíquicos de comportamiento anormal, hiperactividad y retardo en el aprendizaje (50).

Montoya, y Col. en, (1982)⁵⁶, encontraron que la intoxicación por plomo en niños menores de 5 años se caracteriza por una encefalopatía grave que evoluciona con una alta mortalidad y secuelas neurológicas permanentes en los sobrevivientes; en contraste, esta encefalopatía es muy rara en los niños mayores y en los

adultos. Lo anterior se ha intentado explicar por la deficiencia morfológica y funcional de la barrera hematoencefálica en los primeros años de la vida, que permite el paso de diversas sustancias químicas hacia el cerebro, en donde puede acumularse y así causar sus efectos tóxico. Se ha reportado que en niños expuestos a bajos niveles de plomo han resultado cambios funcionales como incremento en la incidencia de hiperactividad, problemas de aprendizaje y bajas en el coeficiente intelectual.

La exposición del feto al plomo, durante el período crítico de desarrollo cerebral, puede ocasionar perturbaciones en la organización del cerebro, que pueden manifestarse posteriormente en síndromes de retraso mental, por lo que es de suma importancia realizar un estudio cuidadoso acerca de los riesgos postnatales asociados a una exposición intrauterina al plomo (7).

Cuadros de encefalopatía por plomo fueron inducidos en ratas lactantes, en la que el plomo fue suministrado a través de la madre. El cerebro fue estudiado por microscopía de luz y electrónica, los resultados obtenidos fueron comparados con los observados en la enfermedad de los humanos, son bien conocidos los casos de isquemia del cerebro en los niños.

Las encefalopatías severas presentadas tanto en forma natural como experimental, se caracterizan por presentar edema exudativo extracelular, e inclusiones citoplasmáticas locales y predominan las lesiones en astrocitos, los cuales se ubican en forma perivascular; presencia de daño endotelial a nivel de los vasos sanguíneos que son observadas en ambas formas de la enfermedad (21,50).

Goldsteing, (1977)³⁵, señala que el plomo al ser secuestrado en mitocondrias cerebrales, provoca un desequilibrio en el metabolismo del calcio, incrementando sus niveles intracelularmente, provocando un desequilibrio a nivel de sustancias neurotransmisoras.

Estudios realizados por unos investigadores (29,78), encontraron cambios ultraestructurales en riñón, como una disminución del filtrado glomerular por

alteraciones en células de túbulos proximales, con presencia de inclusiones intranuclerles, mitocondrias hinchadas e incremento de lisosomas.

Las investigaciones en mamíferos ha demostrado que el plomo afecta la fertilidad y el desarrollo embrionario. Los efectos son similares a los apreciados en otros vertebrado: como es retardo en el crecimiento fetal, postnatal, muerte embrionaria y fetal (7).

La evaluación toxicológica en ratas expuestas a bajos niveles al plomo por tiempos prolongados durante la etapa pre y postnatal dieron como resultados, efectos embriotóxicos, teratogénicos, trastornos en la camada tanto en el número como en la morfología; fueron provistas con dietas semipurificadas y en el agua de bebida se administró el acetato de plomo en diversas concentraciones (5 ppm, 25 ppm, 50 ppm y 250 ppm). Fueron expuestas por un período de 6 a 7 semanas y mantenidas por toda la gestación y lactación. Los resultados obtenidos fueron retardo en el crecimiento, malformaciones fetales, reabsorciones y muertes post-partos (45).

A ratas recién nacidas se les administró acetato de plomo en la dieta por una semana, a diferentes concentraciones y exhibieron retardo en el crecimiento de las nuevas células en formación en el cerebelo, así como ataxia, paraplejia, daños en el desarrollo vascular cerebelar en la tercera semana de vida (57).

Singh, et al., 1976, utilizaron ratas adultas para conocer la influencia de la exposición crónica al plomo en la transferencia placentaria; les fue administrado 200 mg/kg por día de nitrato de plomo en la dieta por 45 días. Estos animales se aparearon y en las crías obtenidas se midieron los niveles de plomo en diferentes órganos; a 30 minutos y 24 horas después de su nacimiento. Los niveles de plomo en las crías a los 30 minutos fueron altos tanto en hígado, riñón, corazón, cerebro y sangre. A las 24 horas los niveles habían disminuido notblemente; los autores concluyeron que el plomo presente en el feto estaba débilmente unido a los tejidos y que esto guarda un equilibrio con la entrada del metal al cuerpo materno.

Lorenzo, et al., (1978)⁵⁰, realizaron estudios con lepóridos recién nacidos, que fueron alimentados con leche que contenía nitrato de plomo por un tiempo de 30 días, observaron muerte fetal en el peso de camada, incremento en la mortalidad, y lesiones histopatológicas en el hígado y riñón. Falke, et al., (1990)²⁷, estudiaron en conejos la administración de acetato de plomo por vía subcutánea, se dio tratamiento tres veces por semana; a dos dosis 0.20 mg/kg de peso vivo y 1.20 mg/kg. de peso vivo; los resultados obtenidos fueron los siguientes: la concentración de plomo en sangre en el grupo de 0.20 mg/kg aumento después de los 70 días; mientras que en los de 1.20 mg/kg aumentó después de los 110 días; disminuyó la ganancia de peso en los animales sometidos a ambas dosis; luego del sacrificio de los animales se observaron cuadros de anemia, inclusión basofílicas en los eritrocitos, niveles altos de plomo en hueso y tejidos blandos.

De lo anterior se desprende que existen lesiones ultraestructurales en sistema nervioso central y riñón, en conejas y gazapos expuestos a bajas dosis de plomo por períodos prolongados de exposición.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

1. Caracterizar las lesiones ultraestructurales en sistema nervioso central y riñón de conejas expuestas a diferentes dosis de plomo.
2. Establecer los niveles de plomo en sistema nervioso central, hígado, riñón y sangre en conejas y gazapos.
3. Establecer la correlación entre los niveles de plomo en sangre y lesiones ultraestructurales.

MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo la replica de un modelo biológico de exposición crónica al acetato de plomo en lepóridos bajo condiciones de experimentación controlada con el propósito de determinar los niveles de bioacumulación en los órganos vitales de la madre y el feto.

ANIMALES Y GRUPOS DE TRATAMIENTO:

Se utilizaron 30 conejas hembras de las raza Nueva Zelanda, de tres meses de edad a primer parto y de un peso inicial promedio de 1.800 ± 2.000 kg. Dichos animales se dividieron en seis grupos de cinco unidades experimentales cada uno, a los cuales se les administraron las siguientes concentraciones: 1, 10, 50 y 250 mg/kg. de acetato de plomo en el agua de bebida. A los grupos controles se les administró agua potable de tubería o solución salina (s.s.), se alojaron en jaulas individuales con suministro de agua y alimento ad libitum. Para evitar posibles sesgos de las variables de individuo, se realizó un muestreo preliminar para la determinación basal de los niveles de plomo en la sangre de los animales antes de iniciar la dosificación, lo que permitió garantizar la homogeneidad de las lecturas por grupos de tratamientos.

Las muestras de sangre fueron recolectadas mediante punción cardiaca obteniendo sangre completa en tubos vacutainer con heparina como anticoagulante y almacenadas en congelación a -20°C . hasta su procesamiento. Subsecuentemente, los animales fueron sometidos a un período de adaptación o aclimatación durante el cual se llevó a cabo un muestreo basal en heces, esto último para determinar la cantidad del tóxico excretado.

Las muestras de heces fueron secadas en estufa a una temperatura de 70°C . por 48 horas, durante el período se administró agua corriente a razón de 200 ml. diarios por animal, previo monitoreo de la misma. Las muestras de agua, se depositaron en frasco de plástico con 0.5 ml. de ácido nítrico concentrado y almacenados a temperatura ambiente, hasta su análisis.

Se proporcionó alimento integral a libre acceso balanceado con humedad 12%, 16% de proteína total, 1% de grasa, 18% fibra, cenizas 8%, E.L.N. 45% con una proporción de calcio, fósforo de 2 : 1 (anexo 1). El periodo de adaptación tuvo un seguimiento de 60 días previos a la exposición en los que se monitorearon mensualmente las concentraciones de plomo en las heces, agua y alimento.

FUENTE COMUN DE EXPOSICIÓN AL TOXICO Y BIOACUMULACION:

Para tal fin, se realizó una selección aleatoria de los animales que integraron los grupos de tratamientos a los que se administraron soluciones de acetato de plomo ($Pb(c_2H_3O_2)_2$) a dosis de T_1 , T_2 , T_3 , T_4 , T_5 , T_6 mg/kg. diarios en el agua de bebida.

A los grupos controles (T_0), se proporcionó agua corriente de tubería con una concentración conocida de plomo y al otro se le administró solución salina (control negativo, T_6). La evaluación del periodo de exposición al plomo tuvo un seguimiento de 90 días en los que se monitorearon mensualmente los niveles circulantes en la sangre de los animales.

Para evaluar el efecto de bioacumulación Pb parcial durante la gestación, se procedió a sacrificar 2 unidades experimentales por grupo de tratamiento un día previo al señalado a la fecha de parto, mediante la inyección intravenosa de pentobarbital sódico a razón de 1 ml/kg de peso vivo. Colectándose posteriormente cerebro medio, cerebro posterior, médula oblonga, cerebelo, riñón e hígado tanto de las madres como los fetos.

EVALUACION DE LESIONES ULTRAESTRUCTURALES:

El estudio ultraestructural se llevó a cabo en encéfalo y riñón de conejas. Para ser evaluado el encéfalo en forma total, fue dividido de la siguiente manera: cerebro anterior, cerebro medio, cerebro posterior, cerebelo y médula.

En sistema nervioso central (SNC) se evaluó neurona (núcleo citoplasma y organelos), endotelio capilar, axón, y presencia de edema, asimismo el grado de lesión se midió en base de cuatro parámetros:

1. Normales
2. Alteración discreta
3. Alteración moderada
4. Alteración severa

Discreta : Cuando la lesión se encuentra limitada a 1 ó 2 zonas del SNC algunos cambios ultraestructurales con distribución irregular de plomo.

Moderado : Cuando existía lesión en más de 2 regiones de SNC, cambios ultraestructurales en el 90% de organelos además de lesión en endotelio y presencia de plomo homogénea en axones, neuronas y capilares.

Severo : Presencia de lesión en todas las zonas de SNC estudiadas, hallazgos ultraestructurales de necrosis y depósitos de plomo.

En el caso de riñón, fueron tomados los siguientes parámetros: evaluación de los diferentes componentes del glomérulo, tubos proximales y distales y presencia de edema en espacio intersticial.

La cuantificación de variables cualitativas se realizó de la siguiente manera: le fue asignado un valor de 1 a 4 de acuerdo al daño ultraestructural presentado siendo 1= Ausencia de lesión; 2=Alteración leve; , 3= Alteración moderada, 4= Alteración severa.

Los órganos fueron procesados con base en la técnica establecida por Trump y Jones (1980)¹⁰, modificada por Rosales 1995, de la siguiente manera: Se tomaron cortes de 2 mm. de espesor de riñón, parte anterior media y posterior del cerebro así como médula oblonga y cerebelo. Dichas muestras fueron fijadas en una solución de glutaraldehído formalina al 3%, posteriormente fueron lavados en solución de buffer de fosfatos, hasta eliminar el fijador. Posteriormente se inició

una segunda fijación con tetraóxido de osmio al 1% durante 1 hora, para continuar con el proceso de deshidratación con alcoholes de 50%, 60%, 70%, 80%, 90% y 96%. Posteriormente se inició la fase de aclaramiento con óxido de propileno, y la preinclusión en una mezcla de óxido de propileno, resina en proporción 3 : 1, 2 : 1 y 1 : 1, respectivamente.

Una vez transcurrido este proceso las muestras fueron incluidas en resina epóxica (EPON-812) para la realización de cortes semifinos, los cuales se tiñeron con Paragón como medio de contraste y fueron observados con microscopio óptico con la finalidad de seleccionar los campos de estudio. Posterior a esto se realizaron cortes finos utilizando una solución acuosa de uranilo como medio de contraste.

Los cortes finos fueron observados bajo microscopio electrónico de transmisión marca Zeiss, modelo 900 y fotografiadas en blanco y negro a 12,000, 7,000 y 4,400 aumentos.

DETERMINACION DE LOS NIVELES DE PLOMO

Las muestras de sangre y tejidos fueron digeridas con una mezcla de ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido perclórico (v/v/v), sometidas a una temperatura de 70°C hasta su aclaramiento y aforadas a 25 ml con agua desionizada.

La determinación de los niveles de plomo en sangre y tejidos se llevó a cabo mediante espectrofotometría de absorción atómica (Perkin Elmer modelo 3380) con horno de grafito con la lámpara específica para el elemento en estudio y bajo las especificaciones del fabricante, expresándose los resultados en mg/kg.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los resultados del estudio fueron analizados mediante un diseño completamente aleatorizado con metodología de análisis de varianza (ANOVA) de una vía, bajo la premisa del método aditivo siguiente:

$$Y_{ij} = \mu + T_i E_{ij}$$

DONDE:

- Y_{ij} : variable de respuesta.
 M : media del grupo de tratamiento
 T_i : niveles de plomo en el i -ésimo tratamiento.
 E_{ij} : error experimental.

Cada animal fue considerado como unidad experimental. Todos los animales en los grupos experimentales recibieron un similar manejo zootécnico, únicamente se diferenciaron por las dosis de acetato de plomo por grupo de tratamiento.

Se administraron soluciones de acetato de plomo disueltas en agua a razón de:

ANIMALES TRATADOS:

- Tratamiento 1: 1 mg/kg.
Tratamiento 2: 10 mg/kg.
Tratamiento 3: 50 mg/kg.
Tratamiento 4: 250 mg/kg. (control positivo)

ANIMALES NO TRATADOS:

- Tratamiento 5: agua corriente de suministro potable (niveles conocidos de plomo, < de 0.1 mg/kg).
Tratamiento 6: solución salina (control negativo).

La comparación de los promedios en el grupo de tratamiento con diferentes dosis de exposición oral en contraste con los grupos controles fue analizada con una serie de análisis de varianza de una vía utilizando procedimiento de comparación de medias por segmento (Tukey) con significancia estadística ($p < 0.05$).

Para establecer la posible asociación de los niveles de acetato de plomo circulante en los animales con el efecto de bioacumulación se utilizó un análisis de regresión lineal simple con significancia de ($p < 0.05$).

Colateralmente se utilizaron análisis de regresión lineal para evaluar las concentraciones de plomo presentes en el riñón y tejido nervioso de las madres y los hallazgos ultraestructurales.

Resultados:

CONCENTRACIONES DE PLOMO

En el cuadro 1 se expresan los resultados referentes a la concentración promedio de plomo en agua y alimentos usados para la preparación de los diferentes tratamientos y alimentación de los animales. El agua mostró una concentración de 0.29 mg/kg. y 0.08 mg/kg en el inicio y al final del experimento respectivamente, excepto en el segundo mes del tratamiento. En el alimento, fueron encontrados niveles entre 2.74 a 6.33 mg/kg.

En el cuadro II los niveles de plomo en heces obtenidos fueron los siguientes en los T₅ y T₆ a los 30 días 22.9 ± 3.3 mg/Kg y 15.1 ± 2.4 mg/kg respectivamente. En los grupos T₁ y T₂ fue de 23.0 ± 5.9 y 28.3 ± 7.55 respectivamente. A los 60 y 90 días los resultados fueron para el grupo T₅ y T₆ mostraron un incremento de 2.4 mg/Kg respecto al primer mes, este fenómeno se observó también en T₁, con decremento de 1.9 mg/Kg al día 90. En los tratamientos restantes se presentó un incremento gradual que fue acorde al tiempo de exposición.

En cuanto a la concentración de plomo en sangre (Cuadro II) durante el período basal, se obtuvo un rango entre 0.75 - 1.13 mg/kg. sin observarse diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos ($P < 0.05$).

Los tratamientos T₁, T₂, T₃, y T₄, mostraron un incremento significativo en los niveles de plomo en sangre respecto al período basal; sin embargo, a partir del día 60 se muestra un descenso significativo y tornándose más bajo el día 90 (cuadro III).

Respecto a los niveles de plomo en hígado de las conejas expuestas, sólo se observaron diferencias estadísticas significativas con sus fetos en el grupo T₄ (< 0.01); para los fetos el comportamiento estadístico fue similar, sin embargo los niveles fueron más altos respecto a las concentraciones en las madres ($P < 0.001$) (cuadro IV).

Las concentraciones de plomo en riñón de madres solamente los tratamientos T₃ y T₄, mostraron diferencias estadísticas significativas (P < 0.01) (cuadro V).

En el cuadro VI se describen los niveles de plomo en encéfalo de madres; los tratamientos T₁, T₅ y T₆, no mostraron diferencias estadísticas significativas (P > 0.05), los restantes grupos mostraron un incremento gradual en relación a la dosis de exposición con diferencias estadísticas significativas (P < 0.001). en los productos se observó un incremento significativo respecto a las madres en los diferentes grupos tratados, excepto en los tratamientos T₅ y T₆ (P < 0.001).

Los niveles de plomo en hueso de madres fue para el T₆ de 0.29 ± 0.01 mg/kg., siendo el nivel más bajo y mostró diferencias altamente significativas con los restantes tratamientos (P < 0.0008); el tratamiento T₅ (agua común) y el tratamiento T₁ (1 mg/kg.) no mostraron diferencias entre sí, los niveles más altos fueron observados en los grupos T₂ (10 mg/kg.), T₃ (50 mg/kg) y T₄ (250 mg/kg) (P < 0.0008). Los productos mostraron un comportamiento estadístico similar al de las madres, pero las concentraciones promedio fueron más bajas (P < 0.001) (cuadro VII).

La influencia de los niveles de plomo en sangre a los 90 días de exposición sobre el depósito en hígado de madres y fetos mostró una ecuación de $Y = 0.218562 + 1.379071X$ con un $R^2 = 0.53$ y (P < 0.01); $y = 0.438744 + 3.2302620$ con $R^2 = 0.079$ y (P < 0.0003), respectivamente. (fig. 1 y 2).

Para el riñón de madres la tendencia fue similar $R^2 = 0.69$ (P < 0.001). (fig. 3).

La asociación encontrada para sangre de madres y cerebro de las mismas y fetos fueron: $Y = 0.309976 + 4.766608X$ $R^2 = 0.89$ (P < 0.0000); $y = 0.49299 \pm 9.13 < 914X$ $R^2 = 0.91 < X$ $R^2 = 0.88$ (P < 0.000) (fig. 4 y 5).

Para madres, la ecuación de regresión observada entre sangre y hueso fue $Y = 1.461656 + 3.9937304 X$ $R^2 = 0.71$ P < 0.001 en productos $Y = 0.186799 + 4.7321744 X$ $R^2 = 0.91$ (P < 0.0000). (fig. 6 y 7).

ESTUDIO ULTRAESTRUCTURAL

Tratamiento 1

En el cerebro anterior correspondiente al tratamiento 1 (1 mg/kg), no se observaron cambios ultraestructurales significativos en neurona (N), axón (A) y endotelio (END), únicamente se detectó la presencia de partículas pequeñas de plomo a manera de lluvia en el citoplasma de neuronas, astrocitos y membrana del endotelio capilar (fig. 8). A nivel de cerebro medio, la neurona presentó partículas de plomo en el citoplasma y mitocondrias (M) hinchadas, edema pericapilar incipiente, así como la presencia de partículas de plomo adheridas a la membrana del endotelio capilar. Los axones mostraron infiltración superficial de partículas de plomo. En cerebro posterior, las observaciones efectuadas fueron similares a la porción de cerebro anterior, únicamente es apreciada la presencia escasa de plomo. Esta se observa a manera de lluvia en neuronas, astrocitos y endotelios vasculares; sin producir un daño ultraestructural en ninguno de los elementos estudiados (fig. 9 y 14).

No se apreciaron cambios ultraestructurales significativos en el cerebelo, todos los organelos conservaron su arquitectura normal. Sin embargo, se puede apreciar la presencia de partículas de plomo sobre membrana; perinuclear y citoplásmica de axones y endotelio vascular.

También es visible la presencia de un edema intersticial discreto. Cambios similares a los descritos previamente fueron observados en médula espinal.

En riñón, a nivel de glomérulo se detectó infiltración superficial de plomo en las membranas de podocitos, de igual forma se detectaron estas partículas sobre membranas externas y crestas mitocondriales (fig. 18).

Tratamiento 2

En el cerebro anterior del grupo 2 (10 mg/kg) se apreció la pérdida de continuidad de la membrana plasmática de las neuronas, el núcleo en posición excéntrica y con cromatina granular e hiper cromática. Las mitocondrias se encontraron hinchadas y con pérdida parcial de las crestas. La cantidad de partículas de plomo

intracitoplasmático se vio incrementada, con relación al tratamiento anterior, observándose partículas de mayor tamaño.

El axón mostró fragmentación parcial de las vainas de mielina así como la infiltración moderada y multifocal de partículas de plomo.

El endotelio capilar mostro un engrosamiento moderado, con depósito de plomo y edema moderado pericapilar.

A nivel de cerebro medio, las mitocondrias y ribosomas neuronales se observaron hinchados, también hubo vacuolización del citoplasma de neuronas, oligodendrocitos y astrocitos. En el axón se apreció una disociación de las capas de mielina con infiltración moderada multifocal de partículas de plomo.

El edema pericapilar se vió más evidente que en el tratamiento 1 (1 mg/kg).

El cerebro posterior fue caracterizado por edema perineuronal moderado e inclusiones intracitoplasmáticas de partículas de plomo, desorganización de las cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER). En axones se observó inclusión de partículas de plomo y moderada disociación de las vainas de mielina, así mismo se observó moderado edema perivascular.

En cerebelo se pudo detectar presencia de plomo intracitoplasmático en neuronas disgregación de las cisternas de Retículo endoplásmico rugoso, mitocondrias hinchadas, con impregnación de granulos de plomo en las membranas de dichos organelos. La presencia de plomo en el citoplasma de la célula endotelial fue evidente (fig. 17)

Los cambios ultraestructurales observados en médula oblonga fueron similares a los descritos anteriormente a nivel de cerebelo (fig. 16)

A nivel del glomérulo se observó un engrosamiento de la membrana basal de podocitos, vacuolización moderada en el citoplasma y hemólisis de eritrocitos. En el citoplasma de la célula epitelial del tubo distal se observaron algunas vacuolas,

impregnación de partículas de plomo, mitocondrias hinchadas con ausencia parcial de crestas. En tubo proximal también se detecto impregnación de plomo en el citoplasma y presencia de pequeñas vacuolas (fig. 18)

Tratamiento 3

Las diferentes regiones del SNC en el tratamiento 3 (50 mg/kg) se caracterizaron por: neuronas con núcleo excéntrico, hipercromasia, impregnación de granulos de plomo en membrana nuclear, ruptura severa de las cisternas de R.E.R. y mitocondrias disgregadas con impregnación de plomo en membrana. Axón con pérdida casi total de su arquitectura y ensanchamiento de la vaina por impregnación de placas de plomo. En el capilar se observó engrosamiento del endotelio con acumulo de plomo y edema perivascular severo.

En cerebro medio se observa cariorrexia con desaparición de la membrana nuclear de neuronas, vacuolización del citoplasma, separación de R.E.R. y mitocondrias, asimismo se detectó disgregación de astrocitos, los axones mostraron disociación y ruptura de las vainas de mielina con impregnación severa de plomo (fig. 14).

El cerebro posterior presentó edema perineuronal, inclusión de partículas de plomo intracitoplasmáticas, necrosis de mitocondrias y disociación de las cisternas de R.E.R. Los axones presentaron las mismas alteraciones que el tratamiento anterior, además se puede observar la presencia de vacuolas intermielínicas y edema perivascular grave (fig. 15)

En los axones fue notoria la fractura casi total de las vainas de mielina con impregnación severa de plomo, edema perivascular severo y presencia de astrocitos.

En médula oblonga se apreció acumulación severa de plomo en el citoplasma de las neuronas con ruptura de membrana plasmática y nuclear. Los axones presentan engrosamiento de las membranas que constituyen las vainas, así como ruptura de las mismas con infiltración de plomo. La membrana del endotelio

vascular muestra moderado engrosamiento, en eritrocitos plegamiento periférico de la membrana, con impregnación de plomo (fig. 16).

A nivel de riñón, los núcleos de los podocitos presentaron cromatina replegada hacia la periferia, infiltración severa intracitoplasmática de plomo, asimismo se aprecia fusión de podocitos con engrosamiento de su membrana basal. Se detecta presencia de escaso líquido intersticial entre tubulos (fig. 18).

Tratamiento 4

Los hallazgos ultraestructurales del tratamiento 4 (250 mg/kg) en cerebro anterior consistieron en: neuronas con abundante cantidad de plomo en núcleo y nucléolo prominente. La membrana nuclear irregular con pérdida de continuidad. Las mitocondrias se observan muy hinchadas con gran acumulo de plomo y edema intracelular severo, el axón presentó severa infiltración de plomo, edema intermembranal y ruptura de la vaina. En los capilares se presentó engrosamiento severo difuso del endotelio con acumulo de gran cantidad de plomo y falta de continuidad de la membrana basal observándose como consecuencia edema extracelular severo.

El cerebro medio mostró daño severo con muerte neuronal, disgregación y ruptura de los organelos, vacuolización severa del citoplasma; axones destruidos con fragmentación de mielina e infiltración de plomo. El edema intersticial y perivascular es muy severo (fig. 14).

En cerebro posterior, la presencia de edema perineuronal es muy evidente, así como mitocondrias hinchadas desaparición de membrana nuclear. En el oligodendrocito se ve edema intracitoplasmático con pérdida de la arquitectura ultraestructural, los axones al igual que el cerebro medio muestran fragmentación total de las vainas, con inclusiones multifocales de plomo (fig. 15).

En el cerebro se observó edema intracitoplasmático y perineuronal severo así como destrucción de mitocndrias y RER. Los axones se muestran destruidos casi en su totalidad con gran impregnación de plomo (fig. 17).

La muerte neuronal es evidente en médula, con abundante infiltración de plomo. El núcleo de la neurona se observa picnótico y con disgregación de cromatina así como la vacuolización del citoplasma. Se puede ver que algunos axones guardan su periodicidad, pero presentan gran infiltración de plomo (fig. 16).

A nivel de podocitos se puede observar deformación con engrosamiento de su membrana e infiltración severa de plomo. Algunos eritrocitos muestran anisocitosis plegamiento periférico de la membrana del eritrocito e impregnación severa de plomo; la membrana del endotelio vascular muestra engrosamiento significativo (fig. 16).

Tratamiento 5

El tratamiento 5 (suministro de agua corriente), presentó a nivel de cerebro anterior, medio, posterior, cerebelo y médula, presencia de pequeñas partículas a manera de lluvia a nivel de citoplasma neuronal, citoplasma de astrocitos y axones, sin embargo, al igual que en el tratamiento 1 (1 mg/kg) no se aprecia daño ultraestructural.

El riñón al igual que el encéfalo no muestra daño ultraestructural, únicamente se aprecia la presencia de pequeños granulos de plomo en forma superficial, principalmente a nivel de glomerulo.

Tratamiento 6 (suministro de solución salina).

La porción anterior, media y posterior de cerebro, cerebelo y médula no mostraron ningún cambio ultraestructural, ni tampoco se observó impregnación de plomo. Esto mismo se pudo observar en las diferentes estructuras que conforman el riñón.

Respecto a la influencia de los niveles de plomo en sangre sobre la estructura de la neurona, el axón, capilar e intersticio, mostraron un r^2 superior a 0.88 ($P < 0.0000$). El comportamiento de la ecuación de regresión fue similar para el resto de las regiones del S.N.C. con un discreto incremento a nivel de médula

espinal y cerebelo. En cuanto al riñón, la ecuación de ajuste mostró un r^2 de 0.92 para las diversas estructuras evaluadas ($P < 0.0000$).

Las figuras 8,9,10,11,12 y 13 se muestra la influencia de los niveles de plomo sobre cerebro anterior, medio, posterior, cerebelo, médula y riñón respectivamente.

DISCUSION

El monitoreo de la fuente común de exposición al plomo, que fue utilizada en el presente trabajo evidenció bajas cantidades de plomo en el agua potable y que se usó en la preparación de los diferentes tratamientos; los niveles observados no rebasaron el nivel máximo permisible por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para agua potable (0.1 mg/kg) (56); esta cantidad fue ligeramente superior en los primeros 30 días del experimento. Al respecto es importante señalar que existe gran discrepancia en los valores considerados como máximo permisibles en la legislación de los diferentes países y organismos internacionales; como se señaló anteriormente la OMS establece que 0.1 mg/kg es un nivel considerado como permisible. Para la Comunidad Económica Europea es de 0.05 mg/kg y para el agua potable en México se permiten niveles de 0.5 mg/kg (Norma Técnica Ecológica, 1991).

Las normas Europeas señalan como niveles máximos permisibles la cantidad de 0.3 mg/kg de plomo en el agua potable cuando ésta ha permanecido por un tiempo de 16 horas en contacto con la tubería de plomo (71); es importante señalar que esta situación pudo haber influido en el incremento de la cantidad de plomo observado en los resultados del experimento.

Además al determinar la concentración de plomo en otras fuentes de exposición, cabe señalar que en el alimento se observaron niveles considerables ($Y_{i_{min}} = 22.74 \pm 1.15$, $Y_{i_{max}} = 6.33 \pm 1.82$) En un estudio realizado con lepóridos conducido por Lorenzo, et al., (1978)⁵⁰; obtuvieron un promedio de plomo en alimento concentrado comercial de 0.33 mg/kg; los autores consideran posiblemente que el grano empleado procede de áreas contaminadas.

Por lo que respecta al ingreso de plomo a través de la vía digestiva muchos factores influyen en dicha absorción; se tienen firmes evidencias de que la forma del elemento químico, el pH del tracto digestivo, la interacción y antagonismo con otros elementos minerales, el tiempo de exposición y la edad del individuo son determinantes (Mahaffey, 1978).

Se estima que puede absorberse entre 5 a 10% del plomo ingerido, variando por los factores que fueron señalados; además bajo condiciones de enfermedades que afectan al tracto digestivo la absorción puede ser hasta del 25% (81).

Sin embargo la mayoría de los autores coinciden que se absorbe aproximadamente el 10% de plomo que ingresa por vía digestiva (42, 82).

Rabinowitz, et al., 1976 estimaron que una vez absorbido el plomo pasa a la sangre; el 90% del plomo circulante está ligado a los eritrocitos y su vida media es de 35 días; a nivel de sangre otra pequeña fracción está ligada a proteínas ricas en azufre.

En este trabajo los grupos tratados durante los primeros 30 días de exposición mostraron más de 6 veces la cantidad de plomo en sangre respecto a los grupos control. Los grupos tratados con 1 y 10 mg/kg no mostraron diferencias significativas entre sí, pero sí con los restantes tratamientos; los valores más altos se presentaron en los grupos 3 y 4, a los que les fue administrado 50 y 250 mg/kg respectivamente, (61), el 90% de plomo se incorpora a los hematíes y tiene una vida media en sangre de 30 días; el muestreo fue realizado a los 30 días post-exposición y confirma lo señalado por el autor.

Otro hecho a destacar es el de que el promedio de plomo en sangre del grupo 1 al que le fue administrado una dosis de 1 mg/kg observó un valor de 0.4 mg/kg de plomo en sangre, considerado para algunos autores la cantidad máxima permisible para esta especie (Lorenzo, et al., 1978, Roscoe, et al., 1975).

A los 60 días post-exposición los niveles disminuyeron sensiblemente respecto al muestreo anterior; sin embargo los tratamientos 1, 2 y 3 muestran diferencias estadísticas significativas con el grupo 4 y todos con los grupos control; el comportamiento de los diferentes tratamientos es similar a los 90 días; sin embargo, en cuanto a las concentraciones, éstas son más bajas.

Falke, et al., (1990)²⁷ obtuvieron un valor cercano a 1 mg/kg de plomo en sangre a los 230 días de exposición al administrar 0.8 - 1.2 mg/kg de peso corporal en

conejos por vía subcutánea. Roscoe, *et al.*, (1975)⁶⁷ al administrar 100 mg/kg por día por vía oral encontraron 1.4 mg/kg de plomo en sangre y Lorenzo, *et al.* (1978)⁶⁰ Al suministrar dosis de plomo por vía oral de 4.5 mg/kg obtuvieron 6.6 mg/kg de plomo en sangre a los 20 días de exposición en gazapos y de 2.15 mg/kg a los 20 días de exposición cuando recibieron una dosis de 1 mg/kg. Como se describió anteriormente, es importante considerar la dosis, tiempo de exposición y vía de administración para establecer los niveles de plomo persistentes en sangre; ya que como señalan Rabinowitz, *et al.*, (1976)⁶¹ de estos factores depende la estabilidad del plomo en sangre.

A partir de este primer compartimiento, el plomo tiende a distribuirse en los tejidos blandos y simultáneamente se observa la excreción principalmente por el riñón. El segundo compartimiento de depósito del plomo lo constituyen las vísceras u órganos parenquimatosos. La vida media biológica del plomo en estos compartimientos es de 40 días (61).

En cuanto a los niveles de plomo en el hígado de los animales en este experimento sólo se presentaron diferencias significativas en el grupo 4 ($P < 0.01$); este depósito fue similar en los fetos, sin embargo los niveles de plomo en ellos fue superior que los observados en las madres.

Falke, *et al.*, 1990 determinaron que en animales expuestos al acetato de plomo a dosis de 0.8 a 1.2 mg/kg por vía subcutánea observaron concentraciones de depósito de 8.74 mg/kg en el hígado; 3.48 mg/kg cuando se suministró 0.1 - 0.2 mg/kg de plomo y en el grupo control con 0.15 mg/kg de plomo.

Estos valores fueron determinados en el día 222 post-exposición semanal (3 dosis a la semana) durante 7 meses. Demostrándose que los resultados obtenidos en el presente estudio, estos valores son más bajos a los obtenidos por Falke, *et al.*, (1990)²⁷, posiblemente asociado a la exposición, para nuestro estudio que solo fue de 3 meses; ya que se considera al hígado como un importante órgano de bioacumulación al plomo bajo condiciones de exposición crónica; además que la dosificación se realizó mediante vía parenteral subcutánea, lográndose con esto mayor cantidad de plomo en órganos parenquimatosos.

Lorenzo, *et al.*, (1978)⁵⁰ obtuvieron 306.2 mg/g concentración promedio de plomo en los hígados de los gazapos expuestos por vía oral con 4.5 mg/kg de acetato de plomo en leche; alcanzando el nivel más alto 419.5 mg/g a los 10 días post-exposición; y reportaron que en gazapos se llega a absorber a través de la vía digestiva más de 50% del plomo ingerido. Nuestros resultados son más bajos a los reportados por este autor, ya que estos niveles fueron determinados en fetos provenientes de los animales expuestos. Al respecto es importante señalar que muchos trabajos refieren que la transferencia del plomo de la madre al producto depende de la capacidad del paso del plomo por la placenta. Esta estructura es una barrera permeable para el tóxico, ya que numerosos estudios han demostrado que los niveles de plomo son más altos en la sangre materna en comparación con los niveles de plomo circulante en el feto. Sin embargo otros han demostrado que el plomo que ingresa al feto tiende a acumularse en el hígado y hueso de éste, por lo que los niveles de plomo en el cordón umbilical son menores (7,52,83).

Otros autores refieren que dosis altas de plomo en tejidos de placenta producen daños significativos de la colágena y por consiguiente, incremento en el paso del plomo al feto (54). También se ha observado en humanos que los niveles de plomo en sangre de madre expuestas son similares a los neonatos. Otros trabajos concluyen que bajo condiciones de exposición crónica el feto constituye un sitio importante de bioacumulación, iniciándose la incorporación del plomo en humanos a partir de la doceava semana de gestación (6,41,43).

Por otra parte, las concentraciones de plomo depositado en el riñón de los animales expuestos obtenidos en este estudio no observaron diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos. Durante el periodo de exposición estos resultados contrastan con los obtenidos por Falke, *et al.*, 1990 los que aplicaron dosis de 0.8 a 1.2 mg/kg peso vivo de acetato de plomo por vía subcutánea durante 222 días determinando una concentración de depósito de 2.8 mg/kg. Este órgano en grado de depósito es considerado como el segundo compartimiento de plomo en el organismo según Pounds, *et al.*, 1982; aproximadamente el 20% del total del plomo absorbido se acumula en el riñón bajo

cuadros agudos de exposición. Sin embargo el nivel de depósito varía significativamente en condiciones crónicas de exposición a bajas dosis. Conejas expuestas a bajas dosis mostraron un promedio de 3.43 mg/kg de plomo en riñón; a altas dosis 18.35 mg/kg en contraste con el grupo control 1.22 mg/kg bajo dosis de tratamiento subcutáneo por 7.5 meses (27). Nuestros resultados son menores, esto es debido posiblemente a la vía de administración, ya que se tiende a presentar mayor concentración bajo la administración parenteral; otro aspecto a considerar es el hecho que posterior a la acumulación en riñón, en el hígado y en el cerebro, el plomo se moviliza al tejido óseo (63,83).

El comportamiento de bioacumulación en cerebro de madres y fetos fue similar al observado en hígado y riñón, lo cual confirma las apreciaciones hechas por Rabinowitz, et al., (1976)⁶³, que el posterior paso del plomo acumulado en eritrocitos es hacia los tejidos blandos, en este caso el sistema nervioso central (S.N.C.). Las concentraciones obtenidas para los grupos control, fueron estadísticamente similares a las del tratamiento con 1 mg/kg; esto se puede deber a la cantidad adicional de plomo que recibieron los animales y que estuvo contenido en el alimento; estos resultados fueron similares a los obtenidos por Falke, et al., (1990)²⁷ en conejas adultas.

Los grupos tratados con dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg, no mostraron diferencias significativas entre sí, sin embargo, fueron apreciadas diferencias con respecto al grupo tratado con 250 mg/kg y los grupos controles; en ellos se observaron niveles de depósito superiores a 1.5 mg/kg.

Falke, et al., (1990)²⁷ al evaluar el depósito de plomo en cerebro a las 48 semanas obtuvo 1.49 mg/kg de plomo en el cerebro, lo que apoya las aseveraciones antes mencionadas. Respecto a las concentraciones de plomo en cerebro del feto, los grupos 1, 2 y 3 fueron estadísticamente diferentes a los grupos control positivo y negativo; los niveles promedio fueron más altos a los observados en la madre. Montoya, (1981)⁵⁷ explica que al final de la gestación las concentraciones en el feto son similares a la madre y que el feto constituye un sitio importante de bioacumulación de este elemento. Lo anterior puede explicar el hecho de que el grupo control positivo con 250 mg/kg haya alcanzado 7.75 mg/kg de plomo en el

cerebro. En el trabajo de Lorenzo, et al., (1978)⁵⁰ encontró 0.5 mg/kg de plomo en cerebro de gazapos entre 0 a 5 días de edad, cuando fueron expuestos por vía oral con una concentración de 4.5 mg/kg de plomo; alcanzando el nivel promedio más alto durante el período de 11 a 15 días post-exposición con 4.5 mg/kg; estos datos concuerdan con los obtenidos en este trabajo en el grupo 1 y 2.

El tercer compartimiento de almacenamiento para el plomo es el hueso, se ha señalado que contiene el 90% del plomo almacenado en el organismo. El plomo sigue la dinámica del calcio en el hueso en lo que a depósito y movilización se refiere. En las fases iniciales de exposición el hueso actúa como un comportamiento del tipo II; después de fijarse el plomo en el hueso resulta muy difícil su movilización ya que forma compuestos muy estables. El depósito es mayor en las zonas del hueso con actividad intensa como la metafisis y la epifisis; en situaciones patológicas de acidosis, descalcificación, dietas, etc., puede movilizarse el calcio y con él se moviliza plomo, ocasionando cuadros de toxicosis (61,81).

Ratas dosificadas por vía oral en el agua de bebida, mostraron a los 3 meses post-exposición 132 mg/kg de plomo en fémur cuando fueron intoxicados con 50 mg/kg. Contrastando con estos resultados los obtenidos en este estudio estos son más bajos; esto puede deberse a que en el experimento de Grant, et al., (1980)³⁶ empleó ratas procedentes de madres expuestas a dosis de 50 mg/kg observándose un gran incremento de acumulación de plomo en hueso.

Niveles altos de plomo en hueso fueron observados a los 9 meses de exposición en el experimento de Grant, et al., (1980)³⁶ oscilando los niveles entre 250 y 465 mg/kg.

Falke, et al., (1990)²⁷ determinaron niveles promedio de 113.91 mg/kg de plomo en fémur de conejos expuestos a acetato de plomo a concentraciones de 0.8-1.2 mg/kg en dosis de 0.1 - 0.2 mg/kg la cantidad promedio en el hueso fue de 16.74 mg/kg, a las 31 semanas de exposición y de 1.64 mg/kg en el grupo control. Esto confirma las aseveraciones de que a mayor tiempo de exposición y dosis mayor depósito de plomo en hueso. Para el presente estudio el grupo expuesto con

agua corriente presentó un nivel más alto que el grupo tratado con solución salina posiblemente por la adición del plomo que contenía.

Aunque los grupos 2, 3 y 4 presentan diferencias estadísticas altamente significativas y los niveles más altos son mayores a 3.5 mg/kg no son equiparables con los obtenidos por otros autores, asociado positivamente por el menor tiempo de exposición y al estado de gestación en las conejas empleadas en este estudio (27,36,81).

Respecto a los niveles de plomo en hueso de fetos, de manera general se observa una menor concentración que el hueso de las madres. Esto pudiera deberse a que este elemento se encuentra en mayor concentración en hígado y cerebro; incluso los valores encontrados son más altos respecto al plomo observado en estos órganos en la madre; por lo que de acuerdo a lo explicado por Rabinowitz, et al., (1976)⁶³ a esta edad el feto tiene una distribución de plomo de segundo nivel.

Los niveles más altos de plomo fueron observados en los grupos 2 (10 mg/kg), 3 (50 mg/kg), y 4 (250 mg/kg); respecto a los grupos controles (agua corriente) y (solución salina); contrastando estos resultados con los observados en ratas recién destetadas a las que les fue suministrada una dosis de 250 mg/kg en el agua de bebida, estos resultados son más bajos a los obtenidos por Hamilton, et al., 1994 (2096.6 mg/g). Esto se debe a que en este experimento los productos provinieron de animales expuestos a estas dosis por periodos mayores a 30 días y después del nacimiento siguieron bajo el suministro de la dosis; contrario a lo que ocurrió en el presente trabajo que al final de la gestación fue sacrificada la madre para obtener el feto. Otro hecho es que en el experimento de Hamilton, et al., 1994 usaron dieta con bajo contenido de calcio y fósforo, por lo que él atribuye que el plomo se haya depositado en mayor cantidad en el hueso. El autor y colaboradores también aseveran que en esta especie después del nacimiento, el hueso tiende a madurar rápidamente debido a la incorporación significativa de minerales.

agua corriente presentó un nivel más alto que el grupo tratado con solución salina posiblemente por la adición del plomo que contenía.

Aunque los grupos 2, 3 y 4 presentan diferencias estadísticas altamente significativas y los niveles más altos son mayores a 3.5 mg/kg no son equiparables con los obtenidos por otros autores, asociado positivamente por el menor tiempo de exposición y al estado de gestación en las conejas empleadas en este estudio (27,36,81).

Respecto a los niveles de plomo en hueso de fetos, de manera general se observa una menor concentración que el hueso de las madres. Esto pudiera deberse a que este elemento se encuentra en mayor concentración en hígado y cerebro; incluso los valores encontrados son más altos respecto al plomo observado en estos órganos en la madre; por lo que de acuerdo a lo explicado por Rabinowitz, et al., (1976)⁶³ a esta edad el feto tiene una distribución de plomo de segundo nivel.

Los niveles más altos de plomo fueron observados en los grupos 2 (10 mg/kg), 3 (50 mg/kg), y 4 (250 mg/kg); respecto a los grupos controles (agua corriente) y (solución salina); contrastando estos resultados con los observados en ratas recién destetadas a las que les fue suministrada una dosis de 250 mg/kg en el agua de bebida, estos resultados son más bajos a los obtenidos por Hamilton, et al., 1994 (2096.6 mg/g). Esto se debe a que en este experimento los productos provinieron de animales expuestos a estas dosis por períodos mayores a 30 días y después del nacimiento siguieron bajo el suministro de la dosis; contrario a lo que ocurrió en el presente trabajo que al final de la gestación fue sacrificada la madre para obtener el feto. Otro hecho es que en el experimento de Hamilton, et al., 1994 usaron dieta con bajo contenido de calcio y fósforo, por lo que él atribuye que el plomo se haya depositado en mayor cantidad en el hueso. El autor y colaboradores también aseveran que en esta especie después del nacimiento, el hueso tiende a madurar rápidamente debido a la incorporación significativa de minerales.

Los puntos referentes a una mayor movilización de plomo al producto, durante la gestación lo demuestran las mayores concentraciones en algunos tejidos del feto como en el caso del hígado y cerebro, incluso al comparar los niveles de plomo en sangre de madres y órganos (hígado, cerebro y riñón) así como la sangre de madres con hígado y cerebro fetal mediante análisis de regresión lineal simple se observó mayor dependencia para los órganos fetales. Esto demuestra que la mayor concentración de plomo en sangre de las madres los niveles de plomo en órganos fetales son mayores que en los órganos de la madre.

De acuerdo a la distribución de plomo en el organismo, la tasa de eliminación de este elemento a través de la vía digestiva es del 90% (63). Bovinos expuestos a dosis de 0.5 mg/kg de peso vivo eliminaron durante la primera semana post-exposición 220 mg/kg, disminuyendo notablemente esta cantidad a 11 mg/kg a las 8 semanas. En el presente estudio a los 30 días post-exposición se observaron diferencias notables de concentración entre el grupo control y los grupos expuestos, incrementándose la eliminación de plomo por esta vía a mayor tiempo de exposición.

Baker, (1987) sugiere que niveles mayores a 0.35 mg/kg de plomo en heces son indicativas de que los animales se encuentran expuestos a este tipo de elemento. Nuestros resultados son aún más altos, incluso en los grupos evidenciando la participación de otras fuentes de exposición como el caso del alimento concentrado usado en este trabajo.

Referente a los resultados obtenidos mediante microscopía electrónica, no se evidenciaron lesiones ultraestructurales en el sistema nervioso central y riñón a dosis bajas (1 mg/kg). Otro aspecto importante es que las lesiones fueron de discretas a graves en los tratamientos 2,3 y 4 y mostraron diferencias significativas respecto a los grupos control.

Las lesiones microscópicas y ultraestructurales han sido descritas por numerosos autores, sin embargo la mayoría de estos estudios corresponden a cuadros de intoxicación aguda (62).

En la actualidad se atribuye que la educación para la prevención de estas toxicosis y cuadros médicos han disminuido de manera significativa la presentación de estos cuadros agudos; pero se ha incrementado el número de casos de encefalopatía plumbica por exposición a niveles subtóxicos (19).

Como se describió en los resultados, hubo una correlación positiva entre la severidad de las lesiones observadas y las diferentes dosis de exposición; observándose alteraciones en la cromatina nuclear, presencia de plomo en núcleo, pérdida de la continuidad en la membrana, núcleo hendido y situación excéntrica, nucléolo disperso y cromatina grumosa e hipercromática. Las mitocondrias se observaron hinchadas con pérdida de las crestas en diversos grados de severidad y presencia de plomo en su interior. En el citoplasma también se evidenció grados diversos de acumulo de plomo y edema.

Cambios similares se evidenciaron en los astrocitos. Asimismo los capilares presentaron acúmulo de plomo en la pared y células endoteliales, las cuales se observaron hinchadas, degeneradas, incluso perdiendo su membrana basal; también se presentó engrosamiento del endotelio y en la periferia se observó edema incrementándose conforme al aumento de las concentraciones.

Cambios significativos fueron apreciados en la arquitectura del axón, caracterizándose por la pérdida de la periodicidad, desmielinización, acumulo de plomo y pérdida de la arquitectura parcial o completa del axón. Además fue observado edema intercelular y presencia de plomo en grado variable. Estos cambios han sido descritos como encefalopatía por plomo por numerosos autores (53,60). Los hallazgos más significativos tienen una asociación directa con cambios en la estructura de la barrera hematoencefálica, lo que lleva a una disminución de flujo sanguíneo. Sin embargo otros autores han observado que se incrementa notablemente el flujo capilar incrementándose a su vez la entrada de calcio a la mitocondria y esto produce el daño celular en sistema nervioso, (9,23,35,74).

En un estudio conducido por Classen, et al., (1974)²¹, encontraron cambios similares a los hallados en este trabajo al administrar 4% de acetato de plomo en

la dieta de ratas y al evaluar las lesiones ultraestructurales en la descendencia, encontró isquemia cerebral y edema extracelular exudativo con glóbulos perivasculares PAS positivos muy similares a los que se presentan en la intoxicación plúmbica en niños. El trabajo de Classen, *et al.*, (1974)²¹, al evaluar químicamente los niveles de agua cerebral, sodio y albumina en suero, encontraron asociación significativa con el edema cerebral; sin embargo, no se observaron cambios en los niveles de cloro y potasio cerebral, lo que demuestra una desproporción en el incremento de líquidos en particular del agua cerebral derivado del daño estructural significativo del endotelio capilar.

En este trabajo al administrar 1 mg/kg de acetato de plomo por vía oral, se observaron lesiones ultraestructurales leves del endotelio capilar y edema incipiente, pero a mayor dosis el grado de edema tanto celular como intersticial fue mayor.

Un hallazgo importante lo constituyó el grado de severidad de daño ultraestructural observado en las diferentes porciones de encéfalo estudiadas, donde el cerebro anterior, cerebro medio y cerebro posterior, presentaron un daño incipiente a dosis de 1 mg/kg, daño moderado a dosis de 10 mg/kg y daño severo a dosis de 50 y 250 mg/kg. Sin embargo el daño observado en cerebelo y médula fue severo desde dosis de 10 mg a 250 mg/kg. Con estos resultados se puede concluir que el grado de daño observado en cerebelo y médula tiene relación con el riego sanguíneo del sistema nervioso central, no encontramos en la literatura revisada ningún dato al respecto.

Los cambios ultraestructurales observados en riñón fueron similares a los reportados por diferentes autores(50,76). Detectándose depósito superficial de plomo en la membrana del capilar glomerular, edema intercelular e intracelular y cambios en la arquitectura de mitocondrias.

La necrosis celular en casos de toxicosis por plomo se ha asociado con incremento en los niveles de sodio cerebral, sin embargo en el trabajo de Classen *et al.*, 1974, no se encontró asociación significativa entre la necrosis tisular y el nivel de toxicosis. Sin embargo en este trabajo la severidad de degeneración y

necrosis fue muy significativa respecto a la dosis de exposición. Indudablemente que existe una asociación entre la dosis de exposición y el nivel del daño tisular, como lo demuestra el dato de la influencia entre los niveles de plomo en sangre de madres a los 90 días de exposición sobre las lesiones en el cerebro; así como en gazapos, en el que se observó una R^2 de 0.98 con ($P < 0.00$).

En el trabajo de Lorenzo, et al., (1978)⁵⁰, encontraron que durante los primeros estadios de exposición después de los 30 días, el cerebro de los animales expuestos acumulan de manera significativa plomo, lo que podría explicar la severidad de las lesiones encontradas en el presente estudio.

CONCLUSIONES

Se encontraron los mayores niveles de plomo sanguíneo en los animales expuestos a una dosis de 250 mg/kg de acetato de plomo a los 30 días de exposición con 1.92 mg/kg; mientras que las de menor concentración fueron observadas en los animales tratados con suero fisiológico a los 90 días.

Los niveles promedio de plomo mg/kg de menor bioacumulación determinados en la madre y el feto se observaron en el hígado, con 0.10 mg/kg y 0.01 mg/kg para el tratamiento con suero fisiológico.

Los niveles de plomo circulante durante los 90 días de exposición con las lesiones ultraestructurales presentes en el cerebro (parte anterior, media y posterior), cerebelo, médula oblonga y riñón de la madre, indicaron que a mayor concentración de plomo en sangre mg/kg se observó un mayor grado de lesión en el tejido nervioso y renal respectivamente.

De igual manera a medida que aumentan las concentraciones de plomo en la sangre (mg/kg) aumentan los depósitos de plomo en tejido nervioso, pasando por distintas etapas desde una lluvia superficial hasta inclusiones granulares; observándose; a nivel de membrana de vasos capilares, nuclear y plasmática, así como de axones y organelos ultraestructurales (mitocondria y retículo endoplasmico). El daño ultraestructural en riñón, tuvo un comportamiento similar al tejido nervioso, siendo las membranas de los podocitos del glomérulo las más impregnadas con plomo.

La bioacumulación de plomo en sangre a 30,60 y 90 días puede predecir el daño ultraestructural en sistema nervioso central y riñones de conejas. Se describe el patrón de distribución de daño ultraestructural a nivel de sistema nervioso central.

Se describe por primera vez el patrón de distribución de daño ultraestructural a nivel de sistema nervioso central.

LITERATURA CITADA

- 1.- ALBERT, A. L: Curso básico de toxicología ambiente. O.M.S - O.P.S.; Metepec, México. (1987).
- 2.- ALLOWAY, B.J: Heavy metals in soils. Halsted Press John Wiley & Sons, Inc., New York - United States of America. (1990).
- 3.- ALVAREZ, V.A Y ROJAS, C.A.: Comportamiento del plomo en el medio acuático. Reunión nacional sobre salud y plomo, en México, D.F. (1990).
- 4.- APARICIO, J.M. ; MELLA, C Y MARRERO, E.: Toxicología Veterinaria. Impreso por unidad de producción. No. 3, Ministerio de Educación Superior, Instituto Superior de ciencias Agropecuarias de la Habana, Cuba. (1982).
- 5.- BAKER, J.C.: Lead Poisoning in Cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food animal Practice**, 3 (1): 137 - 147(1987).
- 6.- BARLTROP, D.A.: Transfer of lead to the human fetus, in: D. Barltrop and W. L. Barland (Eds). **Mineral Metabolism in pediatrics**. Davis, Philadelphia, pp. 135-151. (1969).
- 7.- BELL, J.V; THOMAS J.A.; SINGAHL, R. L, Y THOMAS (ED), J.A. : Effects of lead on Mamalian Reproduction. In Lead toxicity. p.167-185. Urban & Schwarzenberg. Baltimore Munich. (1980).
- 8.- BEALLINGER, D.; LEVINTON, A. ; RABINOWITZ, M.; ALLRED, E.; NEEDLEMAN, H, Y SCHOENBAUM, S.: Weight Gain and Maturity in Rats Exposed to low Levels of Lead.**Environmental Research** 54, 151-158. (1980).
- 9.- BJORKLUND, H. ; PALMER, M.R.;LIND,B.; HOFFER, B.J, AND OLSON, L.: Postnatal Lead Exposure Alters Spontaneous Cerebellar Purkinje Neuron Discharge. **Environ Res.** 31: 448-459.(1983).
- 10.- BLOOD, D. C, AND HENDERSON , J.A.:Medicina Veterinaria. 6 ed. Interamericana, México, D.F. (1986).
- 11.- BONNEFOUS, E.: El hombre y la naturaleza. Fondo de Cultura Económica, México D.F.A. (1973).
- 12.- BRIX, K. A. : Environmental and Occupational Hazard To The Fetus. **Journal Reproduc Medica** Vol 27, 577-583.(1982).

- 13.- BUCK, B. W, Y OSWEILER, D. G. : Toxicología Veterinaria Clínica y Diagnóstica. Editorial Acribia. Zaragoza, España.
- 14.- BURDI, A. R. : ; Toluidine Blue - Alizarin Red Staining of Cartilage and Bone in Whole Mount Skeletons in Vitro. Stain Technology. , 40 (2) : 45 - 48. (1965).
- 15.- CAPRIO R. J. ; MARGULIS, H. L. ; JOSELOW, N. J, Y NEWARKN. : Lead Absorption in Children and its Relationship to Urban Traffic Densities. Arch. Environmental Health Vol 28, 195-197. (1974).
- 16.- CARPENTER, J. S. : Placental Permeability of Lead. Environmental Health Perspectives 129-131. (1974).
CARPENTER, J. S, y FERM, V. H. : Embriopathic Effects of Lead in the Hamster A. Morphologic Analysis . Laboratory Investigación. 37 (4) : 369 - 385.(1977).
- 17.- CARSON, L. B, and ELLIS, V. H. : Toxicology and Biological Monitoring of Metals in Humans. Lewis Publishers, INC: (1986)
- 18.- CASTAÑEDA, R. A. : Niveles de plomo en pelo de bovinos criollo, que pastorean durante la época de lluvia, en la laguna del valle Lerma, Estado de México. Tesis de Licenciatura. C.I.E.S.A, Fac de Med. Vet. y Zoot. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. (1993).
- 19.- CAVALLERI, A. ; BARUFINI, A. ; MINOIA, C, and BLANCO, L. : Biological Response of Children to low Levels of Inorganic Lead. Environ. Res. 25 : 415 - 423. (1981).
- 20.- CHANG, L. W. ; WADE, P. R. ; POUNDS, J. G, and Neonatal Toxicology and Pathology of Heavy Metals. Adv Pharmacology Chemother 17 : 195 - 231
- 21.- CLASSEEN, R. A. ; HARMTMAN, J. F. ; STARR, A. J. ; COOGAN, P. S. ; PANDOLFI, I. L. ; BECKER, R. and HASS, G. M. : Electron Microscopic and Chemical Studies of the Vascular Changes and Edema of Lead Encephalopathy. The American Journal of Pathology. 74 (2) : 215 - 233. (1974).
- 22.- COREY, O. G, y GALVAO, A. C. L. : Serie Vigilancia 8. Plomo. OPS, OMS, Metepec, México. (1989).
- 23.- DOMER, F. R, and LLERA, J. C. : Blood Brain Barrier Permeability Changes Caused by Lead Exposure and Amphetamine in Mice. Res. Commun. Psychol. Behav. 3: 101 -108.(1978).
- 24.- EDWARDS, W. C, and BLACKBURN, T. A. : Selenium Determination by Zeeman, Atomic Absorption Spectrophotometry. Vet. Hum. Toxicol. 28 : 12 - 13.(1986).

- 25.- EISENSTEIN, R, and KAWANQUE, S. : The Lead Line in Bone a Lesion Apparently due to Chondroclastic Indigestion. American Journal Pathology Vol 80, 309-316.(1975).
- 26.- ERNHART, C. B. ; WOLF, A. W. ; KENNARD, M. J. ; FILIPOVICH, H. F, and SOKOL, R. J.: .Intrauterine Exposure to Low Levels of Lead: The Status of The Neonate. Archives of Environmental Health Vol 41, número 5.(1986).
- 27.- FALKE, H. E, and ZWENNIS, W. C. : Toxicity of Lead acetate to female rabbits after chronic subcutaneous administration. Biochemicaal and Clinical effects. Archivo Toxicologico 64, 522-529.(1990).
- 28.- FEKETE, S. : Recent Findings and Future Perspectives of Digestive Methology in Rabbits. Acta Vet. Hung. 37: 256-279.(1989).
- 29.- FOWLER, BRUCE A, KIMMEL CAROLE A., WOODS JAMES S., Mc CONNELL ERNEST E. AND GRANT LESTERD.: CHRONIC LOW-LEVEL LEAD TOXICITY WITH SPECIAL REFERENCE TO THE KIDNEY. TOXICOLOGY AND APPL IED PHARMACOLOGY. 77: 56-59. (1980).
- 30.- FRILGRG, L.: Criterios de Salud Ambiental 3. Plomo. Programa de las Naciones Unidas para el medio ambiente. Num. 338. OMS, OPS, Metepec, México.(1979).
- 31.- GARBER, B.T, and WEI.: Influence of Dietary Factors on the gastrointestinal absorption of lead. Toxicol. Appl. Pharmacol. 27: 685-691.(1974).
- 32.- GARCIA, A.V, Y SILVA, A.P.: Estudio sobre la determinación de los niveles de exposición al plomo. cromo. cadmio, cobre, zinc, arsénico y mercurio. , en la leche de vacas criollas que habitan y pastorean en la laguna del valle de Lerma, Estados de México durante la época de lluvias. Tesis de Licenciatura. Faacultad de Medicina Veterainaria y Zootecnia, Universidad del Estado de México, (1993).
- 33.- GARNER, J.R.: Toxicología Veterinaria. 3a. ed. Editorial Acribia. Zaragoza, España. (1970).
- 34.- GILFILLAN, S.C.:Lead Poisoning and the Fall of the Roman Empire. Journal Occup. Medic vol 7, 536-60.(1965).
- 35.- GOLDSTEIN, G.W.: Lead Encephalopaty: The Significance of Lead Inhibition of Calciúm Uptake by Brain Mitochondria. Brain Res 136: 185-188.(1977).

- 36.- GRANT, D.L.; KIMMEL, C.A.; WEST, G.L.; MARTINEZ-VARGAS, C.M, and HOWARD, J.I.: Chronic Low Level Lead Toxicity in the Rat. Effects on Postnatal Physical and Behavioral Development. *Toxicology and Applied Pharmacology* 56, 42-58.(1980).
- 37.- GREEN, M.C.: A Rapid Method for Clearing and Staining Specimens for the Demonstration of Bone. *The Ohio Journal of Science* 52 (1): 31-33.(1952).
- 38.- HANS, W.F, and BORNEWISZA, E.; Química de suelos con énfasis en suelos en América Latina. Servicio Editorial IICA. Costa Rica. (1987)
- 39.- HAYAT, M.A.: Principles and Techniques of electron microscopy Biological Applications. Vol. 1 Second Edition. Litton Educational Publishing, INC. 1970.
- 40.- HEJTAMANCIK, R.M.; WAWSON, E.B and WILLIAMS, b. j.: Tissue Distribution of Lead In Rat Pups Nourished by Lead- Poisoned Mothers. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 9: 77-86. (1982)
- 41.- HUBERMONT, G.; BUCHET, J.P.; ROELS, H, and LAUWERYS, R. : Placental Transfer of Lead, Mercury and Cadmium in Women Living in Rural Area. Importance of Drinking in Lead Exposure. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 41: 117-124. (1978)
- 42.- HYVONEN- DABECK, M; NIKKINEN-VILKKI, P, and DAVEK, J.T: Selenium and other elements in human maternal and umbilical serum, as determined simultaneously by proton-induced X -Ray emission. *Clin. Chem.* 30: 529-533. (1984)
- 43.- KAUL, B.; DAVIDOW, B.; ENG, Y.M, and GEWIRTZ, M.H.: Lead, Erythrocyte Protoporphyrin, and Ferritin Levels in cord Blood. *Arch. Environ. Health* 38: 296-300. (1980)
- 44.- KEHOE, R.: (1972). Occupational Lead Poisoning. 2. Chemical Signs of The Absorption of Lead. *Journal Occupational Medical* vol 14, 390-396.
- 45.- KIMMEL, A.C; GRANT, L.D.; SLOAN, C.S, and GLADEN, B.C: Chronic Low Level Lead Toxicity in the Rat. Maternal Toxicity and Perinatal Effects. *Toxicology and Applied Pharmacology* 56, 28-41. (1980)
- 46.- LANCRANJA, I. HIORIA, I, and GAVANESCU, O. : (1975) Reproductive Ability of Workmen Occupationally Exposed To Lead. *Archives Environmental Health* 30, 396-401. (1975)

- 47.- LAVANDER, O.A.; MORRIS,V.C.; HIGSS,D.J, and FERRETI, R.J.: Lead Poisoning in Vitamin E - deficient rast. J. Nutr. 105: 1481-1485. (1975)
- 48.- JACQUET, P; LEONARD, A, and GERBER , G. B.: Embryonic Death in Mouse due to Lead Exposure. Euratomcen número 038-74-7. (1975)
- 49.- LOPEZ, V. L. : Contenido de Plomo y Cadmio en tejidos de Pichones (Columba Livia) que habitan en la ciudad de México. Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinariaa y Zootecnia Universidad Ncional Autónoma de México México D:F: (1992)
- 50.- LORENZO, V. A.; GERWITZ, M, and AVERILL, D. : CNS Lead Toxicity in Rabbit offsprings. Environmental Research 17, 131-150. (1977)
- 51.- MAHAFFEY, K. R. : (1978) Nutritional Faactors in Lead Poisoning. Nutr. Rev, 39: 353-365.
- 52.- MALDONADO, R. E, y DELEON, R. I.: (1988). La acción del Plomo en el Feto durante la Gestación y en el Niño Recién Nacido. Instituto Politécnico Nacional. Informes Técnicos Número I-11.
MAANTON, W. I, and COOK, J. D.: (1984) High Accuarcy (stable isotope dilution) Measurements of Lead in Serum and Cerebrospinal Fluid. Br. J. Ind Med. 41: 313-319.
- 53.- MAYER - POPKEN, O.; DENKAUS, W, and KONIETZKO, H.: (1986). Content Lead of Tissue After Maternal Intoxication. Archives Toxicology Vol 58, 2203-204.
- 54.- MCCLAIN, R. M, and BECKER, B. A.: Teratogenicity, Fetal. Toxicity, and Placentaal Transfer of Lead. Nitrate in Rats. Toxicology and Applied Pharmacology. 31; 72-82. (1975)
- 55.- MEJIA, G. J. A.: (1985) La legislación Internacional del plomo en el medio ambiente. Coloquio sobre evaluacion de riesgos derivados de la exposición al plomo. México, D.F. (1985)
- 56.- MICHAELSON, A. I.: An Improved Model od Lead-Induced Brain Dysfunction In The Suckling Rat. Toxicology and Applied Pharmacology Vol 28. (1974)
- 57.- MONTES DE OCA, J. R. ; VELAZQUEZ, O. V. ; y PEREIRAA, CH. J. L.: Valores hemáticos en bovinos lecheros de dos explotac iones de impacto ambiental en la laguna del valle de Lerma Estado de México. Rev. Int. Contaam. Ambieent., 9 (1): 31.(1993)

- 58.- MONTES DE OCA, J. R. ; y PEREYRA, CH.J. L.: Efecto estacional y dinámica del plomo en dos explotaciones bovinas lecheras del valle de Lerma, Estado de México. Rev. Int. Contam. Ambient.) (1): 34. (1993)
- 59.- MONTOYA, C. M. A. ; MALDONADO, T. L. ; MONTES A. F.; ESCOBAR, M. R, y MARGAIN, C. J.: Determinación de plomo en la sangre del cordón umbilical en recién nacidos normales. Archivo Investigación Médico. (México) 12:47. (1981)
- 60.- MONTOYA, C. M. A. ; LOPEZ, M. G. ; JUAREZ, A. G. ; JAMES, M. A. ; FLACON, D. O, Y POLACO, J. L.: Determinación de Plomo en Líquido Cefalo Raquídeo. Archivo Investigación Médico. (México) Vol. 13, número 235. (1982)
- 61.- NEEDLEMAN, H. L. ; RABINOWITZ, M. ; LEVITON, A. ; LINN, S, and SCHOENBAUM, S. : The Relationship Between Prenatal Exposure to Lead and Congenital Anomalies. Jama Vol 251, Número 22. (1984)
- 62.- POUNDS, J.G.; WRIGHT, W. R, and KODEL, R. L.: Cellular Metabolism of Lead: A Kinetic Analysis in the Rat Isolated Hepatocyte. Toxicol. Appl. Pharmacol. 66: 88-101. (1982)
- 63.- RABINOWITZ, M. B.; WETHERILL, G. W, and KOPPLE, J. D.: Kinetic análisis of metabolism in healthy humans. Journal Cliniacal Investigation. 58: 260-270. (1976)
- 64.- RAIMONDI, A. J. ; BLACKMAN, F, and EVANS, J. P. : Fine Structure of Cerebral Damage: Toxic and Mechanical, Impact Injury and Crash Protection. Edited by Es Gurdjian, AB Lange, CD Patrick, EF Thomas. Springfield, Ill, Charlese C Thomas, Publishers, (1970)
- 65.- REITER, W. L.; ANDERSON, E. G.; LASKEY, J. W. and Behavioral Changes in then Rats during Chronic Exposure to Lead. Environmental Health Perspectives 12: 119-123.
- 66.- REYNA, O. J. Evaluación Epidemiológica de riesgos causados por agentes químicos ambientales; Epidemiología I. OMS, OPS. (1985)
- 67.- RHAINDS, M, and LEVALLOIS, P.: . Umbilical Cord Blood Lead Levels in tije Quebec City Area. Environmental Health Service 48 (6): 421-427. (1993)
- 68.- ROELS, H. A. ; BUCHET, J. P.; LAUWERYS, R. R.; BRUAUX, P.; CLAEYS-THOREAU, F. ; LAFONTAINE, A, and VERDUYN, G.: (1980) Exposure To Lead By The Oral and The Pulmonary Routes of Children Living in the Vicinity of a Primary Lead Smelter. Environmental Research Vol. 22, 81-94.

- 69.- ROSCOE, D. E., NIELSEN, S.W. ; EATON, H.D, and ROUSSEAU, J. E.: Chronic Plumbism in Rabbits : A Comparison of Three Diagnostic Test. Am. J. Vet. Res. 36 (8): 1225-1229 (1975)
- 70.- ROSS, D. R.: Efectos de la contaminación del aire en el ambiente; la industria y la contaminación del aire. B 533. Editorial Diana. México. (1974.)
- 71.- ROTHEMBER, S. J. ; SCHNAAS-ARRIETA, L. ; PEREZ, G. I. ; FERNANDEZ, A. J, y KARCHMER, S.: Evaluación del riesgo potencial de la exposición perinatal al plomo en el valle de México. Perinatal Reproducción Humana Vol 3, número 1. (1989)
- 72.- ROZENBLAD, E. F. : Evaluación de los niveles de plomo en dos explotaciones bovinas lecheras bajo condición de estabulación con y sin impacto ambiental, en el Estado de México. Tesis de Maestría. C.I.E.S.A., Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Autónoma del Estado de México. Toluca, México. (1994)
- 73.- SALDIVAR DE R. L. : Determinación de plomo por espectrofotometría de absorción atómica. Coloquio sobre evaluación de riesgos derivados de la exposición al plomo. México. (1985)
- 74.- SANDBORN, M. D, and EDMUND, B.: Cells and Tissues by Light and Electron Microscopy. Vol 1 Printed in the United States of America. (1970)
- 75.- SATIN, K.P.; NEUTRA, R.R.; GUIRGUIS, G. and FLESSEL, P. : Umbilical Cord Blood Lead Levels in California. Archives of Environmental Health Vol 46., número 3. (1991)
- 76.- SILBERGELD, E. K.: Interactions of Lead and Calcium on the synaptosomal uptake of Dopamine and Choline. Life Sci. 20: 309-318. (1977)
- 77.- SINGH, N.P; THIND, I.S; VITALE, L.F, and PAWLOW, M. Lead Conect of Tissues of Baby Born of and Nourished by Lead Poisoned Mothers. Journal Lab Clin Med 87: 273-280 (1976)
- 78.- SPIT B.J.; WIBOWO A.A.E.; FERON.V.J. and ZIELHUIS R.L.: Ultraestructural changes in the kidneys of rabbits treated with lead acetate. (1981)
- 79.- SUBRAMANIAN, K.D and MERANGER, J.C: Rapid Hydride Evolution - Electrothermal Atomisation Atomic-Absorption Spectrophotometric Method for Determining Arsenic and Selenium in Human Kidney and Liver. Aanaalust. 107: 157-162. (1982)
- 80.- TSUCHIYA KENZABURO,: Lead in: Handbook on the Toxicology of metals, edited by L. FRIBERG, North-Holland Biomedical Press. PP 451-460 (1979)

81.- TRUMP, B.F, and JONES, R. T.: Diagnostic Electron Microscopy Vol 3
Printed in the United States of America.

82.- VEGA, G.S.: (1985). Evaluación Epidemiológica de Riesgos Causados por
agentes Químicos ambientales. OPS, OMS. Metepec, Méxiaco.

83.- VILLANUEVA,C.E.: Toxicología Veterinaria 3a. ed. Editorial Acribia.
Zaragoza, España. (1981)

84.- YMAY - SEEMAN,J.L.: Efectos del plomo en bovinos. Congreso sobre
evaluación de riesgos derivados de la exposición al plomo. México, D.F 1985.
Secretaria de Agricultura y Recursos Hidráulicos- Direcección General de Sanidad
Animal - Dirección de Referencia - Subdirección de Constatación - Departamento
de Determinación de contaminantes, México, D.f. (1985).

85.- ZAREMSKI, P.M.; GRIFFITHS,P.D.; WALKER,J, and GOODALL, J.D.: Lead
in Neonates and Mothers. Clin. Chem. Acta 134: 35-49. (1983)

Cuadro I. Niveles de plomo (mg/kg). en agua y alimento concentrado suministrado a conejas durante la fase experimental.

Exposición (días)	Agua	Alimento
Basal	0.29 ± 0.18	4.43 ± 0.56
0	0.08 ± 0.03	4.61 ± 0.63
30	0.08 ± 0.02	6.33 ± 1.82
60	0.05 ± 0.04	2.74 ± 1.15
90	0.08 ± 0.03	2.96 ± 1.47

Pool de muestras por grupo de tratamiento durante el período experimental. Los datos expresados en promedio ± d.e.

Cuadro II. Niveles de plomo (mg/kg. en heces de conejas por grupos de tratamiento durante la fase experimental. n= 30

Trat.	Exposición (días)		
	30	60	90
T1	23. ± 5.9	28.2 ± 0.5	21.1 ± 0.15
T2	28.3 ± 7.55	40.4 ± 5.6	43.1 ± 1.3
T3	60.4 ± 3.11	124.4 ± 35.5	189 ± 16.5
T4	136.8 ± 27.1	171.2 ± 63.8	208.9 ± 26.9
T5	22.9 ± 3.3	25.2 ± 2.9	24.1 ± 2.75
T6	15.1 ± 2.4	19.2 ± 1.35	22.1 ± 2.15

Valores de concentración determinados en base seca.
 Pool de muestras por grupo de tratamiento durante el período.
 Los datos son expresados en promedio ± d.e.

Cuadro III. Niveles de plomo (mg/kg.) en sangre de conejas por grupos de tratamiento durante la fase experimental. n=30

Exposición (días)				
Trat	Basal	30	60	90
T1,1	1.13 ± 0.25 ^a	1.20 ± 0.27 ^a	0.80 ± 0.31 ^{ac}	0.48 ± 0.27 ^{ac}
T2,10	0,98 ± 0.23 ^a	1.24 ± 0.10 ^a	0.84 ± 0.19 ^{ac}	0.46 ± 0.06 ^{ac}
T3,50	0.75 ± 0.16 ^a	1.47 ± 0.42 ^{ac}	0.87 ± 0.13 ^{ac}	0.69 ± 0.06 ^{ac}
T4,250	0.96 ± 0.56 ^a	1.92 ± 0.44 ^{ac}	1.32 ± 0.44 ^{abc}	0.78 ± 0.11 ^{abc}
T5, AGUA	0.81 ± 0.37 ^a	0.21 ± 0.12 ^b	0.14 ± 0.05 ^b	0.10 ± 0.18 ^b
T6,S.S.	0.75 ± 0.16 ^a	0.11 ± 0.03 ^b	0.07 ± 0.09 ^b	0.05 ± 0.51 ^b
	p>0.3438	p<0.0000	p<0.0000	p<0.0000

p<0.05 (a,b,c) literales desiguales en par de datos por columna, difieren estadísticamente.

Valores de concentración determinados en base húmeda.

Los datos son expresados en promedio ± d.e.

Valores de P determinados por ANOVA (Oneway-Tukey).

Cuadro IV. Concentraciones de plomo (mg/kg.) en hígado de madre yfeto por grupos de tratamiento a los 90 días de exposición. n=12

Trat.	Madre	Feto
T1,1	0.12 ± 0.07 ^a	0.32 ± 0.31 ^a
T2,10	0.72 ± 0.47 ^a	0.44 ± 0.08 ^a
T3,50	1.10 ± 0.24 ^a	1.26 ± 0.49 ^a
T4,250	1.47 ± 0.10 ^b	2.73 ± 0.26 ^b
T5,AGUA	0.83 ± 0.11 ^a	0.09 ± 0.01 ^a
T6,S.S.	0.10 ± 0.01 ^a	0.01 ± 0.01 ^a
	p<0.0197	p<0.0017

p< 0.05 (a,b) literales desiguales en par de datos por columna difieren estadísticamente.

Valores de concentraciones determinados en base húmeda.

Los datos son expresados en promedio ± d.e.

Valores de P determinados por ANOVA (Oneway-Tukey).

Cuadro V. Concentraciones de plomo (mg/kg) en riñón de madre por grupo de tratamiento a los 90 días de exposición. n=12

Trat.	$\bar{x} \pm d.e.$	E: E:
T1,1	0.52 ± 0.05^a	0.04
T2,10	0.67 ± 0.10^a	0.07
T3,50	1.45 ± 0.007^{ab}	0.00
T4,250	2.59 ± 1.36^{abc}	0.96
T5,AGUA	0.38 ± 0.07^a	0.05
T6, S.S.	0.17 ± 0.03^a	0.03
$p < 0.0156$		

$p < 0.05$ (a,b,c) literales desiguales en par de datos por columna difieren estadísticamente.

Valores de concentración determinados en base húmeda.

Los datos son expresados en promedio \pm d.e.

Valores de P determinados por ANOVA (Oneway Tukey).

E.E. = error estándar.

Cuadro VI. Concentraciones de plomo (mg/kg.) en cerebro de conejas y feto por grupos de tratamiento a los 90 días de exposición. n.12

Trat.	Madre	Feto
T1,1	0.50 ± 0.36 ^a	3.21 ± 0.91 ^b
T2,10	1.59 ± 0.42 ^b	4.97 ± 0.58 ^b
T3,50	2.55 ± 0.18 ^b	6.14 ± 0.28 ^b
T4,250	3.87 ± 0.60 ^c	7.75 ± 1.37 ^c
T5, AGUA	0.44 ± 0.33 ^a	1.13 ± 0.18 ^a
T6, S.S.	0.14 ± 0.10 ^a	0.09 ± 0.01 ^a
	P<0.0018	P<0.0019

P< 0.05 (a,b,c) literales desiguales en par de datos por columna difieren estadísticamente.

Valores de concentración determinados en base húmeda.

Los datos son expresados en promedio ± d.e.

Valores de P determinados por ANOVA (Oneway-Tukey).

Cuadro VII. Concentraciones de plomo (mg/kg) en hueso de conejas y feto por grupos de tratamiento a los 90 días de exposición. n=12

Trat.	Madre	Feto
T1,1	2.29 ± 0.57 ^b	0.47 ± 0.21 ^b
T2,10	3.55 ± 0.23 ^c	2.33 ± 0.05 ^c
T3, 50	3.75 ± 0.02 ^c	3.14 ± 0.05 ^c
T4, 250	4.82 ± 0.37 ^c	3.30 ± 0.20 ^c
T5, AGUA	2.46 ± 0.07 ^b	0.32 ± 0.31 ^b
T6, S.S.	0.29 ± 0.01 ^a	0.11 ± 0.10 ^a
	P<0.0008	P<0.0000

P< 0.05 (a,b,c) literales desiguales en par de datos por columna difieren estadísticamente.

Valores de concentración determinados en base seca.

Los datos son expresados en promedio ± d.e.

Valores de P determinados por ANOVA (Oneway-Tukey).

CUADRO VIII. Ecuaciones de regresión para predecir la Influencia de los niveles de plomo en sangre con el daño ultraestructural en cerebro, cerebelo y médula a nivel neuronal, axón, capilar y espacios intersticiales y en riñón a nivel glomerular, túbulos e intersticio.

Variables dependientes	Ecuación de predicción	Concentración de Pb (mg/kg)			r ²
		x _{1 min} = 0.10 30	x = 0.43 60	x _{1 max} = 0.95 90	
1. CEREBRO ANTERIOR					
NEURONA	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701996	4.8926142	0.92
AXÓN	Y=1.079565+4.184854x	1.1214135	2.883237 1	5.0551763	0.77
CAPILAR	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
INTERSTICIO	Y=0.947451+3.62758x	1.310209	2.510938	4.393652	0.88
2. CEREBRO MEDIO					
NEURONA	Y=0.947451+3.62758x	1.310209	2.510938	4.393652	0.88
AXÓN	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
CAPILAR	Y=0.947451+3.62758x	1.310209	2.510938	4.393652	0.88
INTERSTICIO	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
3. CEREBRO POSTERIOR					
NEURONA	Y=0.947451+3.62758x	1.310209	2.510938	4.393652	0.88
AXÓN	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
CAPILAR	Y=0.947451+3.62758x	1.310209	2.510938	4.393652	0.88
INTERSTICIO	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
4. CEREBELO					
NEURONA	Y=1.079565+4.184854x	1.1214135	2.883237 1	5.0551763	0.77
AXÓN	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
CAPILAR	Y=0.882782+4.220876x	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
INTERSTICIO	Y=1.079565+4.184854x	1.1214135	2.883237 1	5.0551763	0.77

5. MÈDULA					
NEURONA	$Y=0.947451+3.62758x$	1.310209	2.510938	4.393652	0.88
AXÓN	$Y=0.882782+4.220876x$	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
CAPILAR	$Y=0.882782+4.220876x$	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
INTERSTICIO	$Y=0.882782+4.220876x$	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
6. RIÑÓN					
GLOMÉRULO	$Y=0.882782+4.220876x$	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
TÚBULOS	$Y=0.882782+4.220876x$	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92
INTERSTICIO	$Y=0.882782+4.220876x$	1.3048696	2.701979 6	4.8926142	0.92

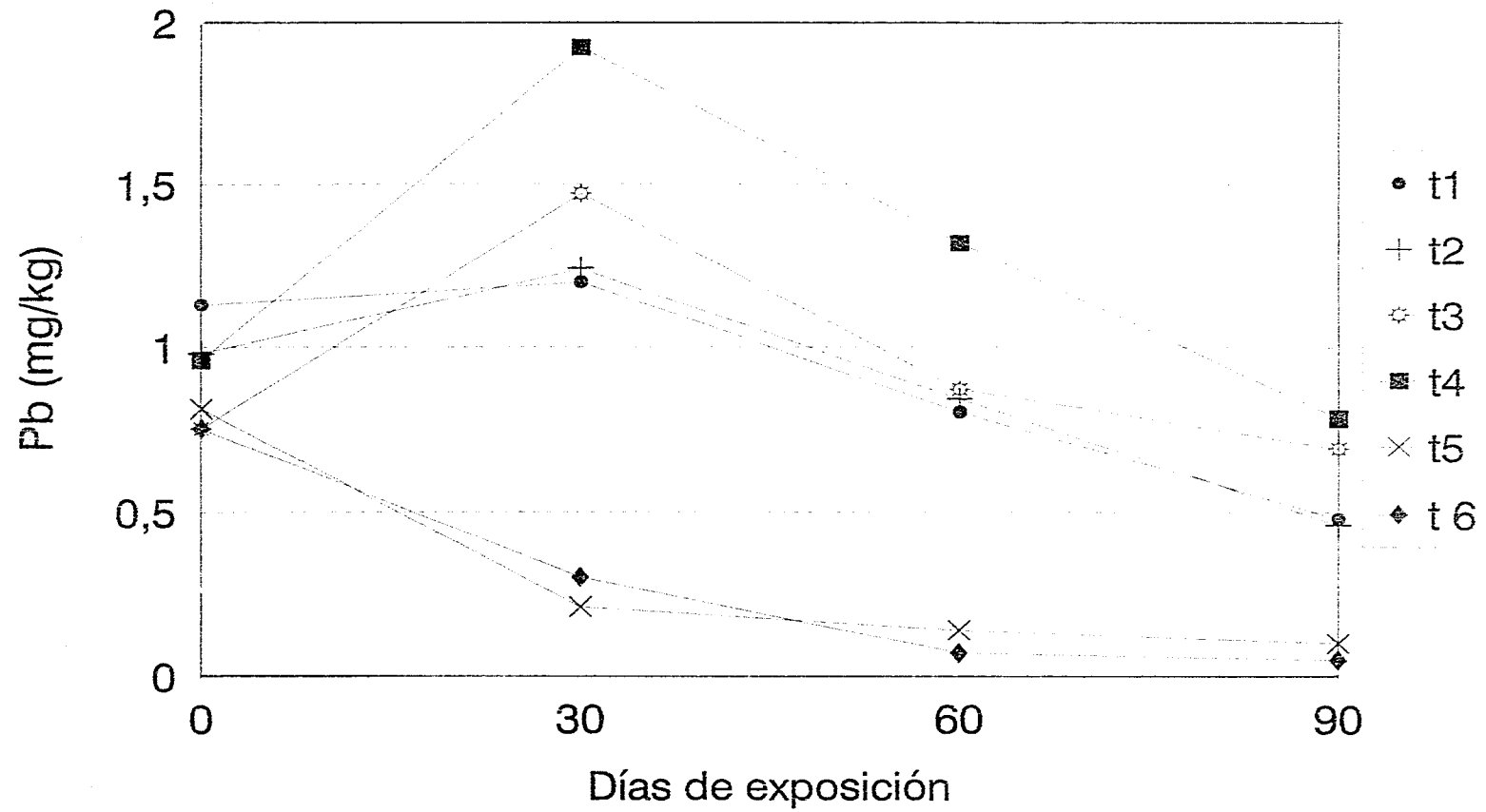


Fig. 1 Dinámica de los niveles de plomo en la sangre (mg/kg) por tratamiento durante fase experimental

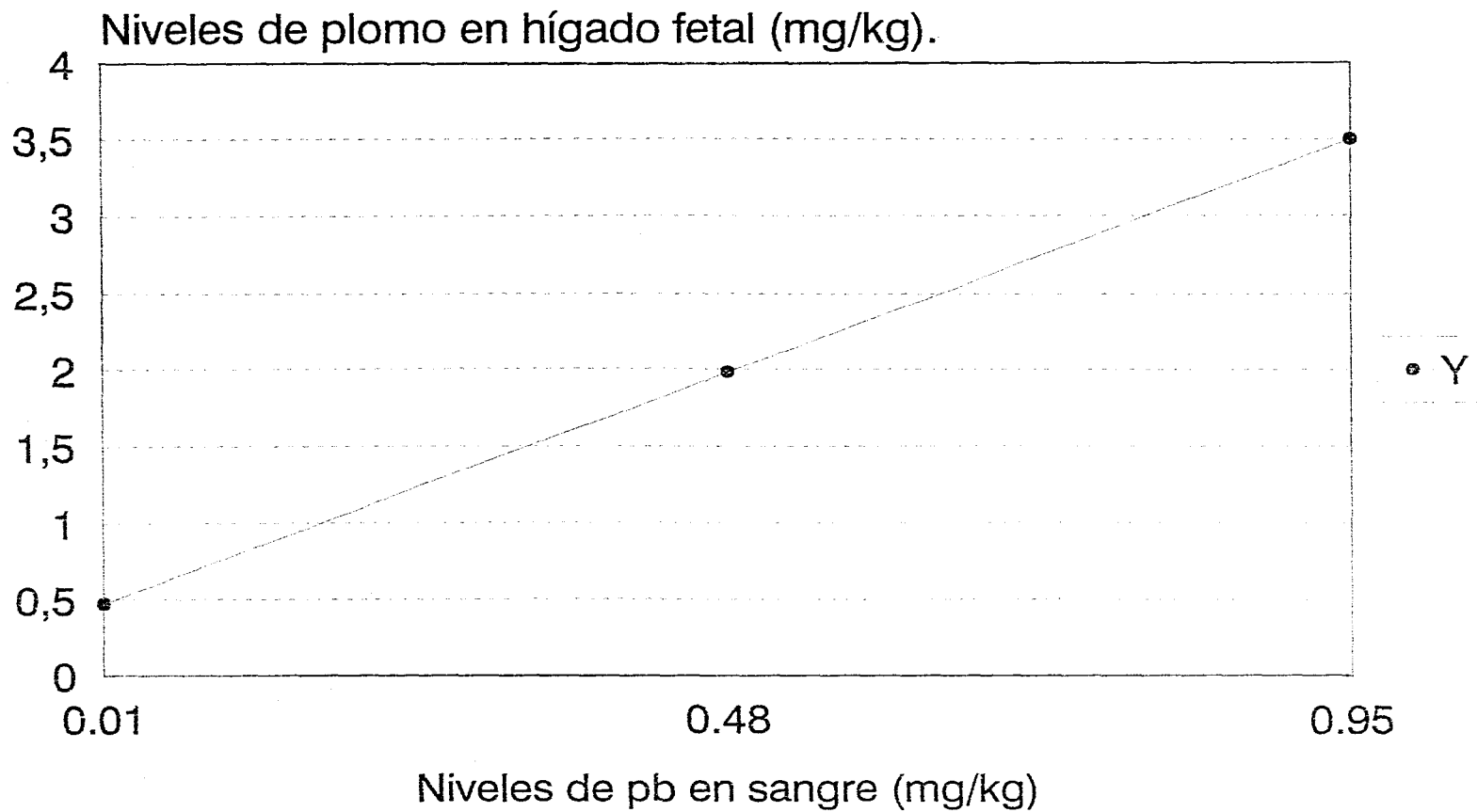


Fig. 2 Influencia de los niveles de plomo en la sangre sobre el depósito en hígado fetal, a los 90 días de exposición.

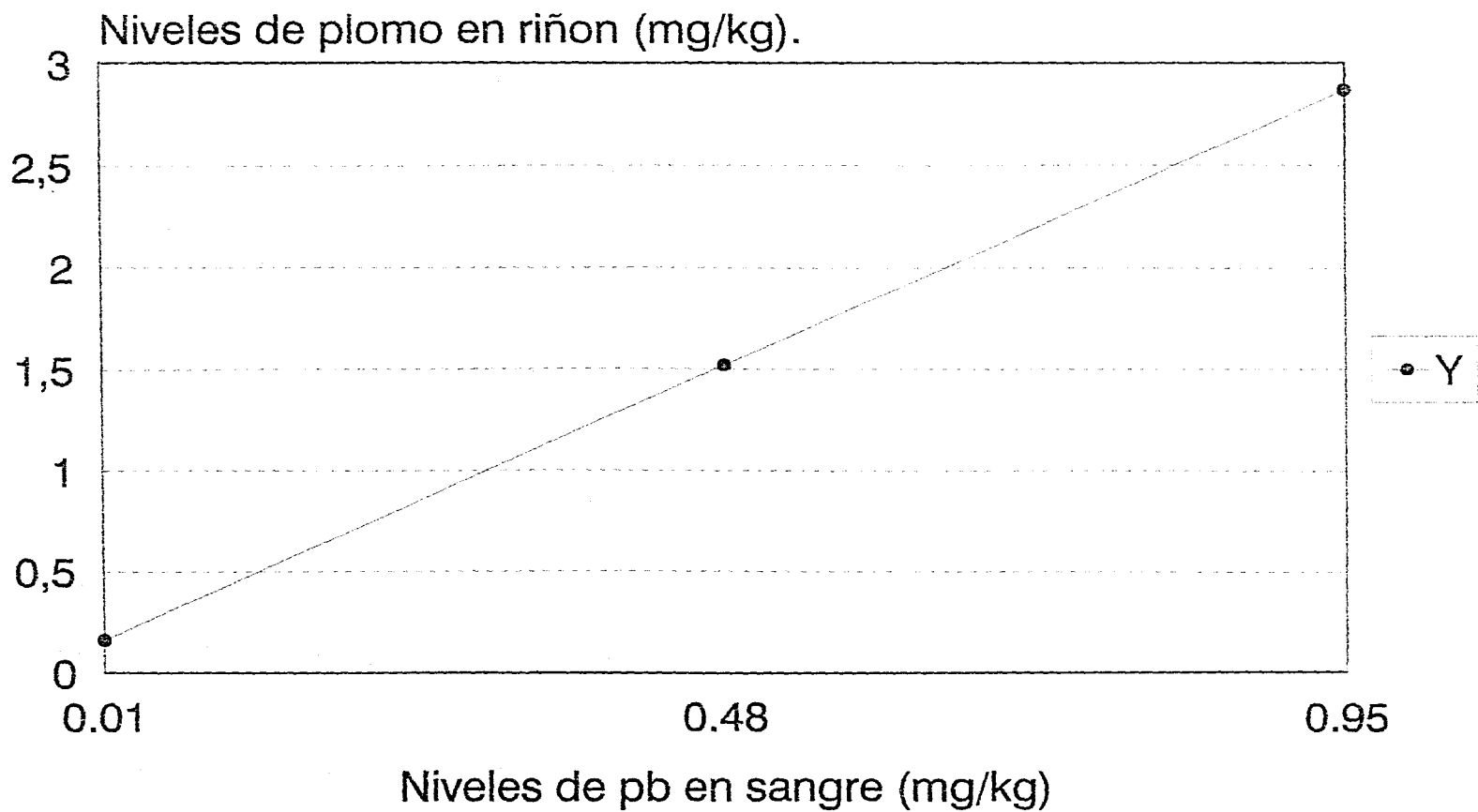


Fig. 3 Influencia de los niveles de plomo en sangre sobre el depósito en riñon de madres expuestas a los 90 días

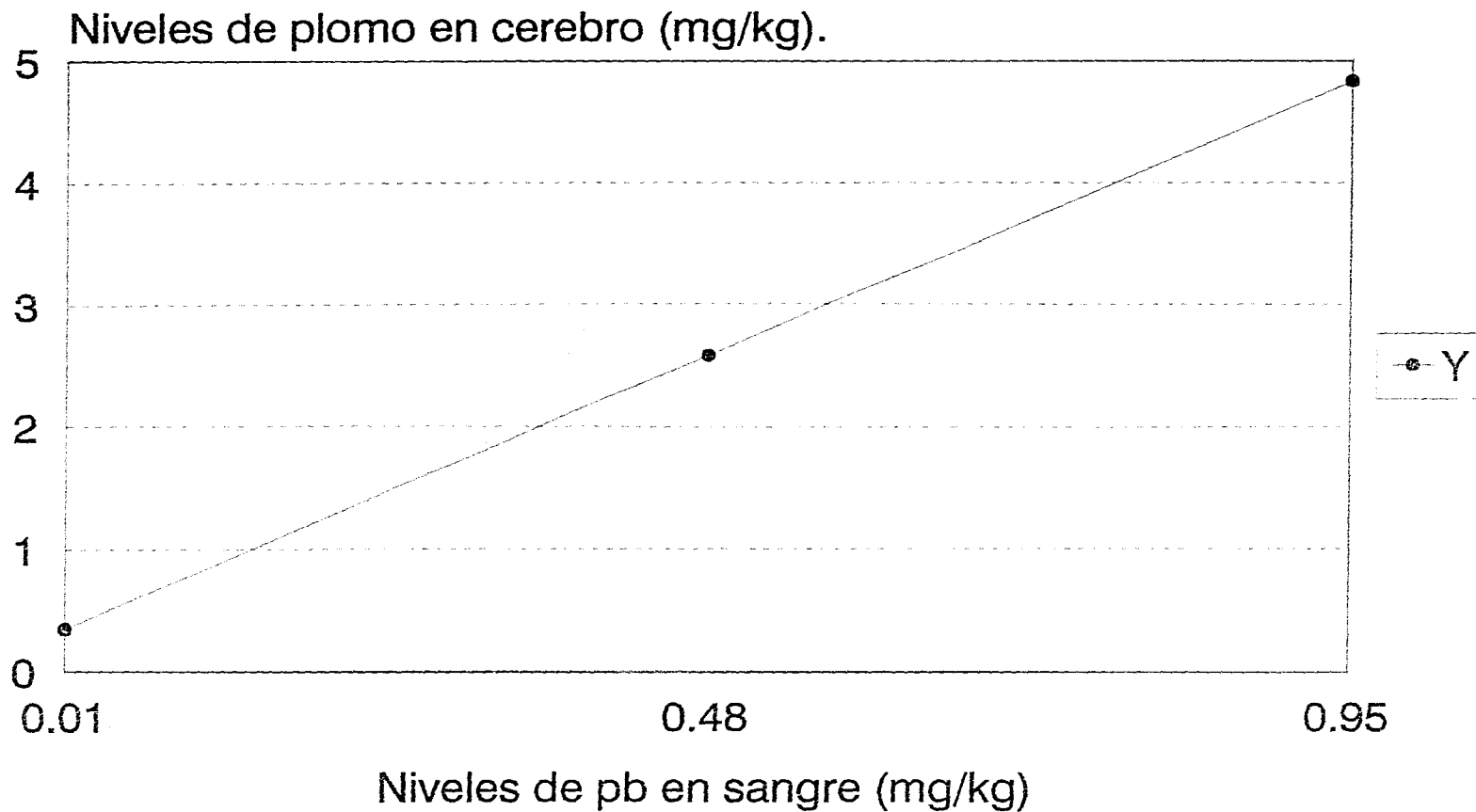


Fig.4 Influencia de los niveles de plomo en sangre sobre el depósito en cerebro de madres expuesta a 90 días.

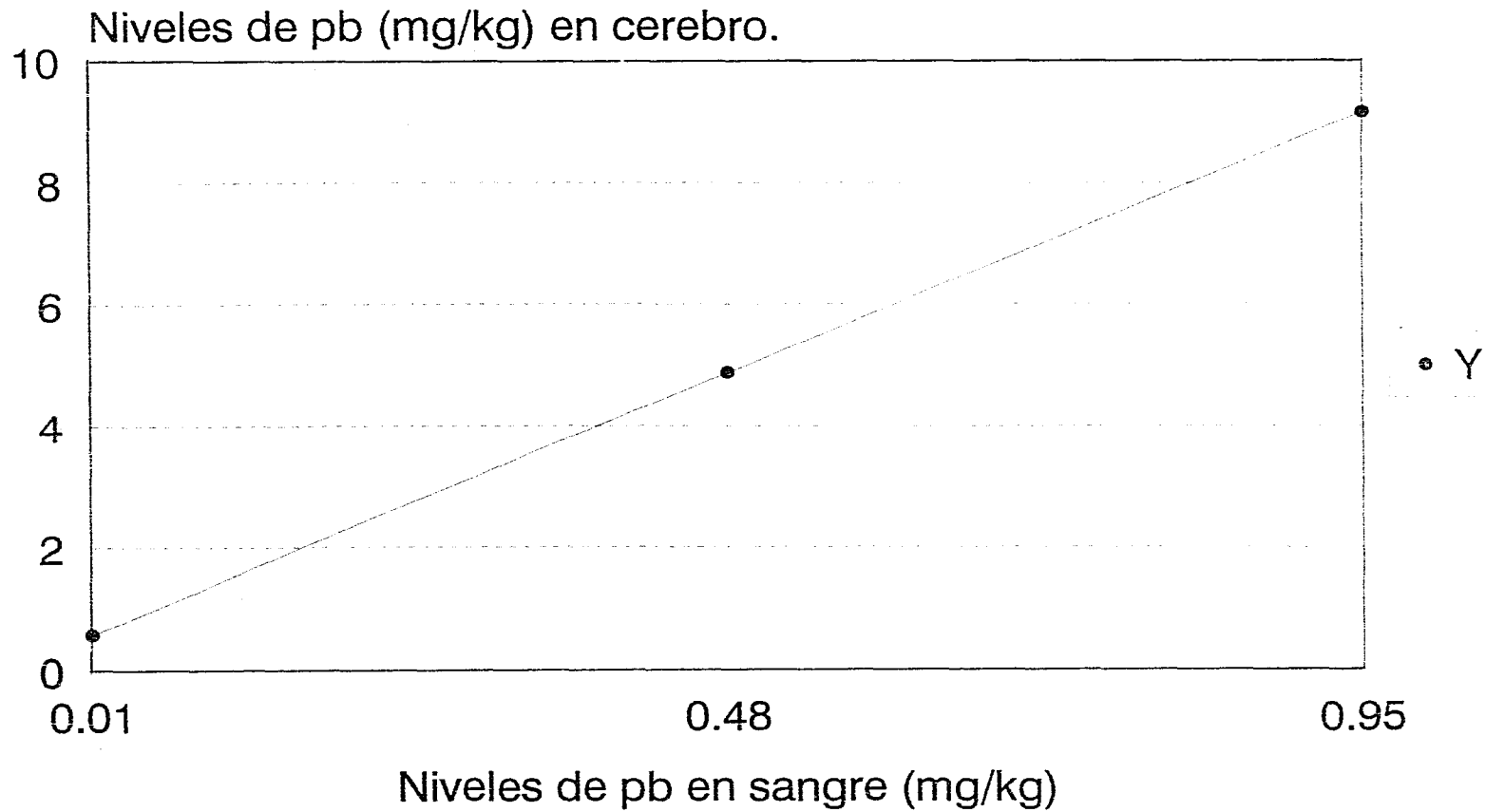


Fig.5 Influencia de los niveles de plomo en sangre sobre el depósito en cerebro fetal, a los 90 días de exposición.

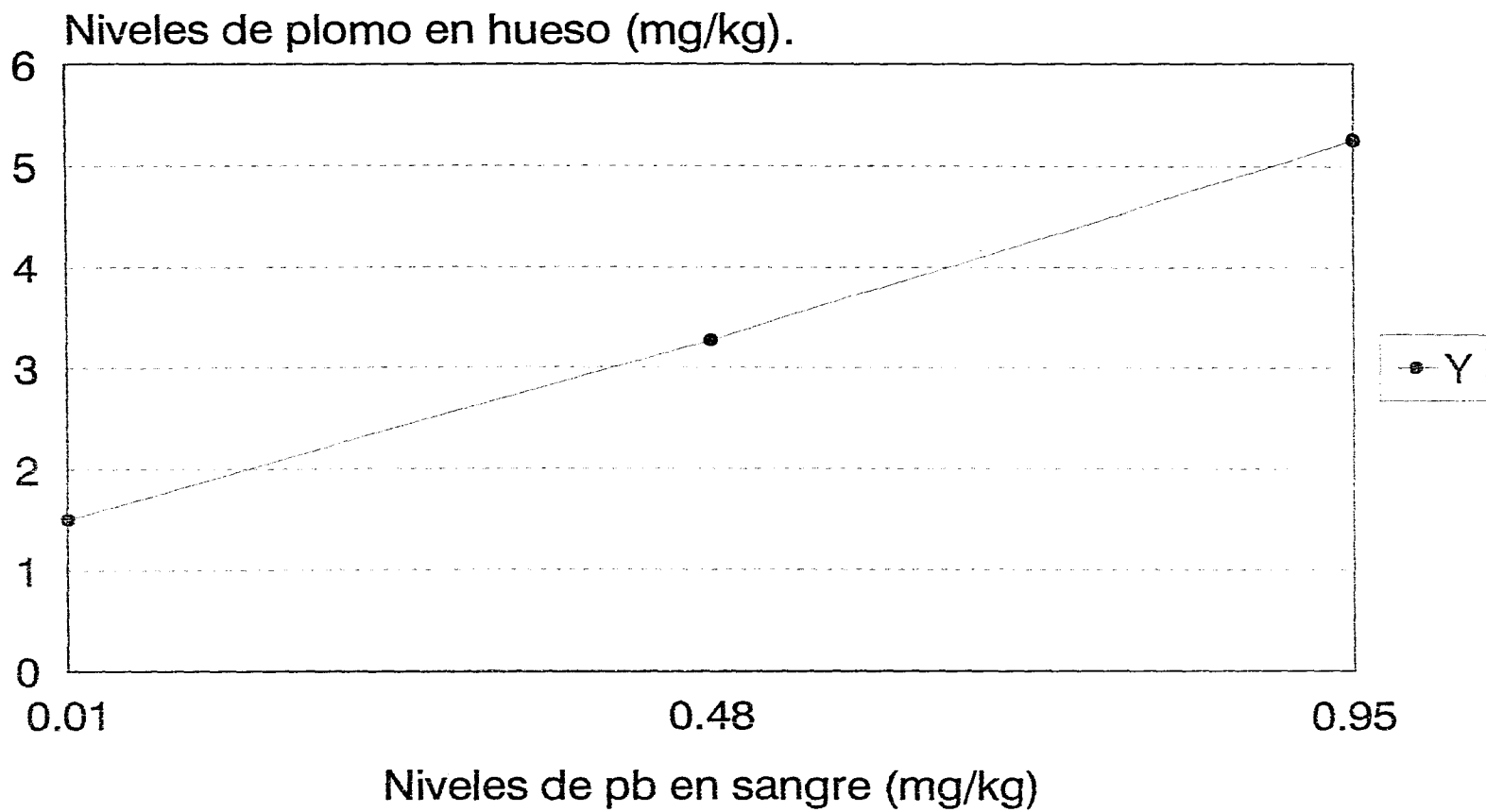


Fig.6 Influencia de los Niveles de plomo en Sangre sobre el depósito en hueso de madres expuestas a 90 días

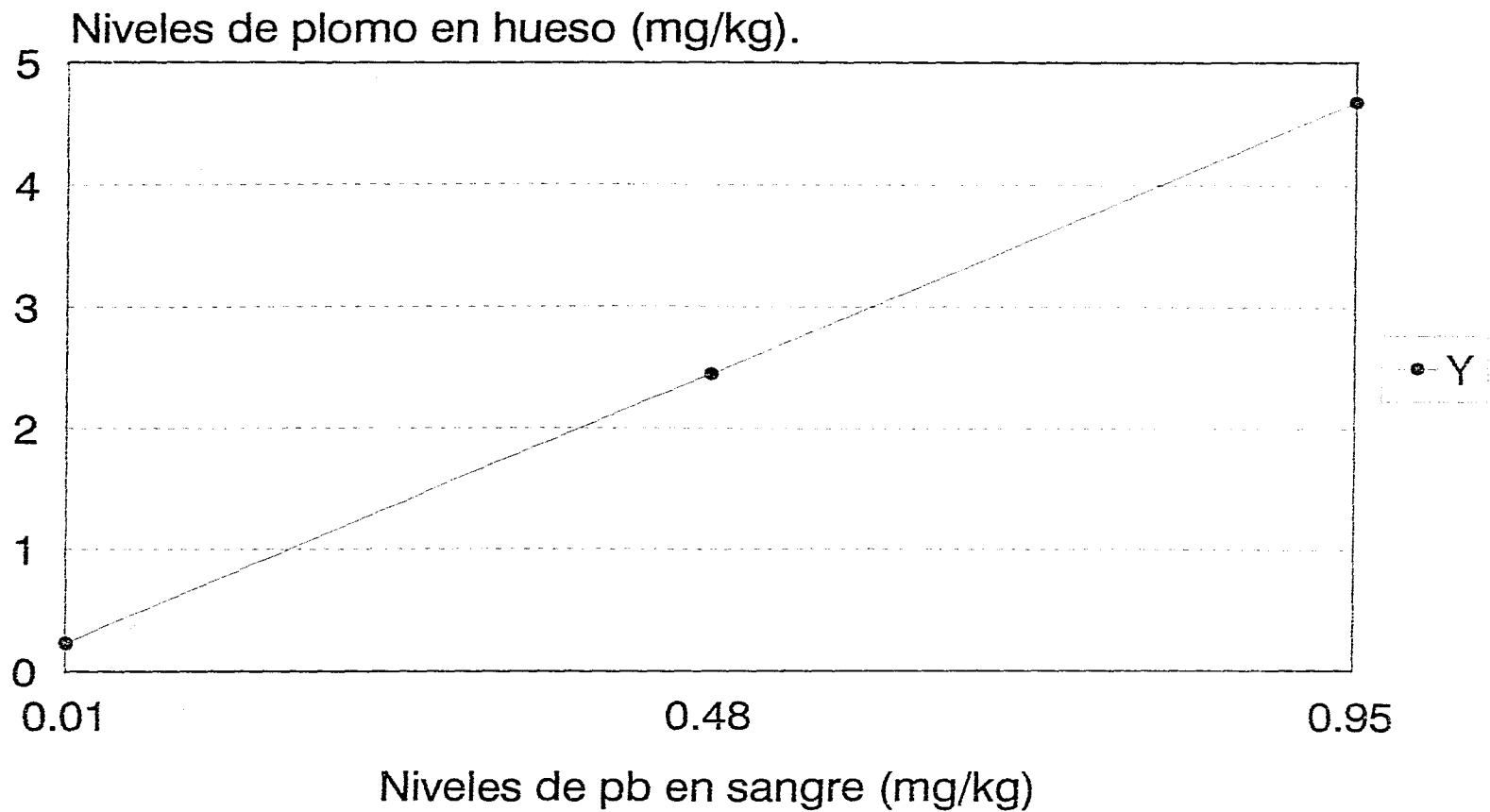


Fig. 7 Influencia de los niveles de plomo en sangre sobre el depósito en hueso fetal, a los 90 días de exposición

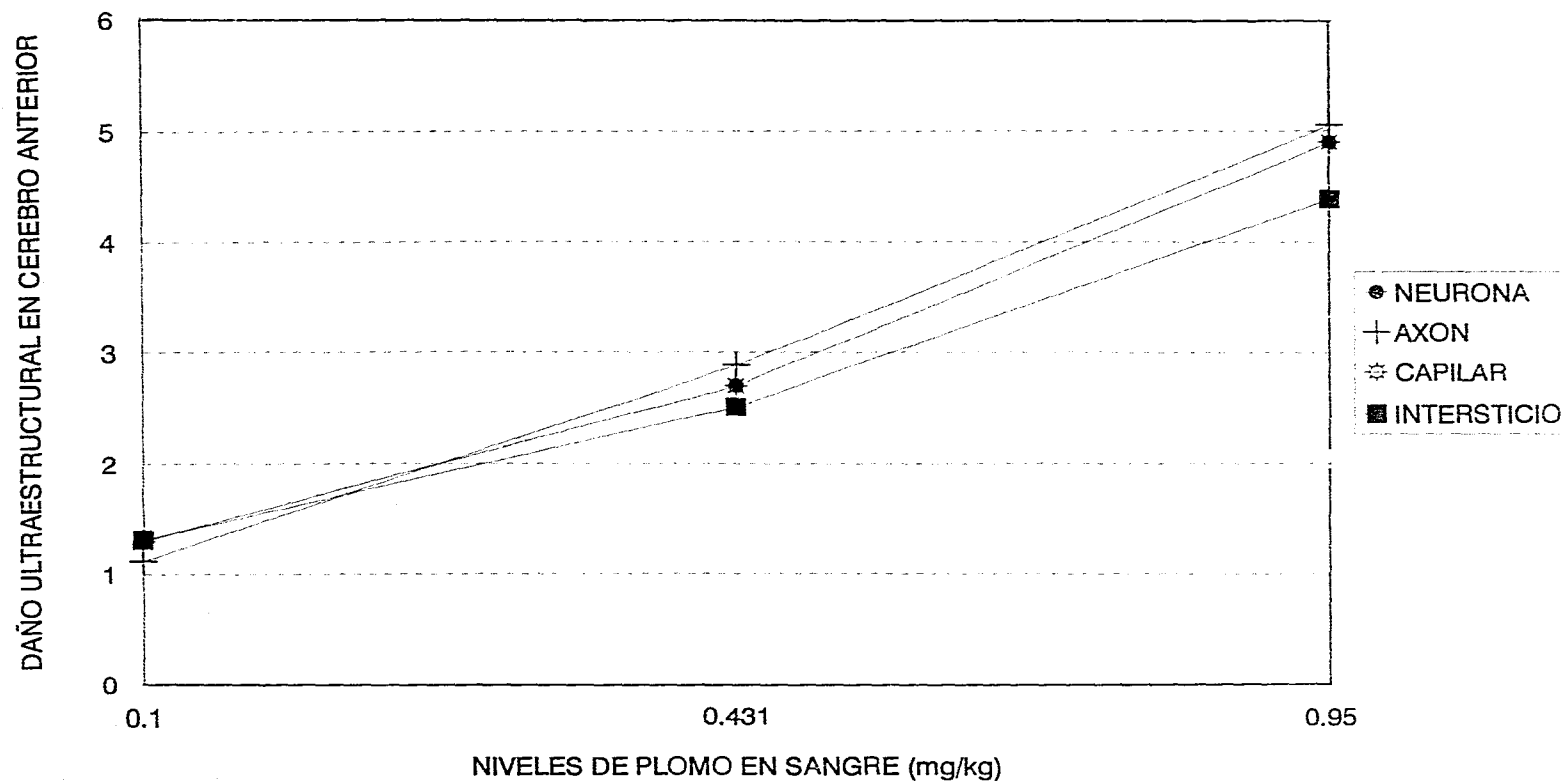


FIG. 8 Influencia de los niveles de plomo sobre el daño en cerebro anterior de animales expuestos a 90 días.

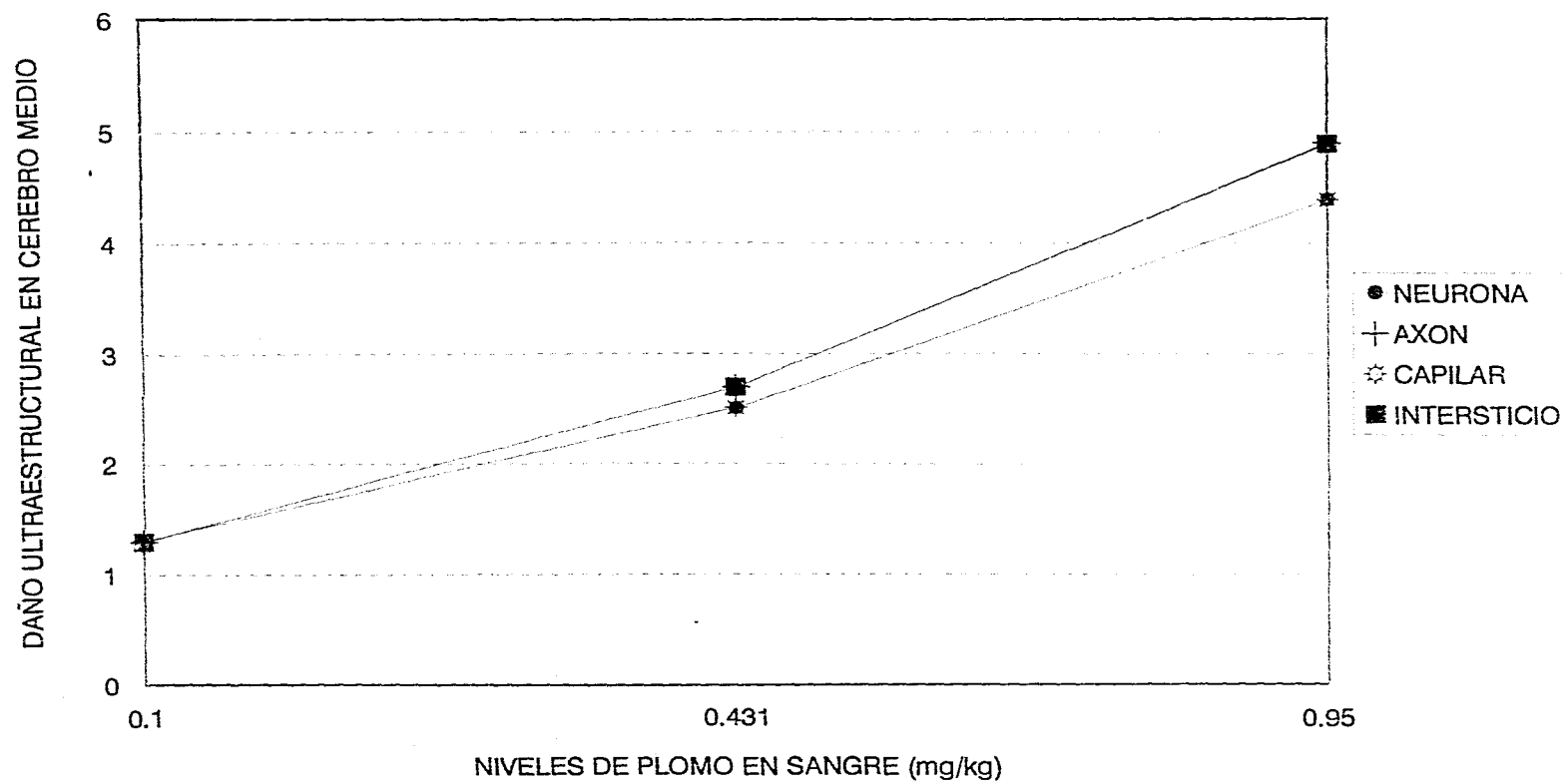


FIG. 9. Influencia de los niveles de plomo sobre el daño en cerebro medio en animales expuestos en 90 días

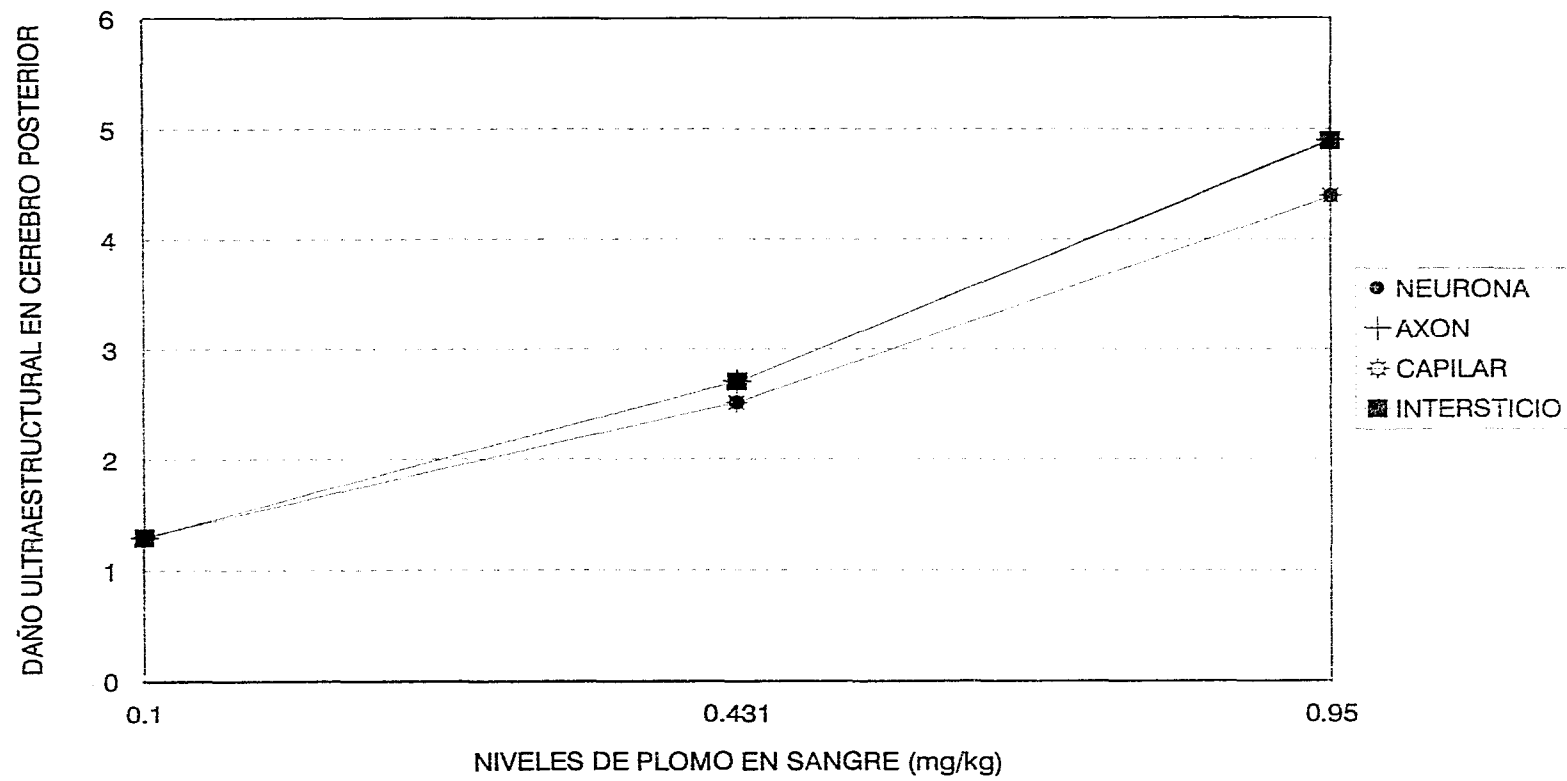


FIG. 10 Influencia en los niveles de plomo sobre el daño en cerebro posterior en animales expuestos a 90 días.

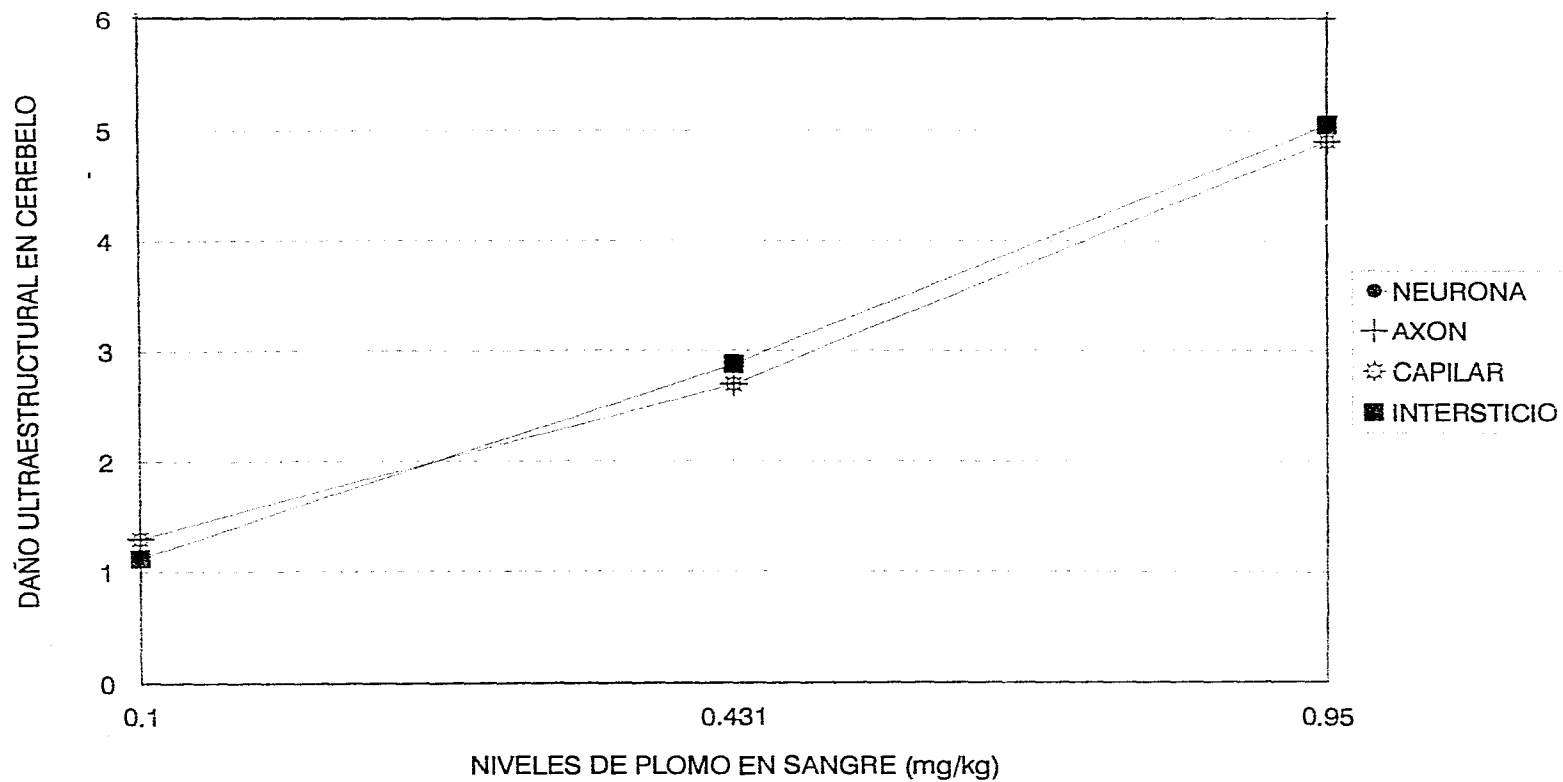


FIG. 11. Influencia de los niveles de plomo sobre el daño en cerebelo en animales expuestos a 90 días

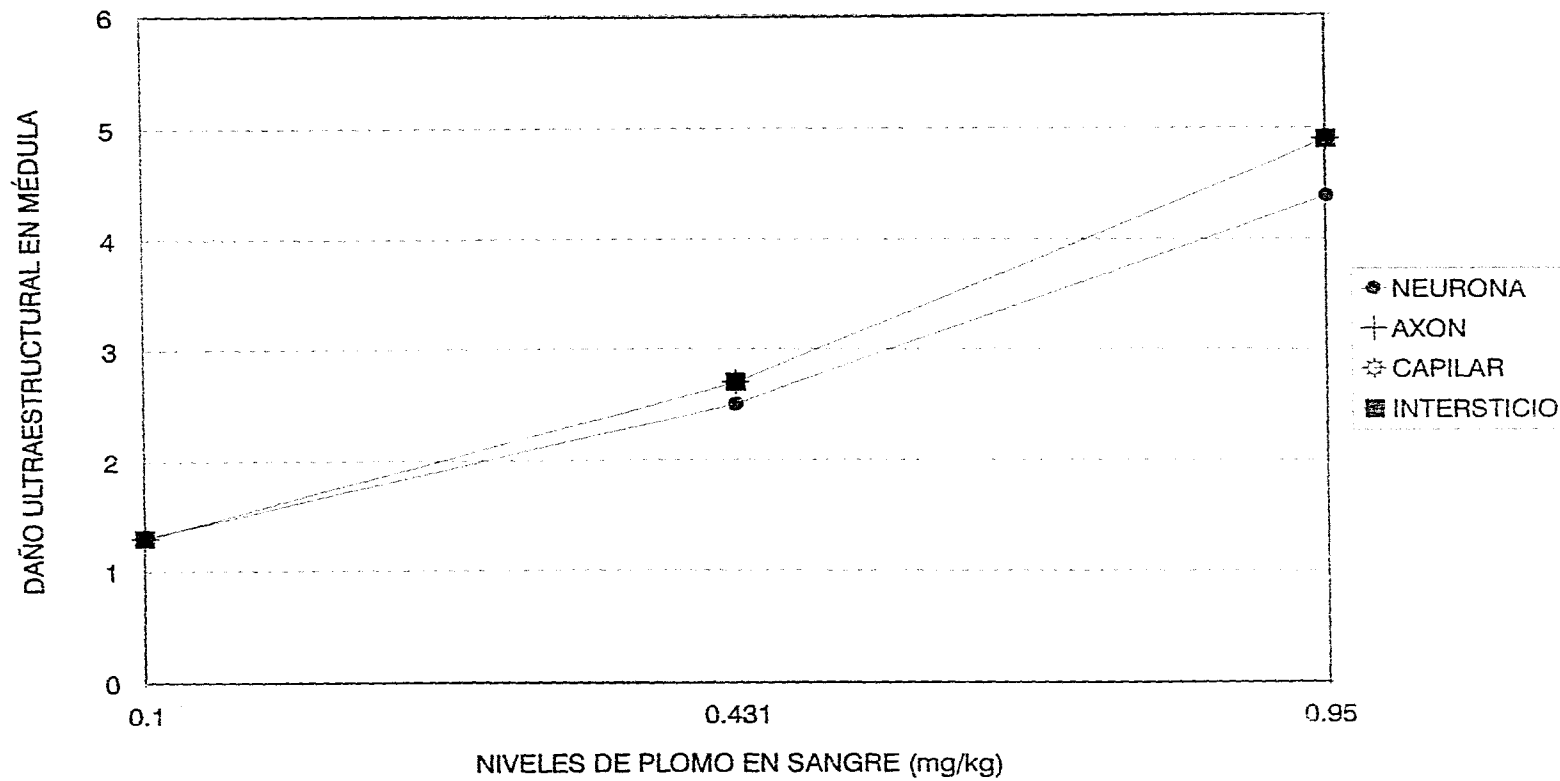
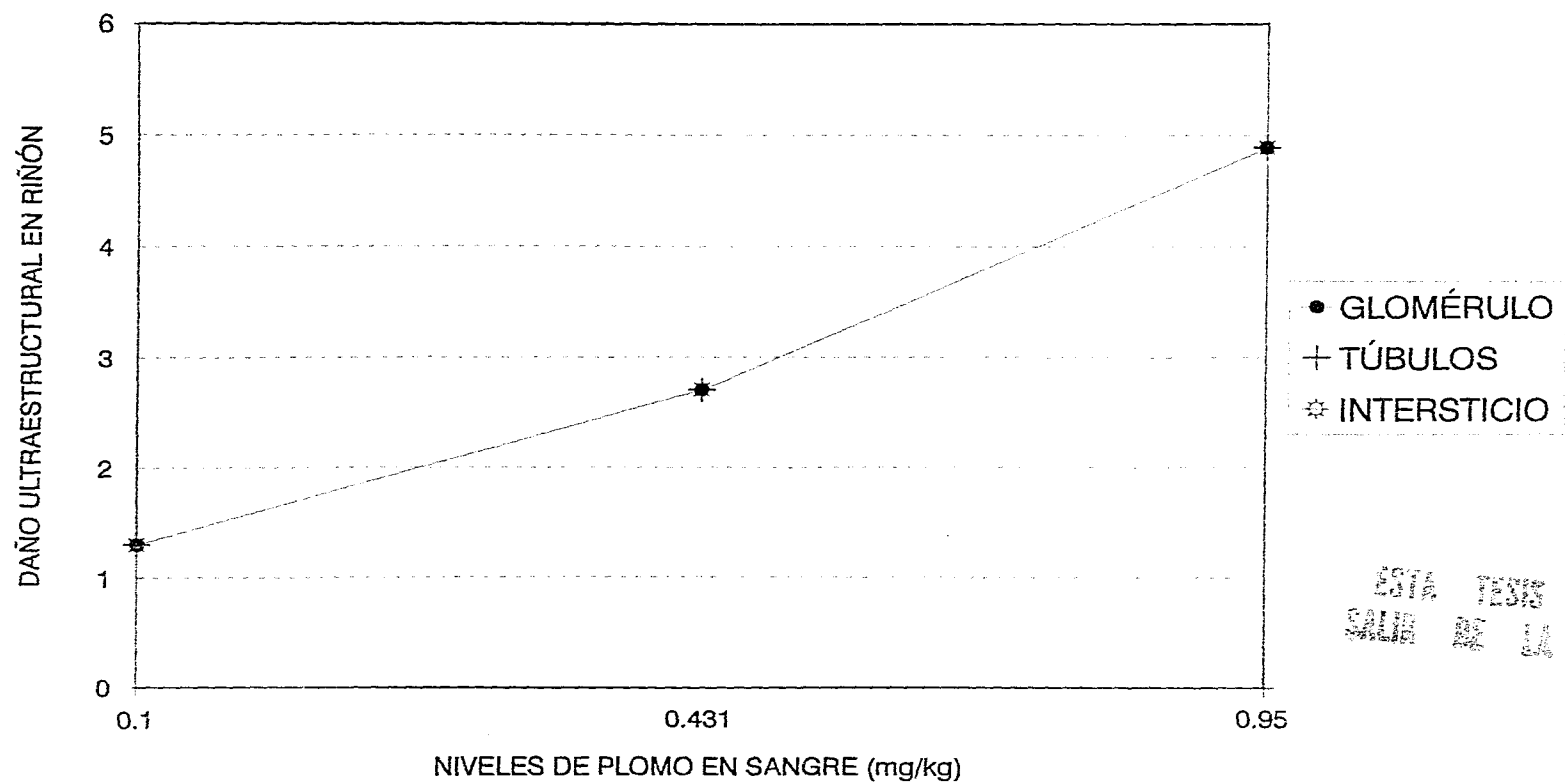


FIG. 12. Influencia de los niveles de plomo sobre el daño en médula en animales expuestos a 90 días



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIG. 13. Influencia de los niveles de plomo sobre el daño en riñón en animales expuestos a 90 días



Fig. 14 A. Cerebro medio. Dosis 1 mg/Kg
 Núcleo (N) con infiltración superficial de plomo. En el capilar (Ca) hay un pequeño engrosamiento del endotelio, mitocondrias (M) hinchadas. 13 200X.

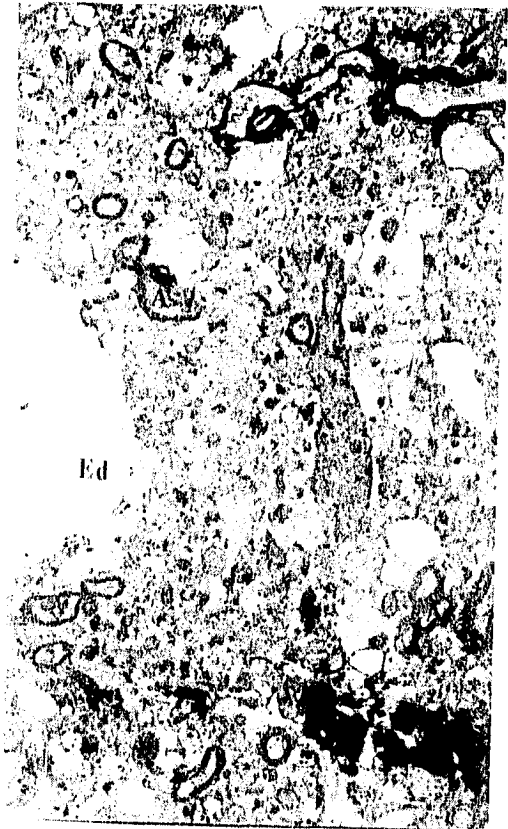


Fig. 14 B. Cerebro medio. Dosis 10 mg/Kg
 Edema moderado (Ed) con infiltración de plomo en los axones (A). 9 000X.



Fig. 14 C. Cerebro medio. Dosis 50 mg/Kg
 Acumulación de plomo muy importante en el interior de los axones (A), edema severo (Ed) Mitocondrias (M) con acumulo de plomo. 36 000X.



Fig. 14 D. Cerebro medio. Dosis 250 mg/Kg
 Infiltración severa de plomo (Pb). Destrucción total de las bandas de mielina en axones (A) así como Mitocondrias (M), edema severo (Ed), plomo (Pb). 90 000X.



Fig. 15 A. Cerebro ; parte posterior . Dosis 1 mg/Kg
Se observan 2 neuronas con impregnación superficial de plomo (Po). 13. 200X.



Fig. 15 B. Cerebro ; parte posterior . Dosis 10 mg/Kg
Neurona con nucleolo prominente (Nc) y edema (Ed). 13. 200X.

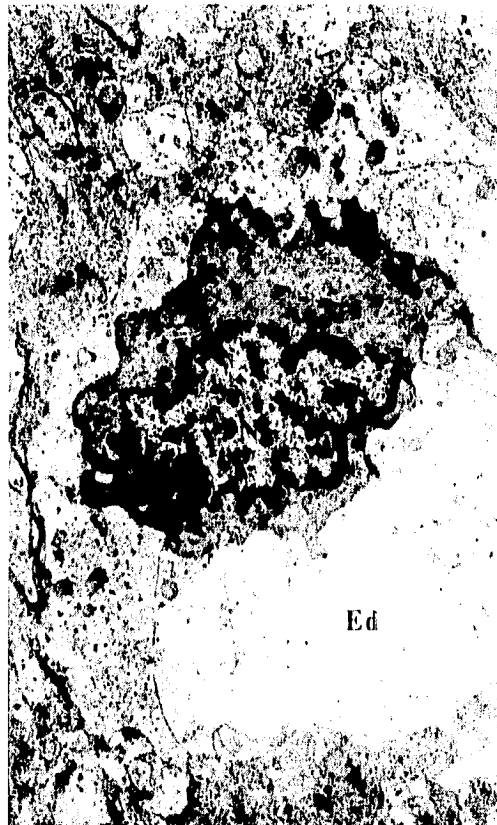


Fig. 15 C. Cerebro ; parte posterior . Dosis 50 mg/Kg
Se observa un capilar con edema perivascular severo (Ed) y en la célula endotelial, el núcleo (N) está idéntado con impregnación de plomo (Po). 13. 200X.



Fig. 15 D. Cerebro ; parte posterior . Dosis 250 mg/Kg
Edema (Ed) severo alrededor del capilar. Eritrocito (E) con infiltración de plomo y plegamiento de la membrana. Engrosamiento de la membrana del capilar. 21. 000X.



Fig. 16 A. Médula oblongada, Dosis 1 mg/Kg
Se observa acumulo de plomo en todas las células superficialmente (Po). Presencia de edema perivascular leve. 21 000X



Fig. 16 B. Médula oblongada, Dosis 10 mg/Kg
Acercamiento del núcleo (N) de un astrocito observándose disgregación de eucromatina (Eu). Interacción de plomo en bandas de mielina (A). 36 000X.



Fig. 16 C. Médula oblongada, Dosis 50 mg/Kg
Infiltración intracitoplasmática severa de plomo (Pb) con ruptura de membranas del R.E.R. (RER), mitocondrias hinchadas y presencia de edema moderado (Ed). 60 000X

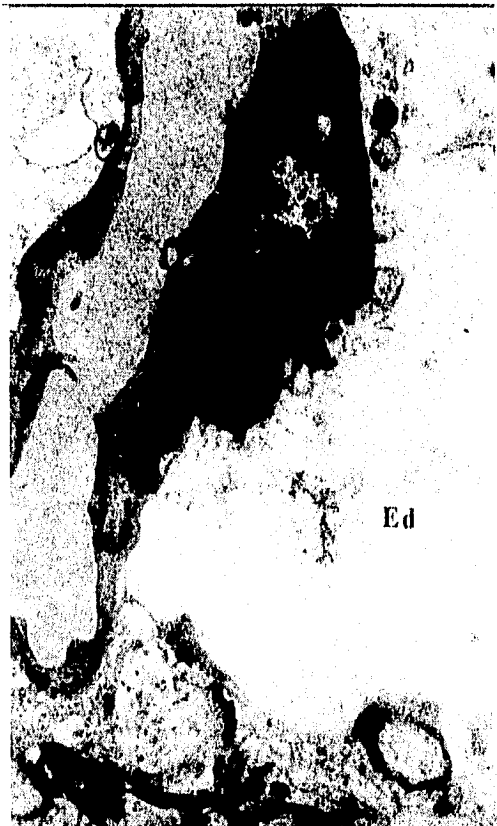


Fig. 16 D. Médula oblongada, Dosis 250 mg/Kg
Edema (Ed) severo perivascular, abundante acumulo de plomo en membrana del capilar (Ca) 21 000X.



Fig. 17 A. Cerebelo. Dosis 1 mg/kg
Alteraciones de las crestas mitocondriales (M), infiltración de plomo en el citoplasma celular y edema ligero (Ed). 90000 X



Fig. 17 B. Cerebelo. Dosis 10 mg/kg
Edema mitocondrioplasmático. Mitocondrias (M) hinchadas, infiltración de plomo intranuclear (N). Ruptura parcial de bandas de vaina de axones (A) e infiltración de plomo (Po). 21000 X



Fig. 17 C. Cerebelo. Dosis 50 mg/kg
Depósito de plomo (Po) con rompimiento severo de las bandas de mielina (A). 90 000 X



Fig. 17 D. Cerebelo. Dosis 250 mg/kg
En el capilar hay infiltración de plomo (Po) y engrosamiento de la membrana basal (Mb) del capilar (Ca). Edema perivascular severo (Ed) Mitocondrias muy hinchadas. 21 000 X.



Fig. 18 A. Riñón. Dosis 1 mg/kg
 Capilares glomerulares (Ca) donde se detecta depósito superficial y escasa cantidad de plomo (Po) 9000X



Fig. 18 B. Riñón. Dosis 10 mg/kg
 En los endotacios (E) de los capilares glomerulares hay un plomamiento de su membrana con acumulación de plomo (Po) en uno de sus polos. 13.200 X



Fig. 18 C. Riñón. Dosis 50 mg/kg
 Porción de glomérulo donde se observa fusión de podocitos (Pod), acumulo de plomo (Po) en la membrana basal y un eritrocito con depósito de plomo en uno de sus polos. 9000X



Fig. 19 D. Riñón. Dosis 250 mg/kg
 Acercamiento de podocitos (Pod) con acumulo marcado de plomo (Po). 60.000X