



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**

**EFECTO DE BARDANA (*Arctium lappa*) Y ZARZAPARRILLA  
(*Smilax medica*) EN LA MOVILIZACIÓN DE PLOMO EN  
ÓRGANOS BLANCO Y SANGRE, Y SU RELACIÓN CON  
METALES ESENCIALES**

**T E S I S**

**Que para obtener el título de:**

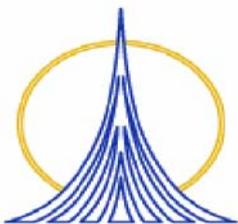
**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**Presentan:**

**MARIANA COTERO WILDICK  
MOISÉS MARTÍN NARANJO LUBERTO**

**Director de tesis:**

**M. en C. A. Lourdes Castillo Granada**



**MÉXICO, D. F.**

**OCTUBRE 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**El presente trabajo se realizó en los Laboratorios de Espectroscopia L-328, L-315 y en el Bioterio de Campus II de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, dirigidos por las profesoras: M. en C. Lourdes Castillo Granada y M.V.Z. Adriana Altamirano Bautista respectivamente.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

M. en C. Lourdes Castillo Granada responsable del Laboratorio de Espectroscopia, por haber depositado su confianza para la realización de este trabajo de experimentación.

Dra. Patricia Rosas Saucedo por su apoyo en la enseñanza de disección de órganos en los animales utilizados para este trabajo.

Dr. Edelmiro Santiago Osorio por su valioso apoyo en la toma de muestra de sangre a los animales de experimentación utilizados para este estudio.

Dr. Rubén Marroquin Segura por su orientación y consejos respecto a la técnica corte plexo-axilar y el empleo de equipo de laboratorio.

M.V.Z. Adriana Altamirano Bautista por su colaboración en el tiempo que se desarrollado el trabajo en el bioterio y la proporción de los animales de experimentación.

M. en C. Claudia Fabiola Martínez Flores por sus comentarios y sugerencias en la revisión del anteproyecto.

Dr. Alberto Pérez Millán. Profesor de Herbolaria y Medicina Tradicional. Instituto de Medicina Tradicional China de México A.C. Guadalajara Jalisco, por su apoyo en la selección de las plantas medicinales empleadas en el presente estudio así como la caracterización de estas.

A nuestros Sinodales:

Mtra. Leonor Aguilar Santelises

M. en C. Lourdes Castillo Granada

Dra. Ma. Teresa Corona Ortega

Q.F.I. Estela Valencia Plata

M. en C. Claudia Fabiola Martínez Flores

## *DEDICATORIA.*

*Dedico el presente trabajo*

A Dios

Por darme la oportunidad de vivir y permitirme terminar una etapa más.

A mi Madre

Ma. Elena Cotero Wildick, por el amor, comprensión, apoyo moral y económico, que me han permitido realizar una de mis metas que es para mí la mejor de las herencias.

A mis Hermanas

Guadalupe y Nelly por estar siempre conmigo y compartir parte de mis sueños.

A mi Maestra

Lourdes Castillo por todo el apoyo, consejos y amistad durante la carrera, por ser más que mi maestra, gracias por confiar en mí.

Al Amor de mi Vida

Israel Munguía Ramos por ser parte de mi vida, gracias por todo el apoyo, confianza, amor, fidelidad y sobre todo por haber compartido mis estudios.

A mi Madrina

Lourdes Ramos por la confianza, amistad y el apoyo incondicional que han sido para mí un tesoro invaluable.

A mis Amigos

Martín y Ricardo por haber compartido todo este trabajo, paciencia y sacrificios, también a Gisela, Gerardo, Verónica, Aurora, Jorge, Mauricio, Claudia y a todos los demás por compartir momentos únicos y especiales en mi vida.

**MARIANA**

## *DEDICATORIA.*

*Dedico el presente trabajo*

A mis Padres.

Por el esfuerzo, amor y comprensión que me han brindaron durante esta etapa, por confiar y creer en mí, dándome su apoyo sin dudarlo ni un minuto, por imaginarme siendo grande cuando aún era pequeño, sabiendo que el tiempo podría convertir nuestro sueño en realidad. Ahora nuestra ilusión ha culminado y nuestro futuro lo veo lleno de realidades, trataré de no defraudarlos y continuar respondiendo a sus anhelos y desvelos. Gracias por darme la vida; sus cuidados, amor y su infinita dedicación ahora dan frutos.

**MARTÍN**

**INDICE.**

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
I. MARCO TEÓRICO	4
1. PLOMO	4
1.1. Generalidades	4
1.2. Fuentes de Exposición	4
1.3. Toxicocinética	6
1.4. Manifestaciones Clínicas	9
2. PRINCIPALES ÓRGANOS BLANCO DEL PLOMO	11
2.1. Sangre	11
2.2. Cerebro	11
2.3. Hígado	12
2.4. Riñón	13
2.5. Bazo	14
2.6. Hueso	15
3. RELACIÓN DE PLOMO CON METALES ESENCIALES	15
3.1. Calcio	16
3.2. Hierro	18
3.3. Zinc	20
3.4. Magnesio	21
3.5. Cobre	22
4. TRATAMIENTO PARA LA INTOXICACION POR PLOMO	23
4.1. Tratamiento por quelación	23
4.2. Tratamiento con Antioxidantes	30
4.3. Tratamiento Alternativo	31
5. ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA	36
5.1. Generalidades	36
5.2. Fundamento	36
5.3. Instrumentación	37
5.4. Método Extracción-Quelación	39
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40

---

III. OBJETIVOS	41
IV. HIPOTESIS	42
V. DISEÑO EXPERIMENTAL	43
VI. MATERIAL Y EQUIPO	44
VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL	46
VIII. DIAGRAMA DE FLUJO	49
IX. RESULTADOS	50
X. RESUMEN DE RESULTADOS	62
XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS	63
XII. CONCLUSIONES	69
XIII. SUGERENCIAS	70
XIV. ANEXO 1	71
XV. ANEXO 2	72
XVI. ANEXO 3	72
XVII. ANEXO 4	73
XVIII. REFERENCIAS	77

---

---

## ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Metabolismo del plomo en humanos.

Figura 2. Interacción entre elementos minerales.

Figura 3. Inhibición de la síntesis del grupo hemo por plomo.

## ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Características de cada elemento.

Tabla 2. Utilidad clínica de los agentes quelantes.

Tabla 3. Niveles de concentración de plomo en órganos blanco.

Tabla 4. Niveles de concentración de calcio en órganos blanco.

Tabla 5. Niveles de concentración de zinc en órganos blanco.

Tabla 6. Niveles de concentración de magnesio en órganos blanco.

Tabla 7. Niveles de concentración de cobre en órganos blanco.

Tabla 8. Niveles de plomo en sangre.

Tabla 9. Niveles de calcio en suero.

Tabla 10. Niveles de hierro en suero.

Tabla 11. Niveles de zinc en suero.

Tabla 12. Niveles de magnesio en suero.

Tabla 13. Niveles de cobre en suero.

Tabla 14. Resultados obtenidos para cada elemento en cada órgano.

Tabla 15. Límite de detección y cuantificación en  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Tabla 16. Valores normales reportados para cada elemento en  $\mu\text{g g}^{-1}$ .

Tabla 17. Valores de  $t_{\text{cal}}$  para plomo con respecto al grupo control.

Tabla 18. Valores de  $t_{\text{cal}}$  para calcio con respecto al grupo control.

Tabla 19. Valores de  $t_{\text{cal}}$  para zinc con respecto al grupo control.

Tabla 20. Valores de  $t_{\text{cal}}$  para magnesio con respecto al grupo control.

Tabla 21. Valores de  $t_{\text{cal}}$  para cobre con respecto al grupo control.

Tabla 22. Valores de  $t_{\text{cal}}$  para hierro con respecto al grupo control.

## ÍNDICE DE GRÁFICOS.

- Gráfico 1. Niveles de plomo en órganos blanco.
- Gráfico 2. Niveles de calcio en órganos blanco.
- Gráfico 3. Niveles de calcio en hueso.
- Gráfico 4. Niveles de zinc en órganos blanco.
- Gráfico 5. Niveles de magnesio en órganos blanco.
- Gráfico 6. Niveles de magnesio en hueso.
- Gráfico 7. Niveles de cobre en órganos blanco.
- Gráfico 8. Niveles de plomo en sangre.
- Gráfico 9. Niveles de calcio en suero.
- Gráfico 10. Niveles de hierro en suero.
- Gráfico 11. Niveles de zinc en suero.
- Gráfico 12. Niveles de magnesio en suero.
- Gráfico 13. Niveles de cobre en suero.

**ABREVIATURAS.**

µg	Microgramos
g	Gramos
mg	Miligramos
mol	Mol
nm	Nanometro
cm	Centímetro
rpm	Revoluciones por minuto
dL	decilitro
L	Litro
Å	Amstrong
° C	Grado centigrado
ND	No detectable
Pb	Plomo
Ca	Calcio
Zn	Zinc
Mg	Magnesio
Fe	Hierro
Cu	Cobre
AAS	Espectroscopia de Absorción atómica
ALA-D	Delta-Aminolevulínico Deshidratasa
ATPasa	Enzima Trifosfato de Adenosina
FEP	Protoporfirina Eritrocítica
LEC	Líquido Extracelular
PCK	Proteína C kinasa
PBG	Porfobilinogeno
BAL	Dimercaprol
DMSA	Succimer
GSH	Glutación reducido
OMS	Organización Mundial de la Salud
APDC	Pirrolidin Ditiocarbamato de Amonio
MIBK	Metil Isobutil Cetona
ANDEVA	Análisis de Varianza

## RESUMEN.

El plomo es un metal pesado caracterizado por ocasionar efectos tóxicos sobre el tracto gastrointestinal, el sistema renal, sistema nervioso central (SNC) y periférico, así como interferir con sistemas enzimáticos implicados en la síntesis del grupo hemo. Cuando las personas presentan signos y síntomas de intoxicación por este metal, el tratamiento empleado es con medicamentos quelantes, los cuales presentan reacciones adversas, la más grave es la excreción de metales esenciales provocando daño renal. Ante esta problemática se buscó un tratamiento alternativo a través del empleo del extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*), en la medicina tradicional estas plantas son conocidas por sus efectos depuradores de la sangre. En el presente estudio se evaluó el efecto de estas plantas en la disminución de los niveles de plomo en sangre, cerebro, hígado, riñón, bazo y hueso, además de evaluar el efecto del tratamiento para mantener el nivel de algunos elementos esenciales como: calcio, zinc, magnesio y cobre en suero, cerebro, hígado, riñón, bazo y hueso. Las determinaciones de los metales se realizaron por Espectrofotometría de Absorción Atómica con flama (AAS).

Los resultados obtenidos muestran un aumento en los niveles de concentración de plomo para el grupo intoxicado con acetato de plomo en órganos y sangre comparados con el grupo control, mientras que al administrar el tratamiento del extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) existe una movilización de plomo, sin afectar las concentraciones de metales esenciales como son calcio, hierro, zinc y magnesio; sin embargo, existe una excreción de cobre que se puede evitar con un complemento alimenticio. El extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) puede presentarse como una alternativa terapéutica para la movilización del plomo en humanos.

## INTRODUCCIÓN.

El plomo es un metal pesado que se encuentra extensamente distribuido en el ambiente. Las propiedades físico-químicas de este elemento y de los compuestos que de él se derivan han favorecido la elaboración de una gran variedad de productos, siendo uno de los metales que más se han utilizado a lo largo de la historia (NOM-199-SSA1-2000). Durante los últimos años se ha incrementado el interés en cuanto al papel biológico que juegan los metales pesados en el organismo humano. El plomo hasta donde se sabe, no cumple ninguna función fisiológica normal en el hombre. La intoxicación por este elemento es tan frecuente que desde épocas remotas se han documentado manifestaciones clínicas de envenenamiento o saturnismo. Este padecimiento llegó a ser considerado un importante problema de salud pública, ya que es capaz de provocar alteraciones renales, daño cerebral y muerte súbita, durante muchos siglos no fue posible encontrar ningún tratamiento correctivo eficaz (*González, 1996*).

En México la contaminación por este elemento puede ser debida a la emisión vehicular, uso de cerámica de barro vidriada a baja temperatura, pintura, comida y bebidas enlatadas que conlleva al ostensible deterioro de la salud de la población expuesta. Hoy en día ha quedado demostrado que los niveles de plomo en sangre que en algún tiempo se consideraron seguros, se asocian con déficit del coeficiente intelectual, retardo en el crecimiento y alteraciones de la audición (*Cantú, 2001*).

Actualmente la terapia que se usa para la desintoxicación de plomo es a base de sustancias quelantes, de las cuales las más empleadas son: Edetato Cálcico Disódico (CaNaEDTA), Dimercaprol (BAL o 2,3-dimercaptopropanol), Penicilamina-D ( $\beta,\beta$ -dimetilcisteína) y Succimer (ácido 2,3-dimercaptosuccínico).

El tratamiento con quelación acelera la excreción urinaria de plomo, al mismo tiempo de metales esenciales como el hierro, zinc y especialmente calcio (*Indicadores, 1995; Almira, 2002*).

En nuestro país, se efectúa sistemáticamente, el estudio terapéutico de plantas medicinales en diversas instituciones, como: Herbolario del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el Departamento de la Fitotecnia de la Universidad Autónoma de Chapingo (UACH), en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), entre otros, obteniendo por análisis y preparaciones cuidadosas los componentes y principios activos de numerosas plantas mexicanas, en las que fueron observadas propiedades terapéuticas (Lara, 1996; Cabrera, 1994).

En la medicina alternativa se utiliza el extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) principalmente como depurativo de la sangre (Wren, 1994), por lo que en este trabajo planteamos la posibilidad de utilizarlo como tratamiento alternativo en la intoxicación por plomo, manteniendo en su nivel normal los elementos esenciales como: calcio, hierro, magnesio, cobre y zinc. La cuantificación de estos metales en tejidos y fluido biológico, se realizó por Espectroscopia de Absorción Atómica (AAS).

## I. MARCO TEÓRICO.

### 1. PLOMO.

#### 1.1. GENERALIDADES.

El plomo es un metal de peso atómico de 207.18 g/mol de color azul grisáceo suave, maleable, con un radio atómico de 1.46 Å y un radio iónico de 0.99 Å, ligeramente soluble en agua en presencia de nitratos, sales de amonio y anhídrido carbónico (López, 2000). Caracterizado por su alta densidad y resistencia a la corrosión, se encuentra en una gran variedad de compuestos y aleaciones, conociéndose su uso desde hace miles de años (Molina, 1979).

El plomo es un metal pesado que no juega ningún papel en la fisiología humana, por lo que el nivel plasmático debería ser cero. En la actualidad es prácticamente imposible encontrar alguna persona en la que no se detecte este elemento (Ascione, 2001). En los seres humanos produce efectos dañinos sobre los sistemas: hematopoyético, hepático, renal, reproductivo, gastrointestinal y lo que es más importante, repercute en los organismos en crecimiento, debido a su efecto en el SNC (Rothenberg, 1990).

Este elemento es uno de los tóxicos ambientales e industriales más difundido, se le encuentra principalmente como sulfuro también llamado galena en concentraciones hasta de 16  $\mu\text{g g}^{-1}$ , siendo un elemento indestructible que no puede ser transformado a una presentación inocua y está distribuido ampliamente en el aire, alimentos, agua, corteza terrestre, etc., de modo que podría ser difícil o imposible lograr un ambiente completamente libre de plomo (Almira, 2002; Montoya, 2002).

#### 1.2. FUENTES DE EXPOSICIÓN.

La población en general esta expuesta a diferentes fuentes de exposición, siendo los niños los más susceptibles, en particular lactantes mayores, lactantes durante el periodo neonatal y feto (Klaassen, 2001).

El plomo y sus sales se emplean en una gran variedad de procesos dentro y fuera de la industria. Las fuentes industriales además de producir intoxicación laboral en el hombre, son también responsables de la contaminación ambiental en general (*Porru, 1996*).

Las fuentes de exposición pueden ser de origen industrial, ambiental o doméstica.

**Industrial.** En 1990, la producción de plomo en México fue de 139, 954 toneladas, de las cuales se exportó casi el 60 por ciento; el resto se utilizó en la producción local de baterías, tuberías y óxidos de plomo. Para el 2005 el INEGI informó la producción de 6, 602 toneladas de plomo y para el 2006 de 8, 668 toneladas, en la actualidad ya no se produce. Si bien la exposición al plomo se ha identificado en trabajadores y sus familias durante muchos años, aún se desconoce en buena medida el grado de exposición de la población en general (*Finkelman, 1994*).

La exposición industrial tiene diferentes orígenes como el caso de la fabricación de baterías, de manera paralela se sabe que el reciclaje de baterías en muchos casos se realiza en el domicilio, estando expuestos todos los familiares. También existe la exposición a este metal en la manufactura de municiones, latón, bronce, tubería, acumuladores, escudos de plomo, pigmentos y metales procesados. Los fabricantes de vidrio, cable, plástico y trabajadores de cerámica pueden exponerse, sin saberlo, a concentraciones altas de plomo contenidas en pigmentos y barnices (*Ascione, 2001; Aguilar, 1999*).

**Ambiental.** Se ha estimado la emisión al ambiente de 4,350,000 toneladas/año de contaminantes en la Ciudad de México. El 80 por ciento de los vehículos que se fabricaron antes de 1980 en la ciudad de México, y algunos antes de 1970, son responsables de los 14 millones de litros de gasolina con tetraetilo de plomo que se consumieron hasta esos años; sin embargo, el contenido de tetraetilo de plomo disminuyó considerablemente en la gasolina entre 1986 y 1992, variando de 0.98 g/L a 0.07 g/L, lo cual significó una reducción del 92 por

ciento, en la actualidad la gasolina con plomo ha salido del mercado en México (*Finkelman, 1994*). Puede haber exposición ambiental, cerca de fundidoras de plomo por la contaminación de aire, suelo y agua, así como la combustión de la nafta que es otra fuente importante de emisión (*Rivas, 2000*).

**Doméstica.** Una fuente importante es la ingestión de pintura, en el hábito de “pica” en los niños, que era la principal causa de intoxicación en los Estados Unidos, por lo que desde 1978 se prohibió la adición de plomo en la pintura.

En México hasta 1990 se utilizaron algunas latas con sellado lateral de plomo lo que provocó contaminación de alimentos enlatados. Un estudio encontró que el 33 por ciento de las latas de chiles, el 37 por ciento de latas de atún y el 33 por ciento de las sardinas contenían niveles que excedían el límite de 2 µg de plomo, en la actualidad se emplean soldaduras de estaño (*Finkenman, 1994; Jiménez, 1993*). Otras fuentes de exposición doméstica son: el agua para beber contaminada con plomo contenida en la tubería, ingestión de alimentos que lo contienen, plantas medicinales y la loza vidriada a bajas temperaturas (*Ascione, 2001*). Fuentes menos convencionales de envenenamiento por plomo son los remedios botánicos y cosméticos.

### 1.3. TOXICOCINÉTICA.

El plomo puede formar sales inorgánicas y orgánicas. Las sales inorgánicas se forman cuando tiene una valencia +2, mientras que en las sales orgánicas su valencia puede ser además de +4. Una vez en el organismo, las sales son transformadas a plomo +2 y en esta forma es capaz de competir con el calcio y con otros cationes divalentes de importancia fisiológica (*Calderón, 1997*).

**Absorción.** El plomo se absorbe por ingestión, inhalación y a través de la piel. La absorción gastrointestinal probablemente ocurra vía canales de calcio. Aparece primero en las células rojas, después en los hepatocitos, y posteriormente en las células epiteliales de los túbulos renales (*Philp, 2001*). La cantidad de plomo absorbida en el tracto gastrointestinal de los adultos suele estar comprendida entre el 10 y el 15 por ciento de la cantidad ingerida; en los

niños y las mujeres embarazadas, la cantidad absorbida puede aumentar hasta en un 50 por ciento (*Nordberg, 1995*). Interactúa con una serie de nutrientes tanto en la absorción como en el metabolismo, compite con el calcio, hierro y zinc en la absorción y en el depósito a tejidos. Las bajas ingestiones de calcio incrementan la absorción de plomo, y al mismo tiempo, estimulan la movilización del metal en huesos (*Lacasaña, 1996*).

El plomo inhalado y depositado en las vías respiratorias bajas se absorbe por completo (*Nordberg, 1995*). Esta vía tiene gran importancia en las ciudades con gran número de automóviles y en la proximidad a fábricas de fundición de metales (*Ascione, 2001*).

**Distribución.** El 99 por ciento del plomo en la sangre está asociado con los eritrocitos; el 1 por ciento restante está presente en el plasma, donde se encuentra disponible para ser transportado a los tejidos (*Nordberg, 1995*). Una vez en el organismo el plomo se distribuye gradualmente por medio de la sangre (Figura 1) a cabello, dientes, tejidos blandos (hígado, pulmones, bazo, riñones y medula ósea) y a tejido mineralizado donde el 95 por ciento es acumulado en huesos y dientes (*Calderón 1997, Nordberg 1995, Rivera 2001*).

La toxicidad del plomo es consecuencia de la afinidad que tiene por el grupo sulfhídrico (SH) de las proteínas, a las cuales se puede unir por tres mecanismos:

- Interacción con sitios estereoespecíficos que constituyen los sitios de unión natural de los metales divalentes de importancia biológica.
- Interacción electrostática, en dominios con alta densidad de carga negativa.
- Interacción covalente con grupos sulfhídrico vecinales, con los cuales forma mercáptidos. Como resultado de la unión del plomo con las proteínas se presentan alteraciones estructurales y funcionales irreversibles de esas macromoléculas (*Ascione 2001, Calderón 1997*).

Para ciertas enzimas un grupo sulfhídrido es de gran importancia para su acción, el plomo es un inhibidor para estas enzimas. Este efecto ha sido estudiado con gran detalle en la ruta biosintética del grupo hemo, en la cual existen efectos inhibitorios importantes sobre las enzimas delta-aminolevulínico deshidratasa (ALA-D) y hemosintetasa, ocasionando acumulación de los sustratos de estas enzimas (ácido delta-aminolevulínico y protoporfirina respectivamente) y la deficiente síntesis del grupo hemo, grupo prostético de importantes proteínas como hemoglobina, citocromos, catalasa y peroxidasas principalmente (Molina, 1979).

El plomo puede además interactuar con los lípidos, de las membranas y particularmente con aquéllos que poseen carga negativa; pero el problema principal no resulta de la interacción entre ellos, sino de la posibilidad de inducir lipoperoxidación.

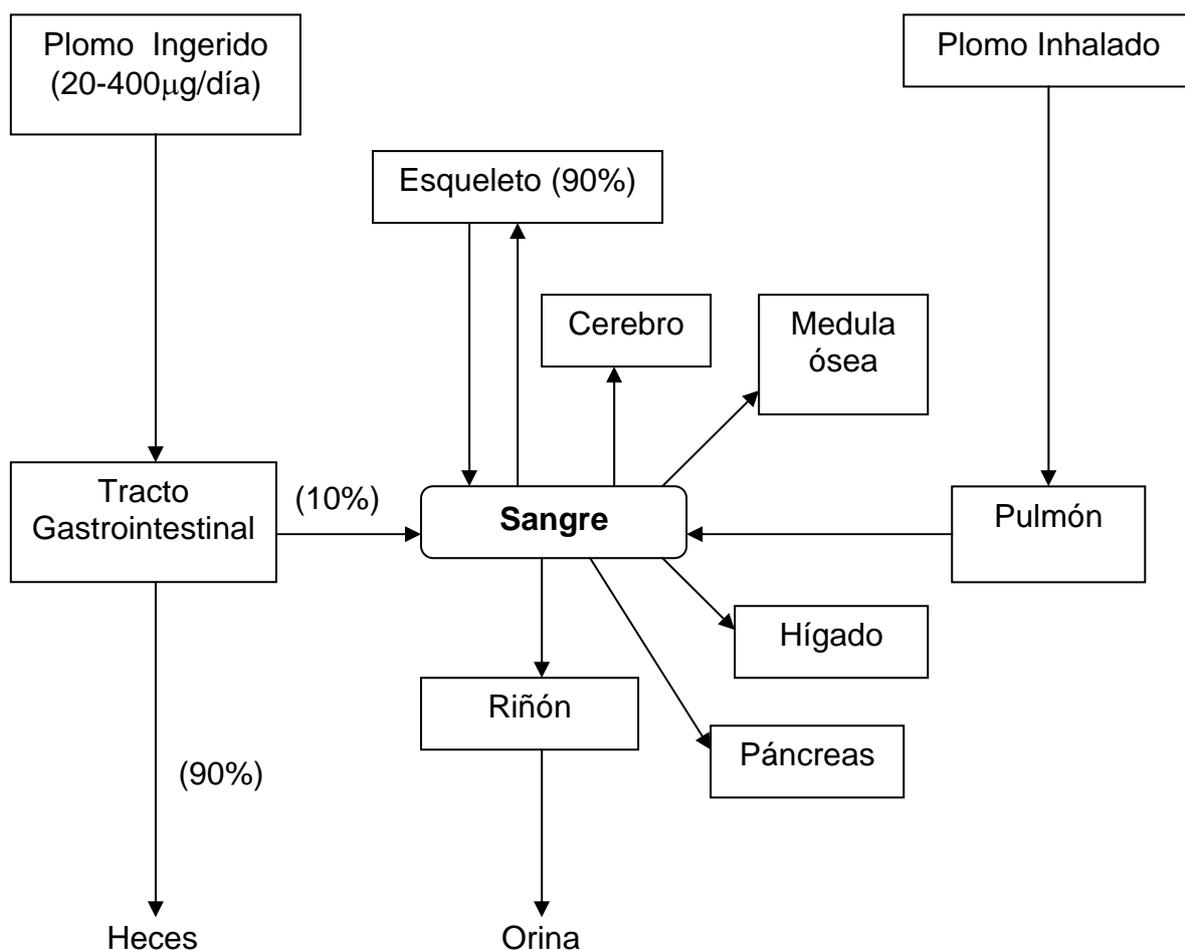


Figura 1. Metabolismo del Plomo en Humanos (Yu, 2001).

**Eliminación.** La principal vía de eliminación es la urinaria, mientras que una proporción más pequeña puede desecharse por los fluidos de secreción gastrointestinal, de manera que la mayor parte del plomo que se encuentra en las heces es el que no fue absorbido por la vía digestiva. También es posible eliminar una pequeña cantidad por las células que se descaman en la piel, cabello, uñas, además del sudor, saliva y leche materna. El plomo tiene una vida media en sangre de aproximadamente 25 días; en tejido blanco, cerca de 40 días; y en tejido mineral como huesos y dientes, más de 25 años (*Calderón, 1997; Yu, 2000*).

#### **1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

El plomo puede afectar muchos órganos y sistemas en el ser humano, puede interferir con procesos celulares como: la generación de los potenciales de acción en células nerviosas, y la función de un gran número de enzimas (*Wexler, 1998*). Interfiere con la bomba de sodio-potasio ATPasa sobre las membranas celulares, el metabolismo de la vitamina D y la síntesis del grupo hemo (*Klaassen, 2004*).

A nivel gastrointestinal afecta el músculo liso del intestino, donde produce manifestaciones clínicas como: náuseas, dispepsia, anorexia, y especialmente estreñimiento. Los cólicos abdominales al inicio son leves a moderados, en algunas ocasiones se presenta el cólico saturnino que se expresa por dolor intenso, de inicio paroxístico, localizado a nivel periumbilical acompañado de síntomas neurovegetativos como vómito, palidez y sudoración (*Ascione, 2001; Klaassen, 2004*).

En el sistema nervioso central, el plomo atraviesa la barrera hematoencefálica más fácilmente en niños que en adultos, y se ha denominado *encefalopatía saturnina*, la cual toma relevancia en las alteraciones neuroconductuales como la hiperactividad, disminución del juego, alteraciones en el comportamiento, mal rendimiento escolar, torpeza, vértigo, ataxia, caídas, cefalea, insomnio, inquietud e irritabilidad. Determina alteraciones permanentes en la arquitectura cerebral, dado que inhibe las enzimas que favorecen la arborización dendrítica

lo que lleva a disminución del número de sinapsis y la liberación de neurotransmisores (*Ascione, 2001; Derelanko, 2002; Klaassen, 2004*).

A nivel renal se produce una insuficiencia aguda y en ocasiones se presenta como un síndrome de Fanconi con aminoaciduria, glucosuria, hematuria, calciuria, proteinuria, hipofosfaturia e hipofosfatemia y cilindros en la orina provocada por lesión tubular renal (*Antonio, 2004*). La toxicidad en riñones se manifiesta en dos formas: un trastorno tubular reversible (por lo común después de exposición aguda de niños al plomo), y una nefropatía intersticial irreversible (que suele observarse en la exposición prolongada al plomo en el medio industrial).

La alteración en la síntesis del grupo hemo es la reacción más sensible a la presencia de este elemento. La anemia de tipo microcítico e hipocrómica es una manifestación frecuente. En un frotis de sangre periférica se puede evidenciar un punteado basófilo en los eritrocitos por intoxicación con plomo (*Nordberg, 1995*); además puede inducir dos tipos de anemia, la intoxicación aguda con niveles elevados de plomo que se ha asociado con la anemia hemolítica y la intoxicación crónica donde el plomo induce anemia al interferir con la eritropoyesis y reducir la supervivencia de los eritrocitos; sin embargo, la anemia no es una manifestación inicial de la intoxicación, sino que sólo se manifiesta cuando los niveles de plomo en sangre permanecen significativamente altos durante períodos prolongados (*Derelanko, 2002; Green, 1978*).

El plomo inhibe la capacidad del organismo para producir hemoglobina al interferir con varios pasos enzimáticos en la vía metabólica del grupo hemo. La ferroquelatasa, que cataliza la inserción del hierro en la protoporfirina IX, es bastante sensible al plomo, la disminución en la actividad de esta enzima produce un aumento en la concentración del sustrato, la protoporfirina eritrocítica (FEP) (*Nordberg, 1995*). La ferroquelatasa es la enzima de la cual depende la incorporación de ion ferroso hacia la protoporfirina, con lo que se forma el hemo. Cuando la ferroquelatasa queda inhibida, la protoporfirina excesiva toma el lugar del hemo en la molécula de hemoglobina. El zinc queda

incorporado en la molécula de protoporfirina, lo que da por resultado formación de zinc-protoporfirina, que es intensamente fluorescente y puede utilizarse para diagnosticar toxicidad por plomo.

## **2. PRINCIPALES ÓRGANOS BLANCO DEL PLOMO.**

Una vez que el plomo ingresa al organismo, se distribuye por medio de la sangre a los diferentes tejidos y particularmente a los huesos, dentro de los principales órganos blanco que son afectados en la intoxicación por este metal se encuentran: cerebro, hígado, riñón, bazo y huesos (*Nordberg, 1995*).

### **2.1. SANGRE.**

La sangre es un tejido conectivo cuya matriz es líquida. Está compuesta de células rojas (eritrocitos), células blancas (leucocitos), plaquetas y plasma. Se estima que el volumen de sangre en un adulto de 68.2 kg es de cinco litros aproximadamente, es transportada a través de los vasos sanguíneos al organismo. La sangre coagulada, si se deja reposar, se divide en una masa de células rojas y fibrina que se deposita en el fondo del tubo, y el sobrenadante, es un líquido amarillo claro llamado *suero*. Si la sangre extraída se recibe en un tubo que contenga anticoagulante (heparina u otro), esta no se coagula. El plasma contiene los factores de coagulación: I (fibrinógeno), II (protrombina), V (factor lábil) y VIII (factor antihemofílico), el suero carece de estos factores. El total de eritrocitos representa alrededor de 43 a 45 por ciento del volumen sanguíneo (*Henry, 1998; Strasinger, 1991*).

### **2.2. CEREBRO.**

Es parte constitutiva del encéfalo, el cual a su vez es la porción del sistema nervioso central contenida dentro del cráneo. El cerebro está en íntima relación con el resto de las partes del encéfalo, esto es, cerebelo y tronco cerebral. Pesa aproximadamente 1,3 kg y es una masa de tejido gris-rosáceo que se estima está compuesta por unos 100,000 millones de células nerviosas o neuronas, conectadas unas con otras y responsables del control de todas las

funciones mentales. Además de las neuronas, el cerebro contiene células de la glía o neuroglia (células de soporte), vasos sanguíneos y órganos secretores. Es el centro de control del movimiento, del sueño, hambre, sed y de casi todas las actividades vitales necesarias para la supervivencia. Todas las emociones humanas, como el amor, odio, miedo, ira, alegría y tristeza, están controladas por el cerebro. También se encarga de recibir e interpretar las innumerables señales que le llegan desde el organismo y el exterior.

### **2.3. HÍGADO.**

Es el órgano interno más grande. Pesa cerca de 1.5 kg, es de color rojo oscuro y está situado en el cuadrante superior derecho de la cavidad abdominal. Tiene dos vías por las que recibe sangre: la arteria hepática transporta sangre oxigenada procedente del corazón, y la vena porta, que transporta sustancias alimenticias desde el estómago y los intestinos. Está constituido por formaciones diminutas que reciben el nombre de lobulillos o lóbulos hepáticos y están separados entre sí por tejido conectivo; en la periferia también se encuentran los espacios porta, que contienen cada uno un conducto biliar, y una rama de la vena porta y otra de la arteria hepática. Estos lobulillos tienen forma hexagonal; están compuestos por columnas de células hepáticas o hepatocitos dispuestas de forma radial alrededor de la vena central, rodeadas por canales diminutos, conocidos como canaliculos biliares, hacia los que se vierte la bilis que segregan los hepatocitos.

**a)** Se encarga de filtrar la sangre procedente del intestino depurándola

**b)** Produce bilis, sustancia encargada de:

- Facilitar la digestión de las grasas en el intestino.
- Permitir la absorción de vitaminas liposolubles.
- Metabolizar el colesterol y la bilirrubina.
- Equilibrar la acidez del quimo presente en el duodeno.
- Transportar la inmunoglobulina A hacia la mucosa intestinal.

**c)** Participa en el metabolismo de carbohidratos, proteínas, lípidos, minerales y vitaminas. De hecho, el hígado es el encargado de convertir los carbohidratos y proteínas en grasas.

**d)** En el hígado existen macrófagos especializados llamados "células de Kupffer" que tienen la función de fagocitar (ingerir y digerir) parásitos, virus, bacterias y macromoléculas por lo que constituyen una barrera para las toxinas y microorganismos procedentes del intestino. Además juegan un papel fundamental en la formación de antígenos durante los procesos de inflamación e infección porque son las iniciadoras de la inmunidad mediada por las células B y T.

**e)** Produce albúmina y otras proteínas, muchas de las cuales son esenciales para la coagulación normal de la sangre (protrombina y fibrinógeno) y una sustancia anticoagulante que es la heparina.

## **2.4. RIÑÓN.**

En el ser humano, los riñones se sitúan a cada lado de la columna vertebral, en la zona lumbar, y están rodeados de tejido graso, la cápsula adiposa renal. Tienen forma de judía, y presentan un borde externo convexo y un borde interno cóncavo. Este último ostenta un hueco denominado hilio, por donde entran y salen los vasos sanguíneos. En el lado anterior se localiza la vena renal que recoge la sangre del riñón, y en la parte posterior la arteria renal que lleva la sangre hacia el riñón. Más atrás se localiza el uréter, un tubo que conduce la orina hacia la vejiga. La unidad estructural y funcional del riñón es la nefrona, compuesta por un corpúsculo renal, que contiene glomérulos, agregaciones u ovillos de capilares, rodeados por una capa delgada de revestimiento endotelial, denominada cápsula de Bowman y situada en el extremo ciego de los túbulos renales.

Sus funciones básicas son:

- Eliminar los desechos del organismo humano a través de la orina.
- Regular el equilibrio electrolítico (sodio, fósforo y potasio).
- Regular el volumen de los fluidos extracelulares.

También secreta tres hormonas importantes como son:

- Eritropoyetina, que estimula la producción de glóbulos rojos por la médula ósea.
- Renina, que regula la presión arterial.
- La forma activa de la vitamina D, que ayuda a mantener el calcio para los huesos y para el equilibrio químico normal en el organismo humano.

## 2.5. BAZO.

El bazo está situado en el hipocondrio izquierdo, inmediatamente debajo del diafragma, encima del riñón izquierdo y del colon descendente. El bazo tiene una forma ovoide siendo su tamaño variable según la edad y la situación sanitaria del sujeto, siendo mayor durante el curso de las enfermedades infecciosas y atrofiándose con la edad. Un bazo normal pesa del orden de 150 g, tiene unos 11 cm de longitud cráneo caudal y no es fácilmente palpable.

El bazo desempeña diversas funciones:

- **Hematopoyesis:** durante la gestación el bazo es un importante productor de sangre en el feto. Tras el nacimiento desaparece esta función, pero puede volver a desempeñarla en caso de necesidad.
- **Filtro:** el bazo se encarga de la maduración de los glóbulos rojos y también de la destrucción de los glóbulos rojos viejos o anómalos.
- **Inmunitaria:** en el bazo se producen anticuerpos y tiene capacidad para destruir bacterias mediante fagocitosis.

## 2.6. HUESO.

El hueso es un tejido conectivo, está constituido por una sustancia fundamental llamada matriz ósea, sintetizada por los osteocitos. Su composición química es de un 25 por ciento de agua, 45 por ciento de minerales como fosfato y carbonato de calcio y 30 por ciento de materia orgánica, principalmente colágeno. Es el principal componente del esqueleto adulto por lo que posibilita la acción mecánica de la musculatura, protege órganos vitales y alberga la médula ósea hematopoyética. El hueso sirve además de reservorio de calcio, fósforo y otros iones. En relación con su función, los huesos del esqueleto presentan formas y tamaños diferentes pero poseen una estructura común: Una corteza de hueso compacto (80 por ciento del volumen total de hueso) que por su superficie interna se halla en continuidad con un hueso de aspecto esponjoso o trabecular (20 por ciento del volumen total de hueso). En el interior del hueso compacto existe una red de finos canales longitudinales (canales de Havers) y transversales (canales de Volkmann) que transportan los vasos que posibilitan su nutrición, y nervios. El hueso compacto predomina en el esqueleto apendicular y es adecuado para resistir la flexión, la torsión y el cizallamiento. El hueso esponjoso se halla constituido por un entramado de tabiques que se orientan de forma paralela a las líneas de fuerza. Predomina en el esqueleto axial y es adecuado para resistir las fuerzas de compresión y tensión que se generan en esta región (*Blanco, 1993; Ganong, 1996; Guyton, 2003*).

## 3. RELACIÓN DEL PLOMO CON METALES ESENCIALES.

El plomo interacciona con los metales principalmente calcio, hierro, zinc, magnesio y cobre (Figura 2) compitiendo con ellos tanto en la absorción, el metabolismo y en el depósito a tejidos, alterando sus concentraciones celulares (*Foulkes, 1990; Lacasaña, 1996; Rubio, 2004*), esto debido a las características químicas que presenta cada uno (tabla 1) ya que el plomo es más electronegativo puede tener mayor prioridad por los procesos biológicos.

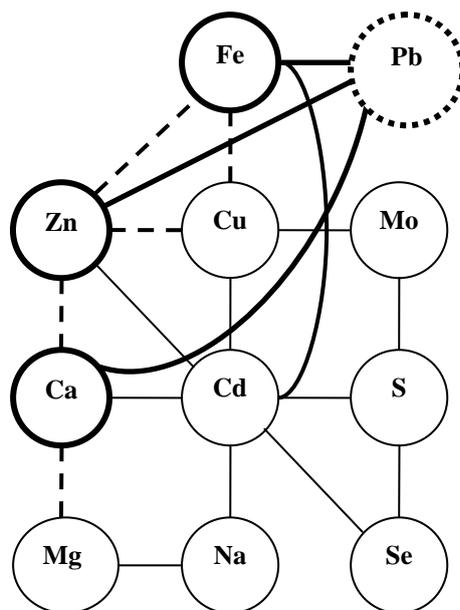


Figura 2. Interacción entre elementos minerales (Yu, 2001).

Tabla 1. Características de cada elemento.

Elemento	Plomo	Calcio	Hierro	Zinc	Magnesio	Cobre
Radio atómico (Å)	1.46	2.23	1.26	1.53	1.72	1.28
Radio iónico (Å)	0.99	0.99	0.64	0.74	0.72	0.64
Electronegatividad	1.9	1.0	1.8	1.6	1.2	1.9

### 3.1. CALCIO.

El calcio es un metal con un peso atómico de 40.078 g/mol, suave que se decolora a blanco grisáceo después de exponerlo al aire, tiene un radio atómico de 2.23 Å y un radio iónico de 0.99 Å. El organismo humano contiene aproximadamente 1.250 g de calcio, el 99 por ciento se encuentra en huesos y dientes (Robinson, 1991; Barbalace, 2006).

Es necesario para todas las células. Esta presente en el suero sanguíneo, alrededor de la mitad en forma ionizada y el resto no ionizado, fijado en su mayor parte a proteínas y, en menor grado en un complejo calcio-citrato. Un efecto importante y particular del ión calcio se ejerce en el tejido nervioso. Si el

calcio iónico sanguíneo cae, el sistema nervioso se vuelve hiperirritable. Esto puede conducir a una tetania; en cambio, un elevado contenido de calcio deprime la irritabilidad nerviosa. Interviene en la contracción y relajación del músculo, la coagulación sanguínea, la mediación de respuestas hormonales y diversas actividades enzimáticas (*Orten, 1984*). El mantenimiento de las concentraciones de calcio sérico en un estrecho margen es de vital importancia e implica la actuación de delicados sistemas de control homeostático (*Montgomery, 1993*).

La homeostasis del Ca depende principalmente de la hormona paratiroidea y de  $1, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ . La hormona paratiroidea se secreta cuando los niveles de calcio en el Líquido Extracelular (LEC) son bajos. Actúa sobre el hueso promoviendo la resorción; en los túbulos renales aumenta la reabsorción; induce la  $1\alpha$ -hidroxinasa en el riñón, lo cual activa la síntesis de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ . Su efecto total es el aumento del nivel de Calcio en el LEC (*Blanco, 1993*).

Debido a que el ión  $\text{Ca}^{2+}$  es similar al ión divalente  $\text{Pb}^{2+}$ , el plomo puede ejercer una acción competitiva en procesos del organismo tal como la respiración mitocondrial y funciones neurológicas. El plomo puede competir con el calcio por la entrada a los receptores presinápticos. La similitud química entre el plomo y calcio puede considerarse parcialmente por la realidad en que ellos parecen intercambiarse en los sistemas biológicos y que el 90 por ciento o más del plomo en el organismo es encontrado en el esqueleto (*Philp, 2001*).

La interacción entre plomo-calcio ocurre a nivel celular y molecular, y es el resultado de la capacidad que posee el plomo para mimetizarse o reemplazar al calcio durante procesos fisiológicos específicos. Estudios recientes muestran que el plomo inhibe la liberación de neurotransmisores para bloquear la entrada de calcio dentro de los nervios terminales, ya que compite con el calcio por la fijación a los canales de calcio, esto hace que el plomo sustituya al calcio en las bombas de calcio-sodio y trifosfato de adenosina (ATP).

Este mecanismo de interferencia puede posiblemente explicar como el plomo interacciona con el calcio en el intestino. Otra interacción crítica entre el plomo

y el calcio ocurre dentro de las células donde el plomo interfiere con los receptores acoplados al calcio, con funciones de segundos mensajeros. Este mecanismo involucra una competición entre plomo y calcio por las proteínas receptoras de calcio como la calmodulina y la proteína C quinasa (PCK). El plomo actúa por el desplazamiento del calcio limitando a la calmodulina y afectando la concentración libre de calcio dentro del nervio terminal. Con ventaja a la estimulación de liberación de neurotransmisores. El plomo parece tener una mejor capacidad para activar la PCK, de este modo causando un incremento en esta actividad. Esto puede llevar a un incremento en la división y proliferación celular y un incremento en la respuesta a PCK como comunicación entre célula-célula y la liberación de neurotransmisores. Recientes pruebas también muestran que el plomo altera el polifosfato de inositol, un receptor ligado al cerebro de la rata, posiblemente resultado de alteraciones de niveles de calcio intracelular que pueden influenciar la actividad neuronal. Pruebas para todas estas interacciones hacen pensar que la inducción del plomo rompe la homeostasis del calcio en el desarrollo del cerebro, y puede interferir con el desarrollo normal. (*Peraza, 1998*).

### **3.2. HIERRO.**

Es un elemento metálico, maleable de color blanco plateado. Tiene un peso atómico de 55.847 g/mol, un radio iónico de 0.64 Å, un radio atómico de 1.26 Å. El papel del hierro en el organismo está estrechamente asociado con la hemoglobina, mioglobina y otras hemoproteínas (*Barbalace, 2006; Orten, 1984*).

El hierro cumple un papel esencial en el organismo como componente de moléculas encargadas del transporte y almacenamiento de oxígeno (hemoglobina, mioglobina), integrantes de sistemas de transferencia de electrones (citocromos, proteínas hierro-azufre) y de diversas enzimas (catalasa, peroxidasa). (*Blanco, 1993*);).

El organismo humano contiene entre 3 y 4 g de hierro, que es vital en muchas funciones fisiológicas. Aproximadamente dos tercios de este elemento en el

organismo humano se encuentran en forma de hemoglobina, alrededor del 3 por ciento en la mioglobina del músculo, y en cantidades mucho más pequeñas en los enzimas respiratorias (0.3 por ciento) y en el plasma.

La mayoría del hierro almacenado se encuentra en el bazo, hígado y huesos, en forma de un complejo hidróxido férrico-proteína (ferritina), en el que el núcleo de hidróxido férrico está rodeado por agregados de proteína formando pequeñas subunidades de peso molecular entre 18,000 y 21,000. También se encuentra hierro no hemínico formando parte de las proteínas con grupos hierro-azufre asociados con el transporte de electrones y en las dioxigenasas, lipoxigenasas y ciclooxigenasas (*Robinson, 1991*).

El plomo inhibe la hematopoyesis (formación de la sangre o células sanguíneas), por que interviene con la síntesis del grupo hemo. La anemia puede ser un resultado de envenenamiento con plomo.

Uno de los efectos bioquímicos ampliamente conocidos del plomo es la inhibición del ácido  $\delta$ -aminolevulinico dehidratasa (ALA-D) y la ferroquetalasa, dos enzimas importantes involucradas en la biosíntesis del grupo hemo. El ALA-D es responsable de la conversión de ácido  $\delta$ -aminolevulinico a porfobilinogeno (PBG), mientras que la ferroquetalasa cataliza la incorporación de  $\text{Fe}^{2+}$  a protoporfirina IX (Figura 3), para formar el grupo hemo. La inhibición de ALA-D por el plomo es rápidamente exhibida desde que la actividad enzimática está estrechamente correlacionada con los niveles de plomo en sangre. Un incremento en la excreción de ALA en orina proporciona evidencia de una exposición a plomo. Por otro lado, el modo de acción del plomo en la inhibición de la ferroquetalasa parece relacionarse a esta competición con el hierro por los sitios de unión en las proteínas (*Yu, 2001*).

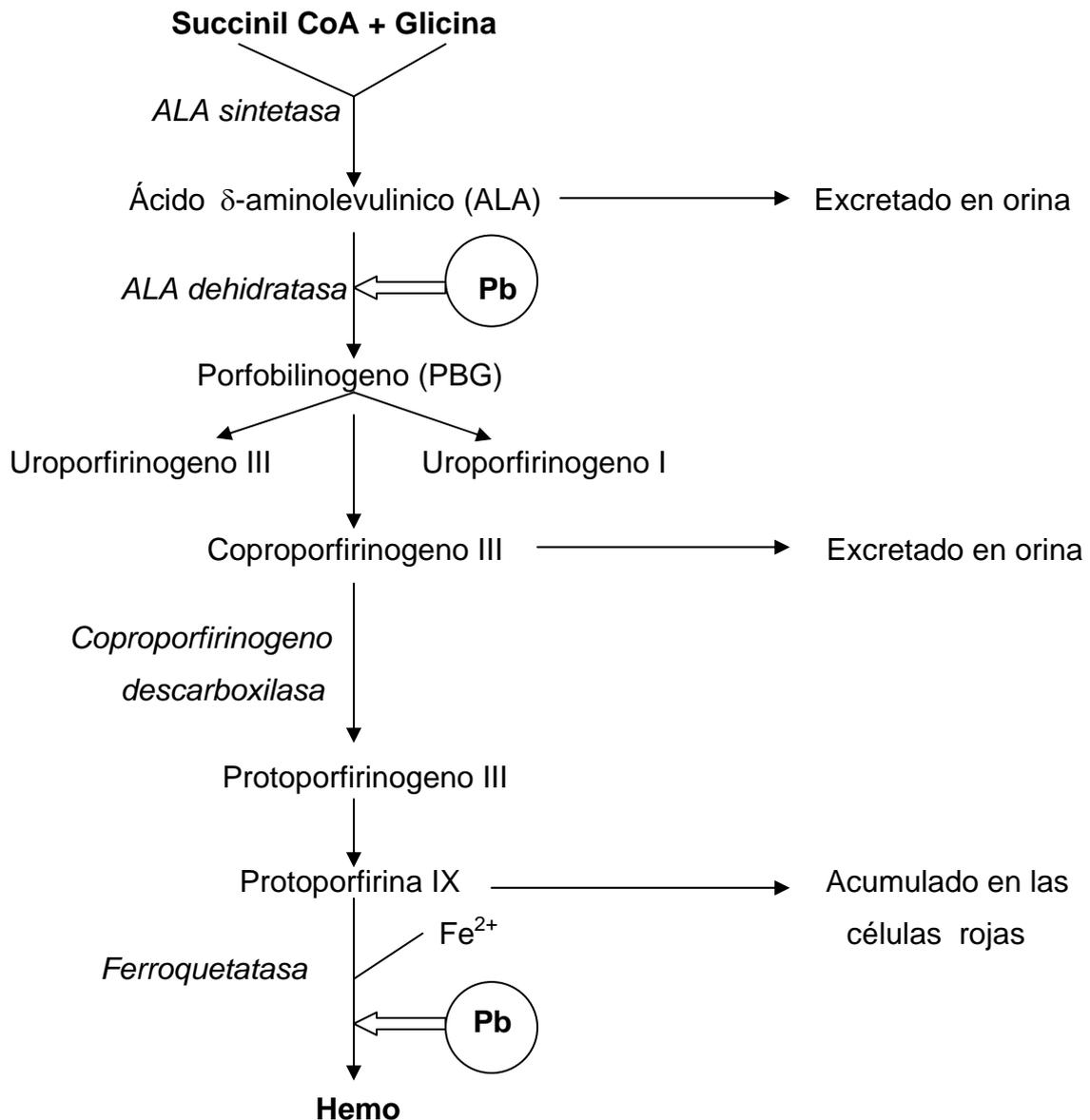


Figura 3. Inhibición de la síntesis del grupo hemo por plomo  $\leftarrow$ : sitios de inhibición del plomo (Yu, 2001; Gossel, 1990).

### 3.3. ZINC.

El zinc es un metal de transición, duro, quebradizo, brillante blanco-azulado. Tiene un peso atómico de 63.39 g/mol, su radio atómico es de 1.53 Å y su radio iónico es de 0.74 Å. Su función esencial es de gran importancia, ya que es un constituyente de enzimas, que participan en muchas reacciones químicas. El organismo humano contiene entre 1.5 y 2 g de zinc (Barbalace, 2006; Robinson, 1991).

El zinc es un elemento esencial para los seres humanos. Es un componente de varias enzimas que intervienen en las principales vías metabólicas. Son ejemplos la anhidrasa carbonica, carboxipeptidasa, fosfatasa alcalina, láctico, málico y alcohol deshidrogenasas, insulina y la mayoría de las enzimas involucradas en la replicación, reparación y transcripción del ADN. Una deficiencia humana de zinc puede producir rápidamente los siguientes síntomas: pérdida del apetito, escaso crecimiento, cambios en la piel con acrodermatitis severa, deficiente cicatrización, disminución del sentido del gusto (*hipogeusia*) y malformaciones fetales en el embarazo. Una deficiencia crónica de zinc en el ser humano puede provocar además hipogonadismo y enanismo (*Orten, 1984*).

El zinc de los alimentos en el intestino, es fijado por una proteína específica secretada por el páncreas, cuyo papel es facilitar su absorción. Puede ser almacenado en las células epiteliales de intestino, ligado a una proteína específica. Desde las células de la mucosa, el zinc es transferido al plasma sanguíneo, en el cual es transportado unido a la albúmina. Al parecer, el zinc compite con el cobre por los mismos sitios de unión a la albúmina sérica (*Blanco, 1993*).

Se ha demostrado experimentalmente que el plomo incrementa la excreción de zinc y que la deficiencia de zinc favorece la absorción de plomo. La influencia del zinc en la acumulación de plomo en tejidos y la susceptibilidad a la toxicidad, en particular los efectos inhibitorios del plomo en el ácido delta aminolevulinico deshidratasa, el cual sugiere que el plomo reemplaza al zinc en esta enzima (*Sunil, 2003; Peraza, 1998*).

#### **3.4. MAGNESIO.**

El magnesio es un metal de color blanco grisáceo, tiene un peso atómico de 24 305 g/mol, un radio atómico de 1.72 Å, y un radio iónico de 0.72 Å (*Barbalace, 2006*). El contenido total de magnesio de un hombre adulto es de alrededor de 60 g, estando localizado el 60 por ciento de esta cantidad en el esqueleto (*Robinson, 1991*).

El magnesio es un elemento esencial que se encuentra en huesos, músculos y tejido nervioso (*Orten 1984*). Se absorbe en el intestino delgado pero al contrario que el caso del calcio, la vitamina D no favorece este proceso. Su distribución es heterogénea, probablemente debido a que reemplaza al calcio en alguna medida, y esto depende sobre todo de la cantidad de calcio disponible. Las propiedades más importantes son su pequeño radio iónico y su carácter electrofílico y como consecuencia la gran solubilidad de sus sales, al ser un catión divalente su alta carga y pequeño radio iónico hacen que pueda actuar como puente iónico entre grupos cargados negativamente (*Robinson, 1991*). Los iones magnesio actúan también como cofactores de varias reacciones enzimáticas, particularmente las que requieren ATP, GTP o UTP (*Orten, 1984*).

El magnesio, como el calcio, influye sobre la excitabilidad neuromuscular. Una reducción de los niveles de magnesio puede provocar *tetania*, síntoma que también se observa en la hipocalcemia. Los signos clínicos consisten en trastornos neuromusculares e hiperirritabilidad con temblores y convulsiones (*Blanco, 1993*).

### **3.5. COBRE.**

El cobre es de color pardo rojizo de apariencia metálica tiene un peso atómico de 63.546 g/mol, un radio atómico de 1.28 Å, y un radio iónico de 0.69 Å (*Barbalace, 2006*). Se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza y es un elemento esencial.

En circunstancias normales, la absorción gastrointestinal de cobre está regulada por las reservas corporales. Se transporta en el suero unido al principio a la albúmina y más tarde con mayor firmeza unido a la ceruloplasmina, donde se intercambia en la forma cúprica. La concentración sérica normal es de 120 a 124  $\mu\text{g L}^{-1}$ . La bilis es la vía excretora normal y tiene una participación primaria en la homeostasis del cobre. La mayor parte de éste se almacena en el hígado y la médula ósea, donde puede estar unida a la metalotioneína.

El cobre es un componente esencial de varias enzimas, entre ellas tirosinasa, citocromo oxidasa, superóxido dismutasa, aminooxidasa, y uricasa. Es esencial para la utilización del hierro (*Klaassen, 2001*). La deficiencia de cobre, produce ataxia, anomalías cerebrales manifiestas, encorvamiento y aneurismas del arco aórtico o a la aorta abdominal. Puede haber también anemia. Estas anomalías se atribuyen a un defecto básico de deficiencia de cobre en la actividad de citocromo oxidasa, que produce un daño, particularmente en la síntesis de fosfolípidos, que a su vez provoca defectos estructurales y lesiones patológicas del sistema vascular, cerebro y tejido nervioso. Se produce una extensa desmielinización de neuronas (*Orten, 1984*).

#### **4. TRATAMIENTO PARA LA INTOXICACIÓN POR PLOMO.**

##### **4.1. TRATAMIENTO POR QUELACIÓN.**

El tratamiento médico para la intoxicación por plomo emplea agentes quelantes (*Porru, 1996*). Estos fármacos son antagonistas de metales pesados los cuales tienen la capacidad común de formar complejos con estos elementos, y así evitar o revertir la unión de los cationes metálicos de los ligandos corporales.

La eficacia de un quelante para tratar una intoxicación por metal pesado depende de varios factores, como son: la afinidad relativa del quelante por el metal pesado en comparación con los metales corporales, la distribución del quelante en el organismo en contraposición con la distribución del metal, y la capacidad del quelante para retirarlo del organismo una vez quelado.

Idealmente un agente quelante tendría las propiedades siguientes:

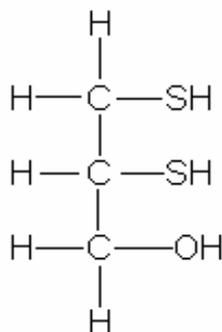
- Muy soluble en agua.
- Resistente a la biotransformación.
- Capaz de llegar a sitios de depósito del metal.
- Capaz de formar complejos atóxicos con metales tóxicos.
- Capaz de conservar la actividad quelante en el pH de los líquidos corporales.

- Excreción fácil del quelato.
- Baja afinidad por el calcio; porque este ión en plasma está disponible fácilmente para quelación, y un fármaco podría producir hipocalcemia a pesar de su gran afinidad por metales pesados.
- La propiedad más importante de un quelante terapéutico es una afinidad por el metal mayor que por los ligandos endógenos (*Klaassen, 2004; Markowitz, 2003; Porru, 1996*).

El tratamiento con agentes quelantes no es recomendable en los casos con niveles de plomo inferiores a los 25 µg/dL. La quelación acelera la excreción urinaria, al mismo tiempo que el plomo, de metales básicos, en especial calcio, magnesio y zinc (*Indicadores, 1995*). La disminución del calcio iónico en la sangre, se debe a que el quelante también secuestra al calcio; esta hipocalcemia puede causar tetania e incluso la muerte. Otra complicación que puede presentar es la aparición de insuficiencia renal debida al complejo quelante-plomo o quelante-calcio, que al ser retenido en el riñón daña los túbulos renales produciendo pielonefritis (*Calderón, 1997*). Existen cuatro agentes quelantes:

- **Dimercaprol (BAL)** o (2,3-dimercaptopropanol).
- **Penicilamina-D** (β,β-dimetilcisteína).
- **Succímer (DMSA)** o (ácido 2,3-dimercaptosuccínico).
- **CaNa<sub>2</sub>EDTA**, (edetato cálcico disódico).

#### Dimercaprol (BAL).



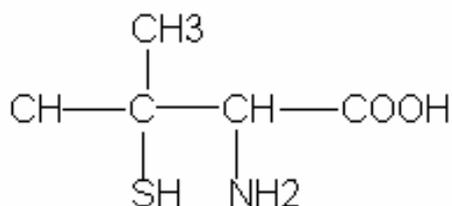
Es un compuesto ditiol (2,3-dimercaptopropanol), usado especialmente como antídoto contra un químico arsenical empleado como gas de guerra.

La acción farmacológica es consecuencia de la formación de complejos estables entre los grupos sulfhídrico y el plomo, estimulando su eliminación. El dimercaprol es mucho más eficaz cuando se administra después de la exposición al plomo, porque tiene mayor eficacia para evitar la inhibición de las enzimas sulfhídrico que para reactivarlas (Gosset, 1990). Es administrado por inyección intramuscular profunda en solución de aceite mineral de 100 mg/mL. Se distribuye en cada tejido debido a su alta liposolubilidad y forma directamente un quelato con el plomo de los eritrocitos. La concentración máxima en sangre se alcanza entre los 30 y 60 minutos. El tiempo de vida media es breve y después de ocho horas del tratamiento, 20 por ciento es excretado en la orina biotransformado en ditiol.

En pacientes sintomáticos sin encefalopatía el tratamiento es usualmente de cinco días con una dosis de 2.5 a 5 mg/Kg de peso, cada cuatro horas por los primeros dos días, cada seis horas para los siguientes dos días y cada doce horas para el último día.

El BAL produce diversos efectos adversos, que se observan en casi el 50 por ciento de los pacientes que reciben 5 mg/Kg como son: fiebre, taquicardia, náuseas, vómito, sudoración, dolor abdominal, dolor de cabeza, además de ocasionar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Durante el tratamiento deben evitarse los suplementos de hierro ya que forma un quelato tóxico con el hierro. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática.

El BAL es administrado frecuentemente en conjunto con el  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  en pacientes con niveles de plomo en sangre mayores de 70 mg/dL. Está reportado que la combinación de BAL y  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  ha reducido rápidamente los niveles de plomo y el riesgo de encefalopatía. Esto además acompañado por el incremento de vómito y la elevación en la actividad de la enzima hepática.

**Penicilamina-D.**

Es el isómero D-β-β-dimetilcisteína, es administrado por vía oral, se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal de 40 a 70 por ciento; la absorción se ve afectada en un 35 por ciento cuando se combina con alimentos, hierro y antiácidos. La concentración máxima en sangre se alcanza en tres horas después de su administración. Los metabolitos se encuentran en la orina y heces, muy poca cantidad es excretada sin modificaciones.

La penicilamina-D tiene el potencial de eliminar nutrientes esenciales como piridoxina, zinc y hierro (Tabla 1), además de remover al plomo a partir de sangre y tejido blando (*Gurer, 2000*).

Las dosis administradas son de 0.5 a 1.5 g en tres o cuatro dosis por día una hora antes de cada comida, por cinco días. En adultos la dosis es de un gramo por día cuando los tratamientos son prolongados (de dos a tres meses). Durante periodos largos de terapia la dosis no debe exceder de 40 mg/Kg/día.

Los efectos secundarios son particularmente en dosis altas (1 a 2 g por día) y prolongada, como en la enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular por exceso de cobre), artritis reumática, varias lesiones cutáneas como urticaria o lupus, toxicidad renal progresiva, leucopenia, trombocitopenia y anemia. Entre los efectos adversos menos graves están, vómito, diarrea, dispepsia, anorexia y pérdida transitoria de la percepción de los sabores dulce y salado. La penicilamina no se recomienda para pacientes con anemia aplásica, embarazo, antecedentes de agranulocitosis y enfermedades del riñón.



algunos cationes metálicos endógenos, en particular los de zinc, manganeso y hierro.

La administración intramuscular de este fármaco permite su absorción satisfactoria, pero se produce dolor en el sitio de inyección; la inyección del quelante suele mezclarse con un analgésico local o se administra por vía intravenosa en solución glucosada al 5 por ciento o salina al 0.9 por ciento, se administra lentamente por goteo intravenoso; una hora después de la administración el fluido cerebroespinal contiene 5 por ciento de la concentración plasmática. La vida media es de 20 a 60 minutos. Después de una administración intramuscular o intravenosa aproximadamente el 90 por ciento aparece sin ser metabolizado en la orina en un periodo de 8 a 24 horas; es eliminado por secreción tubular y filtración glomerular. La dosis debe ser mayor de 50-75 mg/Kg administrando 1-2 dosis por día en un periodo de 3 a 5 días, dependiendo el grado de intoxicación. Durante la terapia con  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$ , pueden presentarse problemas debido a que se utilizan dosis altas, lo que provoca la redistribución de plomo en el organismo y como consecuencia, se presentan cólicos y alteraciones en el sistema nervioso central, por tal motivo se recomienda que la terapia no exceda una dosis total de 500 mg/Kg.

Los principales efectos tóxicos del edetato cálcico disódico se manifiestan en los riñones. Dosis grandes repetidas causan vacuolación hidropica del túbulo proximal, pérdida del "borde en cepillo" y degeneración de las células tubulares proximales (*Shawn, 2006; Markowitz, 2003; Klaassen, 2004; Gurer, 2000*).

Tabla 2. Utilidad clínica de los agentes quelantes (Gossei, 1990).

Agente quelante	Metales descritos que pueden ser quelados
Edetato cálcico disódico (EDTA)	Berilio Calcio Cadmio Cobalto Cobre Hierro Plomo Manganeso Níquel Zinc
Dimercaprol (BAL)	Arsénico Plomo Mercurio
Penicilamina	Cobre Plomo Mercurio Zinc
Succimer	Cobre Zinc Hierro Plomo

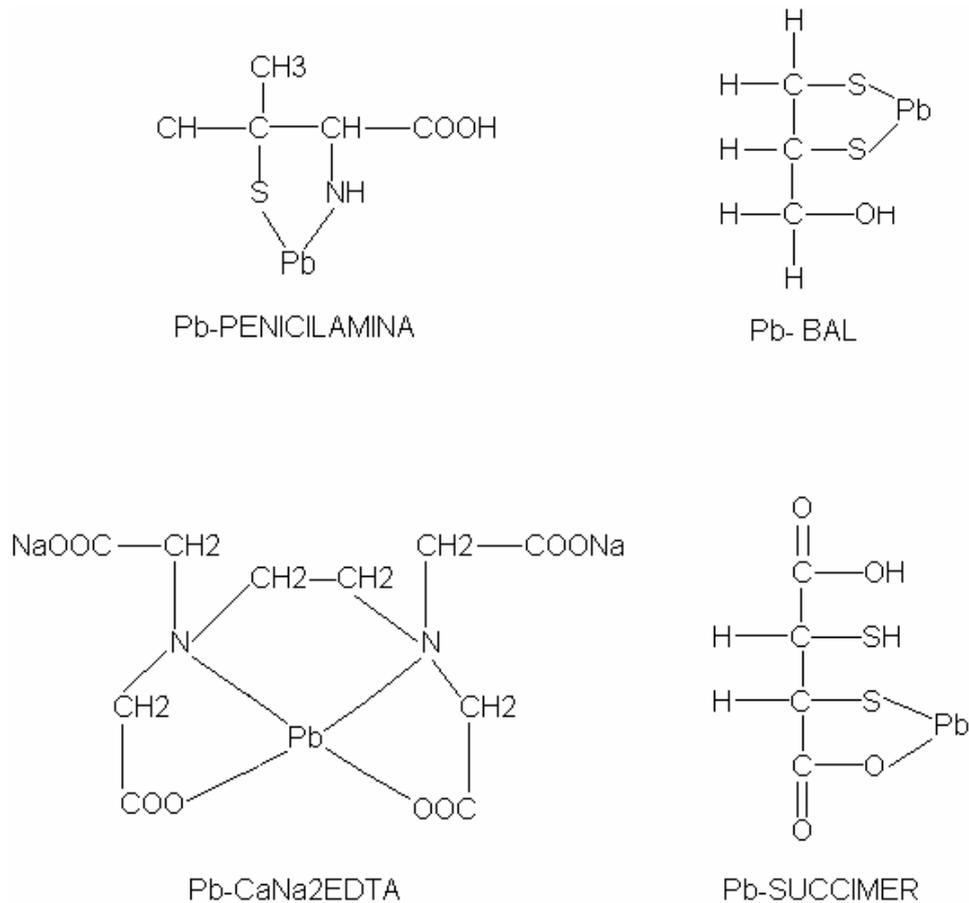


Figura 4. Quelatos formados entre plomo y D-penicilamina, BAL, CaNa<sub>2</sub>EDTA, y Succimer.

#### 4.2. TRATAMIENTO CON ANTIOXIDANTES.

**Vitamina C (ácido ascórbico).** El ácido ascórbico, es una molécula antioxidante que administrado sólo o en combinación con la tiamina ha demostrado ser eficiente en la exposición a plomo; ambos fueron eficientes al incrementar la eliminación urinaria de plomo, reduciendo la cantidad de este metal en hígado y riñón, además de revertir la inducción de plomo inhibiendo la actividad de la ALAD en sangre, la tiamina sola; sin embargo, no mostró ningún efecto benéfico. El papel benéfico del ácido ascórbico fue atribuido a sus habilidades para formar un complejo con el plomo. En 1999 Simon y Hudes realizaron un estudio indicando una relación inversa entre el ácido ascórbico en suero y los niveles de plomo en sangre. Estos autores sugieren que la alta ingesta de ácido ascórbico puede ser efectiva en la prevención de la toxicidad por plomo si la relación causal es confirmada (Gurer, 2000).

**Vitamina B<sub>6</sub> (Piridoxina).** En 1987, Tandon investigó el efecto de la Vitamina B<sub>6</sub> en la intoxicación por plomo. Un estudio en ratas demostró que la administración de vitamina B<sub>6</sub> y plomo reducen significativamente la inhibición de la actividad de la ALAD y los niveles de zinc protoporfirina, además disminuyen los niveles de plomo en sangre, hígado y riñón; sin embargo, no se observó ningún efecto en el nivel de concentración de plomo en cerebro. Estos efectos benéficos sugieren que la Vitamina B<sub>6</sub> actúa sobre la toxicidad del plomo, debido a la participación del anillo del átomo de nitrógeno en la quelación de este metal, o a una posible interacción a nivel absorción entre el plomo y la vitamina B<sub>6</sub>.

En 1989, McGowan examinó el metabolismo del glutatión reducido (GSH) en la exposición a plomo en ratas alimentadas con una dieta deficiente en Vitamina B<sub>6</sub>. Los niveles de GSH en el grupo de experimentación se encontraron más bajos que los valores normales. Esta participación de la Vitamina B<sub>6</sub> en el metabolismo de GSH fue explicado por el papel del cofactor de la Vitamina B<sub>6</sub> por varias enzimas en la vía de trans-sulfuración. La mayoría de la cisteína, el bioprecursor del GSH es sintetizado por la dieta de metionina en esta vía. Por lo tanto se sugirió que la falta de vitamina B<sub>6</sub> previene la participación de la metionina en la biosíntesis de GSH por la limitación de la disponibilidad de cisteína.

Los resultados indican un papel antioxidante indirecto para la vitamina B<sub>6</sub> en las ratas expuestas al plomo, apoyando su sistema de defensa antioxidante por la inducción de la biosíntesis del GSH. Este posible papel de la vitamina B<sub>6</sub> en la toxicidad por plomo no se ha investigado más a fondo (*Gurer, 2000*).

#### **4.3. TRATAMIENTO ALTERNATIVO.**

La medicina tradicional se ha practicado desde hace siglos, probablemente desde hace varios milenios. Su utilización terapéutica se inició en épocas en que conceptos como Farmacodinamia y Farmacocinética eran desconocidos, y no existía ninguna legislación que se preocupara del control de calidad, la verificación de la actividad o la seguridad en el uso de las drogas.

El estudio de los componentes de las plantas medicinales se centra en las sustancias que ejercen una acción farmacológica sobre el ser humano o los seres vivos en general, tales como: alimenticias, antisépticas, antitusivas, aromáticas, tranquilizantes, astringentes, emenagógas, emolientes, diuréticas, depurativas, vomitivas, expectorantes, reconstituyentes, tónicas, refrescantes, sudoríficas, narcóticas, laxantes, antilácteas, antirreumáticas, digestivas etc.

Las plantas contienen principios activos que pueden emplearse para modificar favorablemente los trastornos patológicos originados por las enfermedades, pueden ser sustancias simples (como alcaloides) o bien mezclas complejas (resinas, aceites esenciales, etc.). Otros componentes activos de las plantas son alcaloides, lípidos, gomas, mucílagos, principios amargos, taninos, aceites esenciales, resinas, bálsamos, oleorresinas, ácidos orgánicos, enzimas y vitaminas. En general, se emplean las semillas, frutos florales, hojas, troncos, raíces y las cortezas (*FHEUM, 2001*).

Las preparaciones más frecuentes, para extraer los principios activos de las plantas son:

**Infusión:** consiste en calentar agua y en el primer hervor se añade la parte de la planta necesaria, se aparta del fuego, se tapa y se deja reposar unos minutos. Suele prepararse con las partes jóvenes de la planta, como hojas, flores y semillas.

**Decocción:** proceso por el cual la planta se hierve en agua durante un periodo de tiempo determinado. Se usa este procedimiento con las partes más duras, como corteza, hojas coriáceas, raíces y tallos.

**Maceración:** consiste en dejar reposar las plantas en agua fría durante algunas horas. Sirve para extraer principios activos inestables frente al calor pero solubles en agua.

Tinturas y Extractos: es la maceración hecha en alcohol (etanol) y normalmente lleva una parte de la planta por cinco de alcohol, empleándose generalmente la planta seca.

Zumo: se trituran las plantas frescas o frutos y luego se tamiza el líquido.

Aceites medicinales: al igual que el alcohol, el aceite es otro de los disolventes más usados. De hecho hay ciertas plantas que transfieren mejor sus principios activos al aceite. Son los más utilizados para uso externo (friegas o masajes).

El extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarparrilla (*Smilax medica*) es utilizado por la Medicina Tradicional de manera empírica como depurativo de la sangre y en el tratamiento para la intoxicación por metales.

### **BARDANA (*Arctium lappa*).**



**Sinónimos:** Raíz de Bardana, lapa menor, lapa tormentosa, gran espinosa, *Arctium majus* Bernh.

**Descripción:** Planta bienal, robusta de hasta un metro de alto tiene el tallo grueso, erecto y muy ramificado. Las hojas son grandes, anchas, ramas, cordadas y están recubiertas de una densa pilosidad blanquecina. Las flores son globulares de color púrpura. Florece desde finales de verano hasta mediados de otoño. Los frutos están rodeados por brácteas en gancho.

**Hábitat:** Nativas de Europa y comunes ahora en todas las regiones de América del Norte. Se encuentra en prados, pastizales, márgenes de campo y caminos, terrenos ricos en nitrógeno.

**Partes utilizadas:** Toda la planta, especialmente la raíz y los frutos, también se utilizan las hojas y las semillas.

**Principios activos:** En la raíz, poliacetilenos, aminoácidos, inulina, ácidos grasos y ácidos fenolitos; en las hojas sesquiterpenos arctiol,  $\beta$ -eudesmol, fukinona, fukinolida y eremofileno; en los frutos, lignanos, incluyendo arctigenina, su glicósido arctina y matairresinol (*Wren, 1994*).

**Usos terapéuticos:** Muy eficaz para limpiar la sangre, depurativo de primer orden, hipoglucemiante, diurético, diaforético, orexigénico, sudorífico, antiséptico, reconocido por su propiedad bactericida. Es usado también en los cólicos hepáticos, enfermedades reumáticas y gota. Asimismo sus raíces han sido utilizadas como alimento (*Cebrian, 2002; Duke, 2002; Stuart, 1981; Sabatés, 1995*).

**Toxicidad:** Puede irritar la piel, además de que en algunas personas puede causar dermatitis.

**ZARZAPARRILLA (*Smilax medica*).**

**Sinónimos:** *S. aristochiaelia*, *S. ornata* Hool, *S. aspera* L.

**Descripción:** Planta enredadera, con un rizoma corto del que salen multitud de raíces, los tallos espinosos blanquecinos subterráneos de color verde amarillento. Las hojas esparcidas, de consistencia dura y lustrosa, de forma acorazonada, con dos zarcillos en su base. Sus flores son amarillas verdosas. Frutos esféricos del tamaño de un chícharo, de color rojo o negro.

**Hábitat:** Son originarias de las áreas tropicales de América y las Antillas.

**Partes utilizadas:** Se utilizan de preferencia las raíces o rizomas.

**Principios activos:** Ácido sasárpico, saponinas basadas en las agliconas, sarsapogenina y esmilagenina, la principal de ellas es la parilina con esmilasaponina y sarsaparrillosida, fitosteroles, taninos, sales minerales,  $\beta$ -sitosterol, estigmasterol y sus glucósidos.

**Usos terapéuticos:** Es estimulante, sudorífica, depurativa, diurética, útil para disminuir el exceso de colesterol en la sangre. Indicada en el artrismo, reuma, gota, ácido úrico, cálculos renales, nefritis crónica, afecciones de la piel, activa el metabolismo, depura la sangre y favorece la digestión (*Pérez, 2005*).

**Toxicidad:** Puede emplearse por tiempo prolongado, no causa alteraciones (*Cabrera, 1994; Cebrian, 2002; Manfred, 1991; Stuart, 1981; Wren, 1994*).

## 5. ESPECTROSCOPIA DE ABSORCIÓN ATÓMICA.

### 5.1. GENERALIDADES.

La espectroscopia de absorción atómica se basa en medir la absorción de radiación electromagnética por átomos metálicos neutros en estado gaseoso. La absorción de radiación es proporcional a la concentración del metal presente en la muestra (*Skoog, 2001*). Se pueden determinar 65 elementos. La técnica es altamente específica, sensitiva y casi libre de interferencias debido a que las energías de transición (líneas de resonancia a diferentes longitudes de onda) son características de cada elemento (*Castillo, 1994; Velásquez, 2003*).

### 5.2. FUNDAMENTO.

El átomo de cualquier elemento está formado por un núcleo rodeado por electrones distribuidos de acuerdo a su configuración electrónica, la energía mas baja corresponde a la configuración electrónica mas estable, en la cual los electrones están en los orbitales que les corresponde y se conoce como “estado basal”, cuando el átomo absorbe energía un electrón de algún orbital puede ser promovido a un orbital más alejado del núcleo y pasar al “estado excitado”, este estado es de alta energía, es inestable y el electrón retorna espontáneamente a su orbital original o estado basal emitiendo energía (*Castillo, 1994*). Cuando se cuantifica la energía absorbida en esta transición se habla de absorción atómica, cuando se cuantifica la energía emitida se habla de emisión atómica.

Cuando se nebuliza la disolución de un catión metálico dentro de una flama por el proceso conocido como atomización, los cationes metálicos en la flama llegan a este estado de átomos libres y neutros en estado gaseoso, en este estado se lleva a cabo la absorción o emisión atómica (*Velásquez, 2003*).

### **5.3. INSTRUMENTACIÓN.**

Un espectrofotómetro de absorción atómica comprende una fuente de radiación, la más utilizada es la lámpara de cátodo hueco. Estas lámparas son tubos de vidrio rellenas de gas inerte (Argón o Neón), cuando se aplica corriente eléctrica, la diferencia de potencial origina que el gas de relleno se ionice formando iones positivos, los cuales chocan contra el cátodo desalojando un átomo del metal del cual esta fabricado, el átomo desalojado absorbe energía, pasa al estado excitado y al retornar al estado basal emite el espectro típico de emisión del elemento del que esta fabricado el cátodo. Para cada elemento existe una lámpara específica.

El nebulizador-quemador de flujo laminar tiene la función de transformar la solución en una nebulización lo más fina posible. Este procedimiento permite trabajar de manera continua.

El quemador tiene forma alargada (5 cm para la mezcla acetileno/óxido nitroso y 10 cm para la mezcla aire/acetileno). La celda más empleada esta constituida por una llama que se obtiene por combustión de la mezcla de un gas combustible (acetileno) y un gas comburente (óxido nitroso o aire). Una mezcla mas rica en combustible da una llama reductora, una mezcla más rica en comburente da una llama oxidante (*Cohen, 1998*).

La mezcla de gases alcanza las siguientes temperaturas:

Aire-acetileno con una temperatura de 2300° C.

Oxido nitroso-Acetileno con una temperatura de 2800° C.

El monocromador es un dispositivo que aísla una región restringida del espectro para la medida. En muchos métodos espectroscópicos, es necesario

o deseable poder variar de forma continua y en un amplio intervalo la longitud de onda de la radiación. Este proceso se denomina barrido de un espectro. Los monocromadores se diseñan para realizar barridos espectrales.

El detector ideal debe tener una elevada sensibilidad, una elevada relación señal/ruido y una respuesta constante en un intervalo considerable de longitudes de onda. Además, debe tener un tiempo de respuesta rápido y una señal de salida igual a cero en ausencia de iluminación. Por último, la señal eléctrica producida por el transductor debería ser directamente proporcional a la potencia radiante (*Skoog, 2001*).

La introducción de la muestra hasta la llama, se inicia cuando la solución que contiene el elemento a cuantificar es aspirada por medio de un capilar hacia el nebulizador, en donde es reducida a una fina niebla mezclada con los gases oxidantes y combustibles que llegan a la llama. Dentro de la llama se lleva a cabo el evento de transformar al elemento a cuantificar en átomos libres y neutros y efectuar el proceso de absorción atómica (*Castillo, 1994*).

El análisis cuantitativo por absorción atómica se apega a la ley de Lambert y Beer que implica la relación directa entre la cantidad de energía absorbida y el número de especies absorbentes. La energía absorbida tiene asociada una longitud de onda característica para cada elemento (*Velásquez, 2003*).

La ecuación que describe la ley de Lambert y Beer es:

$$A = a b c$$

Donde:

**A** = absorbancia de la disolución, es una magnitud adimensional.

**a** = constante llamada coeficiente de absortividad molar (se expresa en  $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$ ), su valor depende de la especie absorbente, de la longitud de onda y del disolvente considerado.

**c** = concentración molar de la sustancia absorbente.

**b** = longitud de la celda que contiene la sustancia absorbente.

#### 5.4. MÉTODO EXTRACCIÓN-QUELACIÓN.

Es un método común en Absorción Atómica para la cuantificación de elementos traza, su principal ventaja es que es específico y cuando se emplea disolvente orgánico se aumenta la eficiencia de la nebulización y como consecuencia la eficiencia de las determinaciones, la sensibilidad analítica se aumenta de 2 a 3 veces comparando contra un medio acuoso. La extracción es rápida y se logran factores de concentración de 20 a 50X, varios elementos se pueden extraer juntos eliminando la matriz.

La extracción con disolvente orgánico es un método de separación basado en la distribución de solutos entre dos disolventes líquidos inmiscibles. La cantidad de soluto encontrada en cada fase dependerá de su solubilidad en cada disolvente y del volumen de cada fase. Para su aplicación más simple se requiere un embudo de separación y los disolventes adecuados.

Los métodos de separación y concentración basados en la formación de quelatos orgánicos y su extracción con disolvente orgánico para concentrar los iones metálicos traza presentes en agua, fluidos biológicos y muestras ambientales para un posterior análisis por Absorción Atómica con llama han resultado de gran versatilidad y aplicación. Dentro de los agentes quelantes más comunes empleados en absorción atómica se tienen los siguientes:

- Difeniltiocarbazona (Ditizona).
- 8-Quinolínol (oxina) 8-Hidroxiquinoline (oxina).
- Pirrolidin ditiocarbamato de Amonio (APDC).
- Dietilditiocarbamato de Dietil Amonio (DDDC).
- Dietilditiocarbamato de Sodio (DDC).

Los disolventes orgánicos más apropiados en Absorción Atómica son ésteres alifáticos, cetonas y alcanos de C-10, el más usado para la extracción es Metil isobutil cetona (MIBK) (*working groups, 1985; Castillo, 1994*).

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El plomo es nocivo para los seres vivos, es un metal que se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente, ya sea en yacimientos naturales o por su amplio uso en la industria (*Calderón, 1994*). En el hombre interfiere con el metabolismo y función celular (*Jiménez, 1993*); produciendo efectos dañinos sobre los sistemas: hematopoyético, hepático, renal, reproductivo, gastrointestinal y lo que es más importante, repercute en los organismos en crecimiento, debido a su efecto en el Sistema Nervioso Central.

Los niveles de contaminación en la Ciudad de México son elevados debido a la alta densidad demográfica, industrial y vehicular. Estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), revelaron niveles de plomo promedio en sangre por arriba de 20 µg/dL, siendo el límite permisible de acuerdo a la NOM 199-SSA1-2000 de 10 µg/dL en niños menores de 15 años y mujeres embarazadas y en adultos no ocupacionalmente expuestos de 25 µg/dL (*NOM-199-SSA1-2000; Cantú, 2001*). Se estima que el tiempo necesario para que una persona expuesta a bajas dosis elimine completamente el plomo de sus tejidos, es de 20 años a partir de que cesa la exposición (*Calderón, 1994*).

En la actualidad existen tratamientos basados en el empleo de agentes quelantes como: Dimercaprol, Penicilamina-D, Succimer y CaNa<sub>2</sub>EDTA que aceleran la excreción urinaria del plomo; pero al mismo tiempo la excreción de metales esenciales como calcio, magnesio y zinc principalmente. Este trabajo tiene como finalidad evaluar el extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) para favorecer la movilización de plomo en los tejidos blanco, sin afectar la excreción de calcio, magnesio, zinc y cobre además de disminuir los niveles de plomo en sangre, ya que en la medicina alternativa se emplean como depurativos de la sangre.

### III. OBJETIVOS.

#### Objetivo General:

- Evaluar el efecto del extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) en la movilización de plomo en ratas wistar macho, empleando Espectroscopia de Absorción Atómica para su cuantificación.

#### Objetivos Específicos:

- Evaluar el nivel de concentración de plomo, calcio, zinc, magnesio y cobre en los órganos blanco como: cerebro, hígado, riñón, bazo y hueso, al grupo control, al grupo intoxicado con acetato de plomo y al grupo intoxicado más el tratamiento con extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*).
- Evaluar el nivel de concentración de plomo en sangre a cada uno de los grupos en estudio.
- Evaluar el nivel de concentración de calcio, hierro, zinc, magnesio y cobre en suero a los tres grupos en estudio.

#### **IV. HIPÓTESIS.**

Al administrar el extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) a ratas Wistar macho intoxicadas con plomo, tendrá el efecto de disminuir los niveles de concentración de plomo en sangre y en órganos blanco (cerebro, hígado, riñón, bazo y hueso), sin provocar excreción de los elementos esenciales como: calcio, hierro, zinc, magnesio y cobre.

## V. DISEÑO EXPERIMENTAL.

### Tipo de estudio

- Experimental
- Prospectivo
- Longitudinal
- Comparativo

### Población

- Ratas Wistar macho

### Criterios de Inclusión

- Ratas Wistar macho
- Edad 2 meses
- Peso  $200 \pm 20$ g

### Criterios de Exclusión

- Ratas que presenten malformaciones físicas

### Criterios de Eliminación

- Muerte del animal
- Presente alguna reacción al acetato de plomo

### Variables

- Concentración de acetato de plomo

---

## VI. MATERIAL Y EQUIPO.

### Vegetal

- 150 g de Bardana (*Arctium lappa*)
- 150 g de Zarzaparrilla (*Smilax medica*)

### Biológico

- Ratas Wistar macho de 2 meses de edad de  $200 \pm 20$  g de peso.

### Material de laboratorio

- Frasco ámbar de 2000 mL
- Probeta graduada de 20 y 500 mL Pyrex
- Guantes de látex
- Estuche de disección
- Portaobjetos limpios
- Gradilla
- Tubos de ensayo de 10 mL Pyrex
- Algodón
- Espátula
- Parrilla de calentamiento
- Soporte universal
- Anillo metálico
- Embudo de talle corto Pyrex
- Vasos de precipitados de 10, 50 y 100 mL Pyrex
- Pizeta
- Pipetas Pasteur
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 5 y 10 mL Pyrex
- Perilla
- Matraz aforado de 10, 25, 100 y 250 mL Pyrex
- Frascos de Polipropileno de capacidad de 50 mL

**Reactivos**

- Etanol al 96 por ciento J. T. Baker
- Acetato de plomo J. T. Baker
- Éter etílico Merck
- Heparina 320 U/mL Pisa
- Acido nítrico concentrado J. T. Baker
- Agua desionizada
- Solución de referencia de plomo ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) Fluka
- Solución de referencia de calcio ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) Fluka
- Solución de referencia de magnesio ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) Fluka
- Solución de referencia de zinc ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) Fluka
- Solución de referencia de cobre ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) Fluka
- Solución de referencia de hierro ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) Fluka
- Pirrolidin ditiocarbamato de amonio (APDC) Aldrich
- Metil isobutil cetona (MIBK) J. T. Baker
- Triton X-100 Hycel de México
- Oxido de lantano Merck
- Acetileno Aga
- Aire Aga

**Soluciones.**

- Etanol al 80 por ciento
- Acido nítrico al 5 por ciento
- Pirrolidin ditiocarbamato de amonio (APDC) al 5 por ciento
- Metil isobutil cetona (MIBK) saturada con agua destilada
- Triton X-100 al 10 por ciento
- Oxido de lantano 0,1 por ciento

**Equipo e Instrumentos.**

- Balanza analítica. AINSWORTH. MODEL 100A.
- Balanza granataría. OHAUS.
- Centrifuga. BECKMAN. MODEL TJ-6.
- Espectrofotómetro de Absorción Atómica. VARIAN AA-1475.
- Lámparas de cátodo hueco específica para cada elemento.

## VII. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

### Preparación del extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*).

Se pesaron 150 g de raíz de cada una de las plantas secas y se colocaron juntas en un frasco ámbar de 2 L, se agregó un litro de etanol al 80 por ciento cerrándolo perfectamente, dejándolo reposar durante 20 días. Transcurrido dicho tiempo, se filtró y conservó en un frasco ámbar de 2 L (FHEUM; 2001).

### Evaluación de extracto etanólico.

El experimento se realizó con 12 ratas Wistar machos, con un peso aproximado de  $200 \pm 20$ g, divididos en tres grupos con 4 ejemplares cada uno, permaneciendo en el bioterio de la FES Zaragoza campus II, en jaulas limpias de acero bajo condiciones controladas de aire acondicionado y luz, alimentadas con una dieta normal y agua *ad libitum* durante todo el experimento. Los animales fueron tratados de la siguiente manera:

No de grupo	Tratamiento
1	-Grupo control al cual se le administró dieta normal.
2	-Grupo intoxicado con acetato de plomo, vía oral con una concentración de 30 mg/Kg/día durante un periodo de 14 días, posteriormente se disminuyó la concentración a 15 mg/Kg/día durante 14 días más.
3	-Grupo intoxicado de igual manera que el grupo 2, y de manera simultanea fue administrado al día 15 el extracto etanólico de Bardana ( <i>Arctium lappa</i> ) y Zarzaparrilla ( <i>Smilax medica</i> ) durante los 14 días restantes. (Por cada 100 mL de acetato de plomo, 5 mL de extracto etanólico).

Al finalizar el tratamiento los animales fueron anestesiados en una cámara saturada con éter dietílico, después mediante la técnica de corte plexo-axilar (anexo 1) se tomaron las muestras de sangre, colectando aproximadamente 5 mL en un tubo de ensaye con heparina para la determinación de plomo en sangre total; y 5 mL sin heparina para la determinación de calcio, magnesio, hierro, cobre y zinc en suero. Finalmente los animales se sacrificaron por decapitación y se procedió a la disección de los órganos tales como: cerebro, hígado, riñón, bazo y hueso.

### **Determinación de plomo, calcio, zinc, magnesio y cobre en tejidos.**

Se realizó la disección de los animales bajo estudio, extrayendo aproximadamente 200 mg de cada uno de los siguientes órganos: cerebro (lóbulo izquierdo), riñón (izquierdo), hígado, bazo y hueso (fémur izquierdo), se colocaron en tubos de ensaye y se les adiciono 2 mL de ácido nítrico concentrado, se calentaron suavemente, teniendo cuidado de no llegar al punto de ebullición, una vez terminada la digestión se paso la solución cuidadosamente a un matraz aforado de 25 mL, llevando al volumen con agua desionizada, se agitó y filtró (*Flora, 2003*).

Las muestras filtradas se almacenaron a 4° C en frascos de polipropileno de capacidad de 50 mL. En esta muestra se determinó el nivel de concentración de plomo, calcio, zinc, magnesio y cobre por espectroscopia de absorción atómica con llama, empleando los gases aire como oxidante y acetileno como combustible, la introducción de la muestra en la llama fue a través del sistema nebulizador-quemador flujo laminar.

Elemento	Plomo	Calcio	Hierro	Zinc	Magnesio	Cobre
Longitud de onda. (nm)	217	422.7	248.3	213.9	285.2	324.8

---

**Determinación de plomo en sangre total por Quelación-Extracción.**

La determinación de plomo se realiza en sangre completa debido a que el 99 por ciento del plomo en sangre está asociado a eritrocitos, esta medición refleja el contenido de plomo de un solo compartimiento, debido a que la concentración de plomo está en el rango de los  $\mu\text{g}$  y la matriz en la que se encuentra es compleja es necesario extraerlo realizando el método de quelación-extracción (APDC/MIBK) adicionando un tensoactivo (Triton X-100 al 10 por ciento), el plomo liberado desde los eritrocitos es quelado con pirrolidin ditiocarbamato de amonio (APDC) al 10 por ciento y finalmente este quelato orgánico con plomo se extrae con metil isobutil cetona (MIBK) (*Castillo, 1994*).

En tubos cónicos con tapón esmerilado se colocó 1 mL de sangre, se adicionó 0.5 mL de Triton X-100 al 10 por ciento, se agitó durante 1 minuto, después se adicionó 1 mL de pirrolidin ditiocarbamato de amonio (APDC) al 10 por ciento, se agitó durante 1 minuto, posteriormente se le adicionó 3 mL de metil isobutil cetona (MIBK), se agitó el tubo durante 1 minuto, se centrifugó a 3500 rpm durante 5 minutos y se separó la fase orgánica a tubos de ensaye de vidrio (*working groups, 1985*).

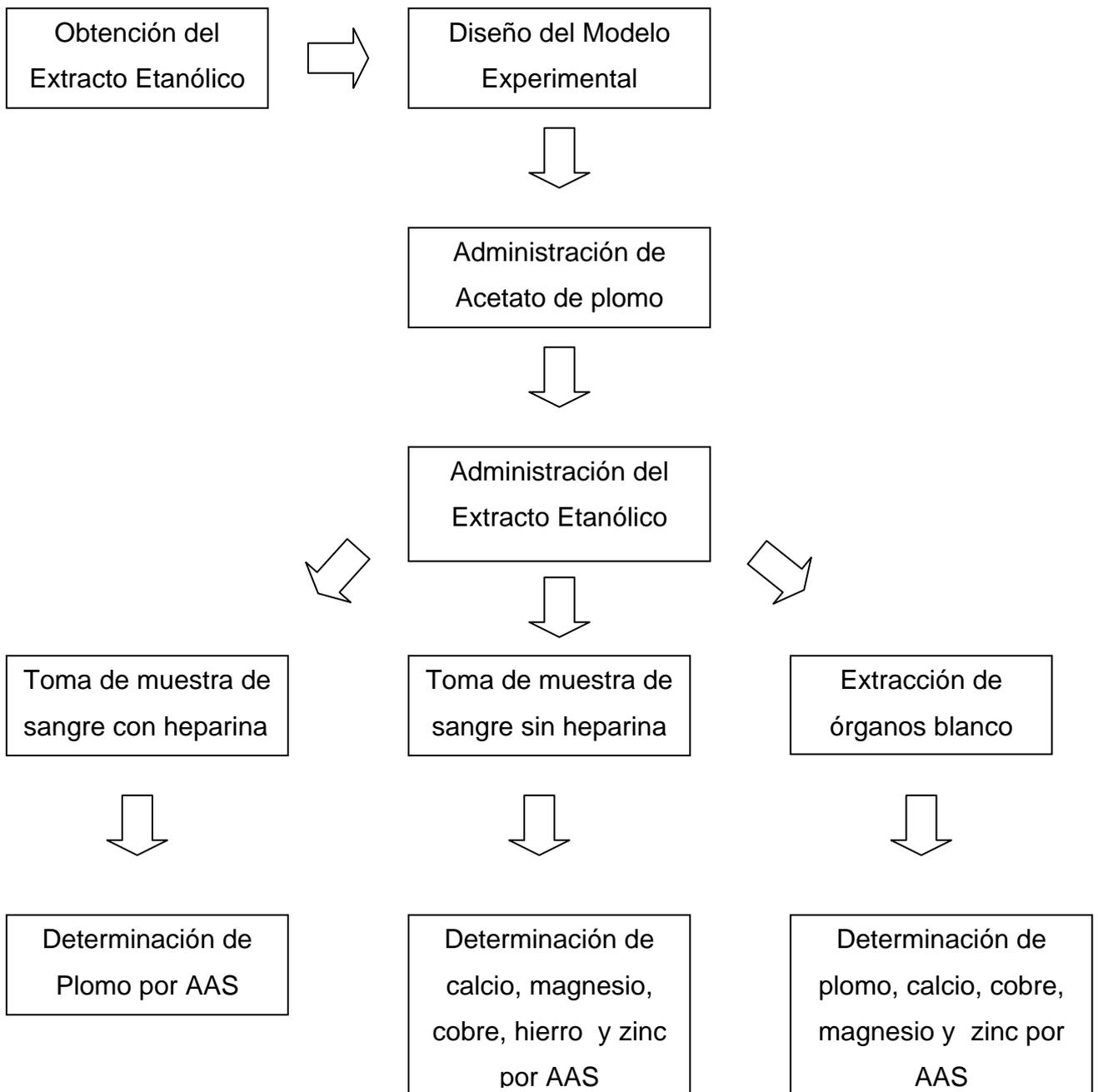
Las soluciones obtenidas con disolvente orgánico se sometieron al análisis por espectroscopia de absorción atómica con llama. La curva de referencia de concentración conocida y el blanco de reactivos se sometieron al mismo procedimiento.

**Determinación de calcio, hierro, magnesio, cobre y zinc en suero.**

La determinación de estos elementos se realiza en suero debido a que se encuentran fuera de las células sanguíneas, además de evitar la interferencia con algunas proteínas. Para calcio y magnesio se colectó en tubos de ensaye 5 mL de sangre sin heparina, se centrifugo a 3000 rpm durante cinco minutos, y se separó el suero. En un matraz aforado de 25 mL se colocaron 0.5 mL de suero y se llevó al aforo con solución de óxido de lantano al 0.1 por ciento, y se procedió al análisis por espectroscopia de absorción atómica.

Para la determinación de cobre, hierro y zinc se colectaron 5 mL de sangre en tubos de ensaye, se centrifugó a 3000 rpm durante cinco minutos, y se separó el suero. Se preparó una dilución 1:5 en agua desionizada y se procedió al análisis por espectroscopia de absorción atómica.

### VIII. DIAGRAMA DE FLUJO.



## IX. RESULTADOS.

En la tabla 3 se muestra la concentración de plomo en órganos blanco como consecuencia de la intoxicación por este metal y los resultados obtenidos al administrar el tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*). Los datos fueron comparados con un grupo control.

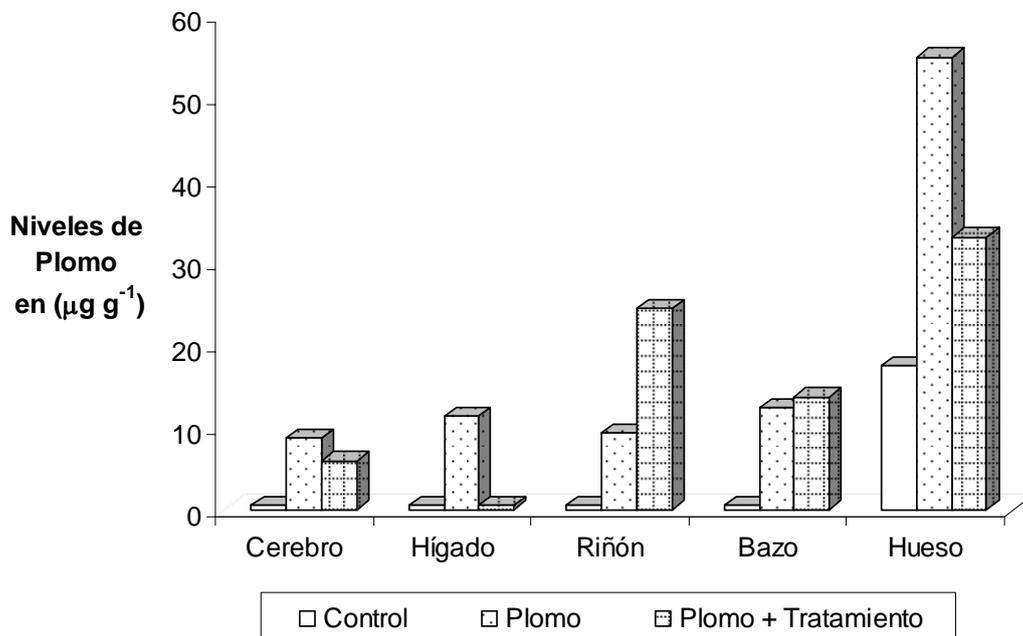
Tabla 3. Niveles de plomo ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) en órganos blanco.

Órgano Blanco	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
Cerebro	ND	$8.65 \pm 1.37$	$5.92 \pm 2.96$
Hígado	ND	$11.41 \pm 2.01$	ND
Riñón	ND	$9.35 \pm 1.33$	$24.35 \pm 8.65$
Bazo	ND	$12.4 \pm 2.44$	$13.7 \pm 2.81$
Hueso	$17.48 \pm 3.91$	$54.85 \pm 0.85$	$33.09 \pm 5.53$

ND: No Detectable. Los valores fueron determinados por absorción atómica con llama, después de administrar a ratas Wistar macho en sus bebederos 30mg/kg/día durante 4 semanas (ver "desarrollo experimental").

El efecto de la administración del tratamiento alternativo en la intoxicación con plomo en los diferentes tejidos, el cual reduce la concentración de plomo en cerebro, hígado y hueso, mientras que en riñón y bazo presenta un aumento en la concentración con un nivel de significancia de 0.05 por ciento, como se observa en el gráfico 1.

Gráfico 1. Niveles de plomo para los distintos órganos.



La tabla 4 indica el efecto de una intoxicación con plomo en los niveles de calcio, así como la administración del tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarparrilla (*Smilax medica*) en órganos de rata Wistar macho.

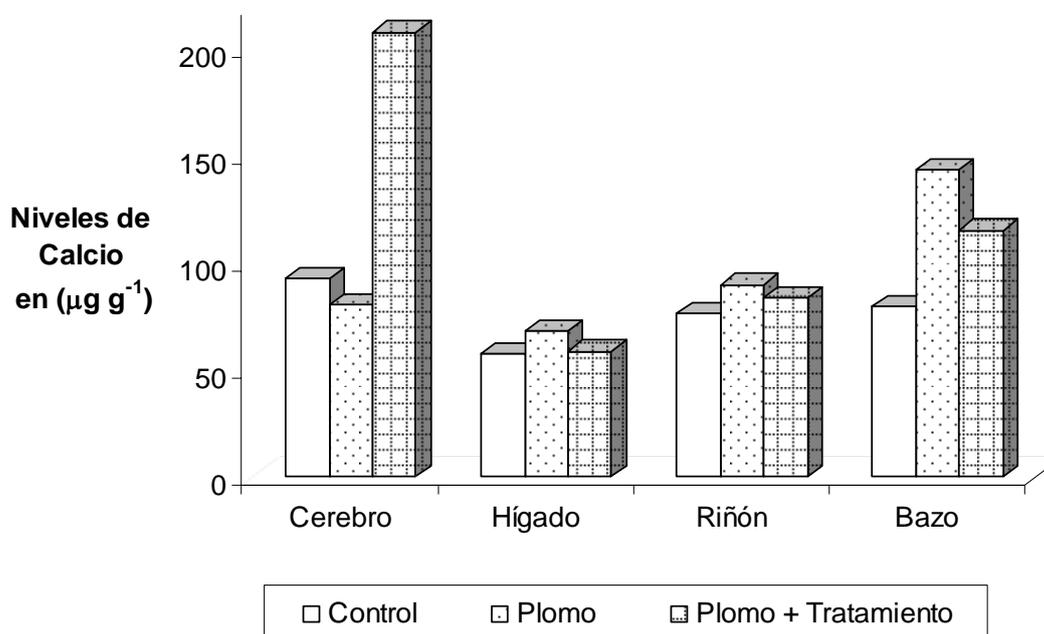
Tabla 4. Niveles de calcio ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) en órganos blanco.

Órgano Blanco	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
Cerebro	92.97 $\pm$ 6.52	80.48 $\pm$ 6.78	208.03 $\pm$ 4.75
Hígado	57.66 $\pm$ 2.69	68.11 $\pm$ 4.85	58.81 $\pm$ 3.80
Riñón	76.29 $\pm$ 4.42	90.00 $\pm$ 6.91	83.77 $\pm$ 7.55
Bazo	79.73 $\pm$ 5.99	143.44 $\pm$ 6.67	115.28 $\pm$ 11.14
Hueso $\text{mg g}^{-1}$	48.87 $\pm$ 10.21	140.48 $\pm$ 14.17	53.39 $\pm$ 11.23

Los valores fueron determinados por absorción atómica con llama, después de administrar a ratas Wistar macho en sus bebederos 30mg/kg/día durante 4 semanas (ver "desarrollo experimental").

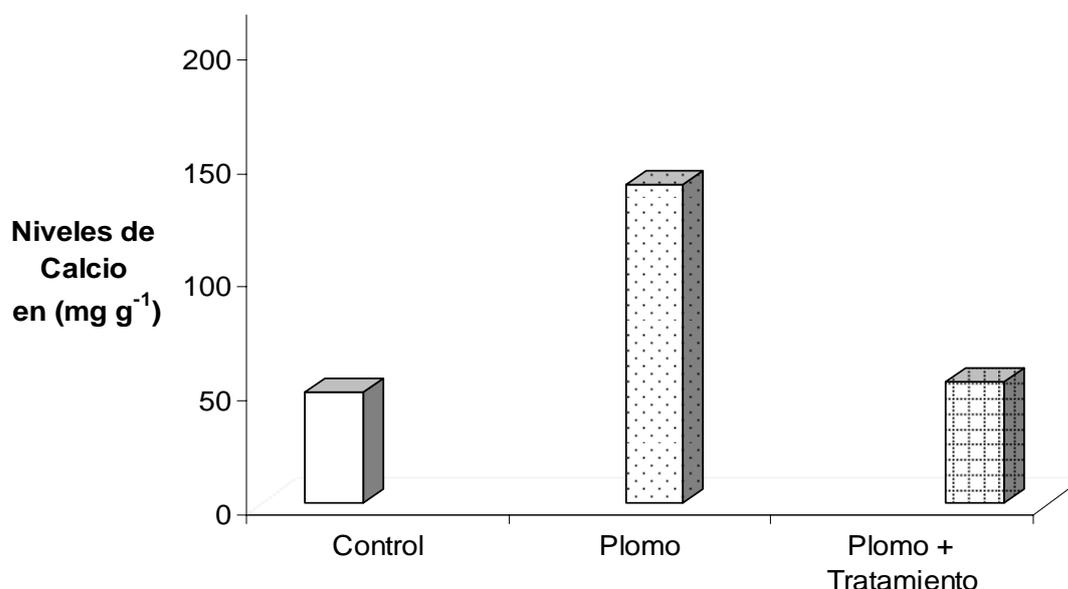
Los niveles de calcio ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ), se muestran en el gráfico 2, como consecuencia de la intoxicación con plomo aumentando en hígado, riñón y bazo, existe una disminución en cerebro, al administrar el tratamiento alternativo la concentración de calcio disminuye en hígado, riñón y bazo, mientras que en cerebro aumenta significativamente (nivel de significancia de 0.05 por ciento).

Gráfico 2. Niveles de calcio para los distintos órganos.



Se muestra en el gráfico 3 el aumento en los niveles de calcio ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) en hueso en una intoxicación con plomo, el efecto del tratamiento alternativo favorece que la concentración de calcio regrese a su nivel basal con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 3. Niveles de calcio obtenidos en hueso.



Los niveles de concentración de zinc en una intoxicación con plomo se indican en la tabla 5 y el efecto del tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) en algunos órganos blanco.

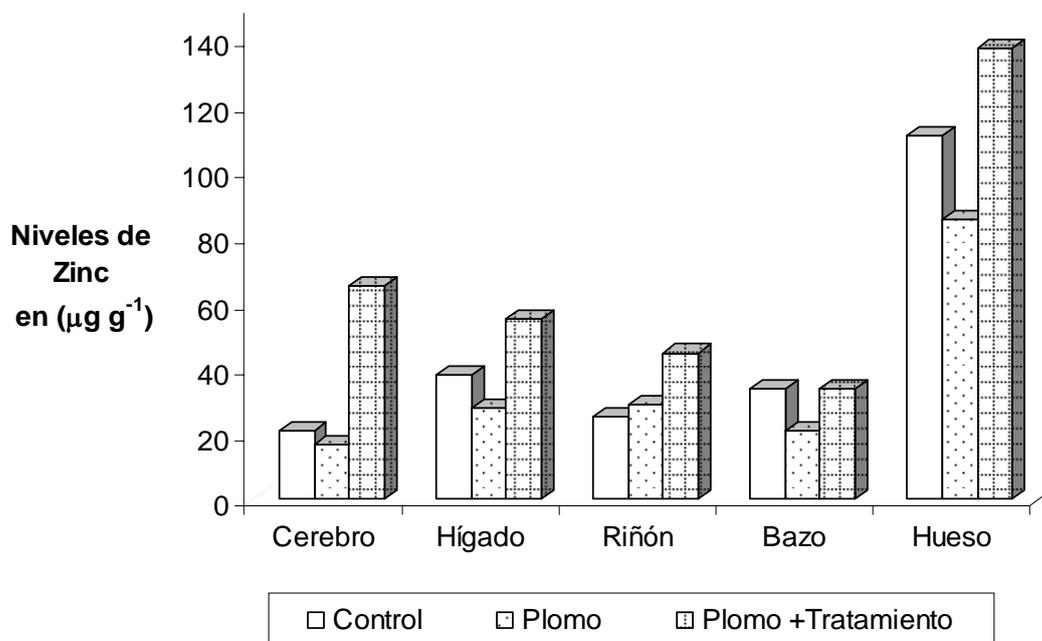
Tabla 5. Niveles de zinc ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) en órganos blanco.

Órgano Blanco	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
Cerebro	20.97 ± 1.26	16.95 ± 3.24	65.20 ± 8.61
Hígado	38.21 ± 7.62	27.90 ± 7.45	55.23 ± 9.16
Riñón	25.38 ± 7.29	29.20 ± 13.10	44.64 ± 9.85
Bazo	33.57 ± 5.25	21.05 ± 7.85	33.75 ± 3.35
Hueso	110.87 ± 8.84	85.48 ± 12.93	137.70 ± 6.57

Los valores fueron determinados por absorción atómica con llama, después de administrar a ratas Wistar macho en sus bebederos 30mg/kg/día durante 4 semanas (ver "desarrollo experimental").

Se muestran los niveles de zinc como resultado de la intoxicación con plomo y el efecto del tratamiento alternativo en los diferentes órganos, observando en el gráfico 4, un aumento en la concentración de zinc después de la administración del tratamiento con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 4. Niveles de zinc para los distintos órganos.



El efecto de la intoxicación con plomo sobre los niveles de magnesio en órganos de rata Wistar se observan en la tabla 6, así como el efecto de la administración del tratamiento alternativo.

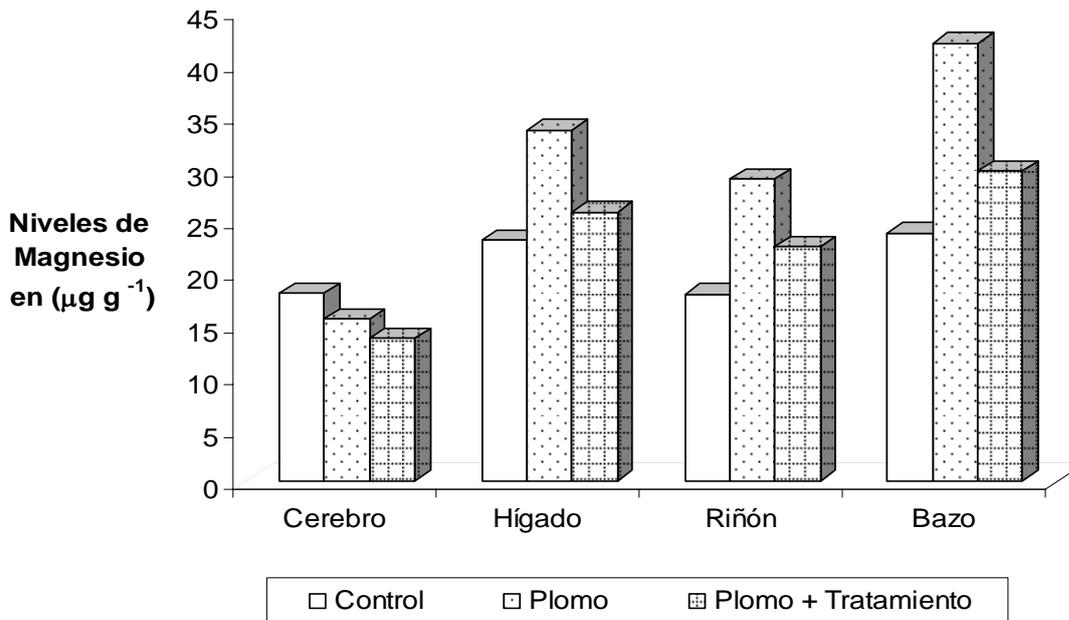
Tabla 6. Niveles de magnesio ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) en órganos blanco.

Órgano Blanco	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
Cerebro	$18.00 \pm 1.79$	$15.52 \pm 3.31$	$13.72 \pm 0.53$
Hígado	$23.09 \pm 2.64$	$33.67 \pm 6.94$	$25.84 \pm 1.79$
Riñón	$17.93 \pm 4.53$	$28.97 \pm 12.94$	$22.48 \pm 1.72$
Bazo	$23.81 \pm 2.22$	$42.05 \pm 24.42$	$29.74 \pm 2.45$
Hueso $\text{mg g}^{-1}$	$0.94 \pm 0.15$	$1.16 \pm 0.38$	$0.83 \pm 0.30$

Los valores fueron determinados por absorción atómica con llama, después de administrar a ratas Wistar macho en sus bebederos 30mg/kg/día durante 4 semanas (ver "desarrollo experimental").

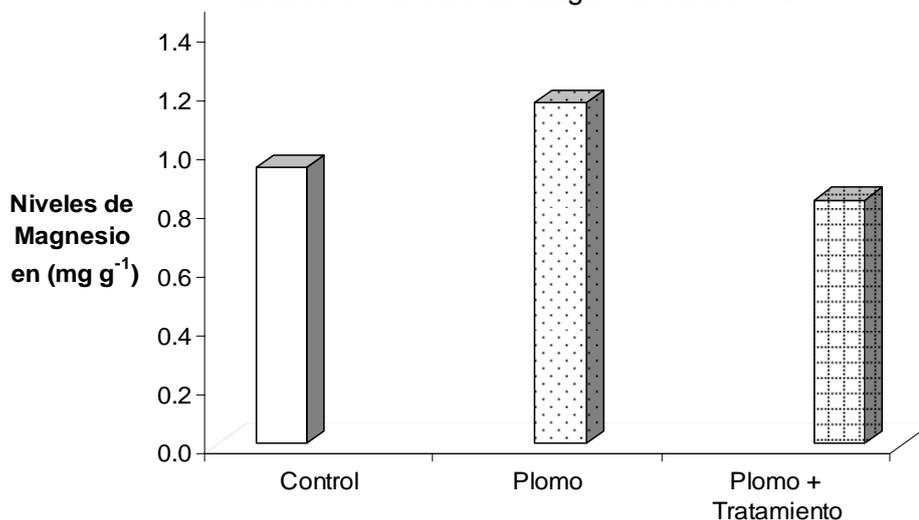
El aumento en los niveles de concentración de magnesio ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) durante la intoxicación con plomo en los órganos hígado riñón y bazo se muestran en el gráfico 5, mientras que al administrar el tratamiento alternativo la concentración de magnesio tiende a regresar a su nivel normal con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 5. Niveles de magnesio para los distintos órganos.



El aumento en los niveles de concentración de magnesio en hueso ( $\text{mg g}^{-1}$ ) se muestra como consecuencia de la intoxicación con plomo. El efecto del tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) favorece que la concentración de magnesio llegue a su nivel normal con un nivel de significancia de 0.05 por ciento, gráfico 6.

Gráfico 6. Niveles de magnesio en hueso.



En la tabla 7 se muestran los niveles de concentración de cobre en órganos blanco como consecuencia de la intoxicación con plomo y el efecto del tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*).

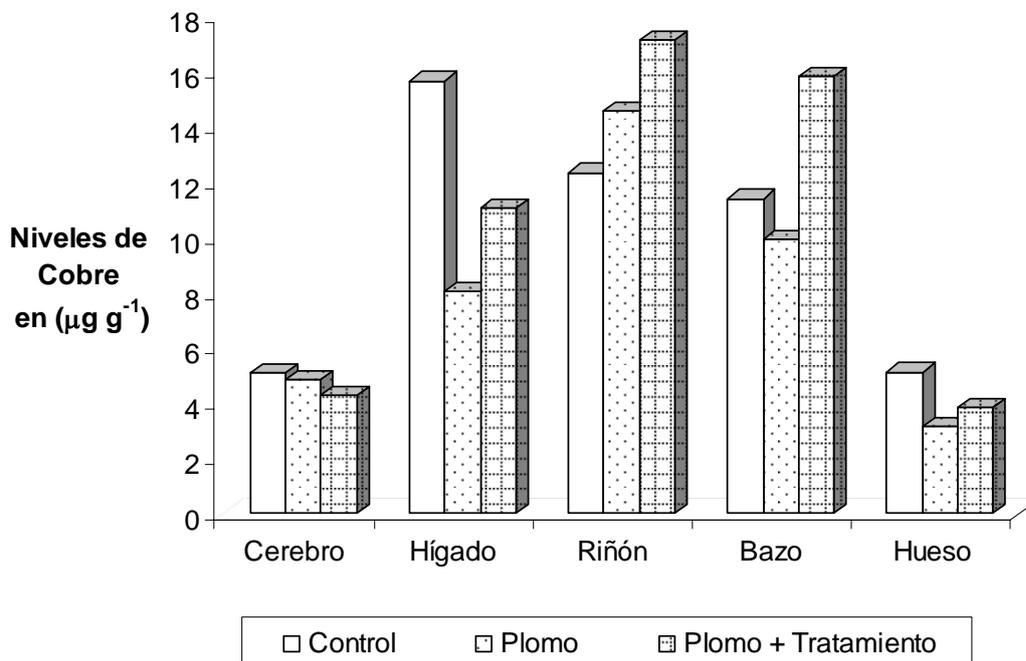
Tabla 7. Niveles de cobre ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) en órganos blanco.

Órgano Blanco	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
Cerebro	$5.08 \pm 1.77$	$4.84 \pm 1.13$	$4.27 \pm 4.27$
Hígado	$15.65 \pm 1.42$	$8.04 \pm 0.98$	$11.03 \pm 4.52$
Riñón	$12.33 \pm 1.22$	$14.55 \pm 6.42$	$17.13 \pm 3.24$
Bazo	$11.38 \pm 0.89$	$9.91 \pm 3.70$	$15.80 \pm 2.41$
Hueso	$5.11 \pm 1.16$	$3.14 \pm 1.39$	$3.85 \pm 1.30$

Los valores fueron determinados por absorción atómica con llama, después de administrar a ratas Wistar macho en sus bebederos  $30\text{mg/kg/día}$  durante 4 semanas (ver "desarrollo experimental").

La concentración de cobre posteriores a la intoxicación con plomo y el efecto del tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*), se muestra en el gráfico 7 observando que no existe recuperación en la concentración de cobre a sus valores normales en cerebro, hígado y hueso después de la administración del tratamiento con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 7. Niveles de cobre para los distintos órganos.



Se presentan los niveles de concentración de plomo en sangre en la tabla 8, después de la intoxicación por este metal y el efecto del tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*).

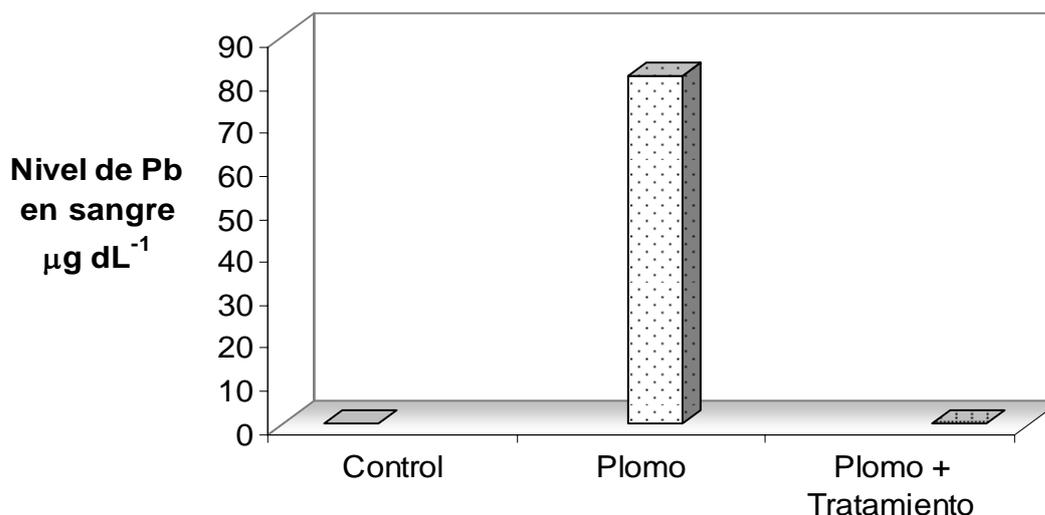
Tabla 8. Niveles de concentración de plomo en sangre de rata en  $\mu\text{g dL}^{-1}$ .

Plomo	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de Plomo	Grupo intoxicado con acetato de Plomo + Tratamiento
media ( $\mu\text{g dL}^{-1}$ )	ND	81.03	ND

ND: No Detectable

En el gráfico 8 se observa la disminución de la concentración de plomo en sangre después de la administración del tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*), llegando a los valores normales, siendo estadísticamente significativo con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 8. Niveles de concentración de plomo en sangre.



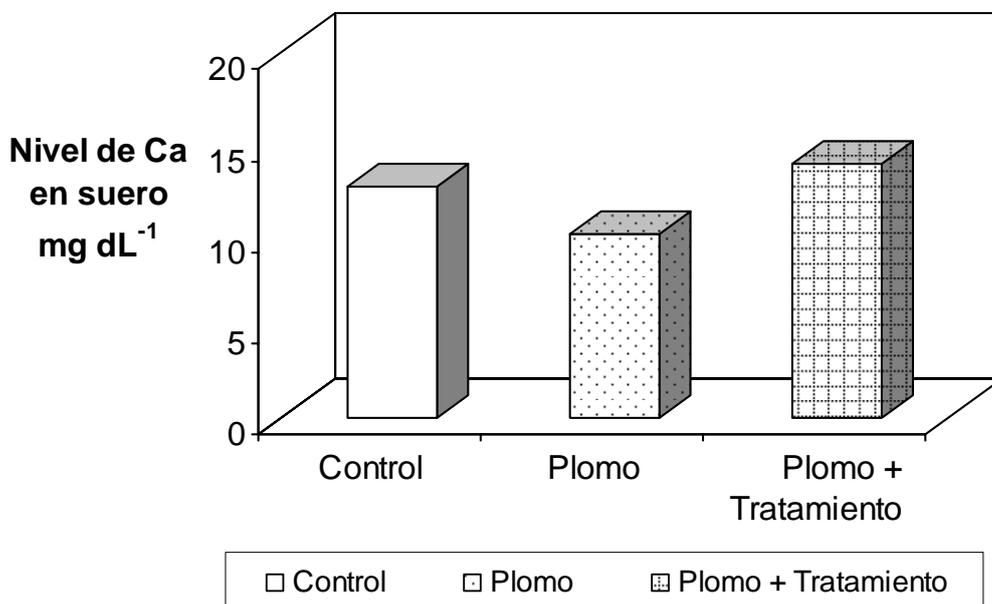
La tabla 9 presenta los valores obtenidos para la concentración de calcio en suero como consecuencia de una intoxicación con plomo y el efecto al aplicar el tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*).

Tabla 9. Niveles de calcio ( $\text{mg dL}^{-1}$ ) en suero.

Calcio	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
media ( $\text{mg dL}^{-1}$ )	$12.69 \pm 0.32$	$10.01 \pm 0.51$	$13.90 \pm 0.38$

La disminución de los niveles de concentración de calcio en suero se muestran en el gráfico 9, como resultado de la intoxicación con plomo, al administrar el tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) presentan la tendencia a recuperar los valores normales con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 9. Niveles de calcio obtenidos en suero.



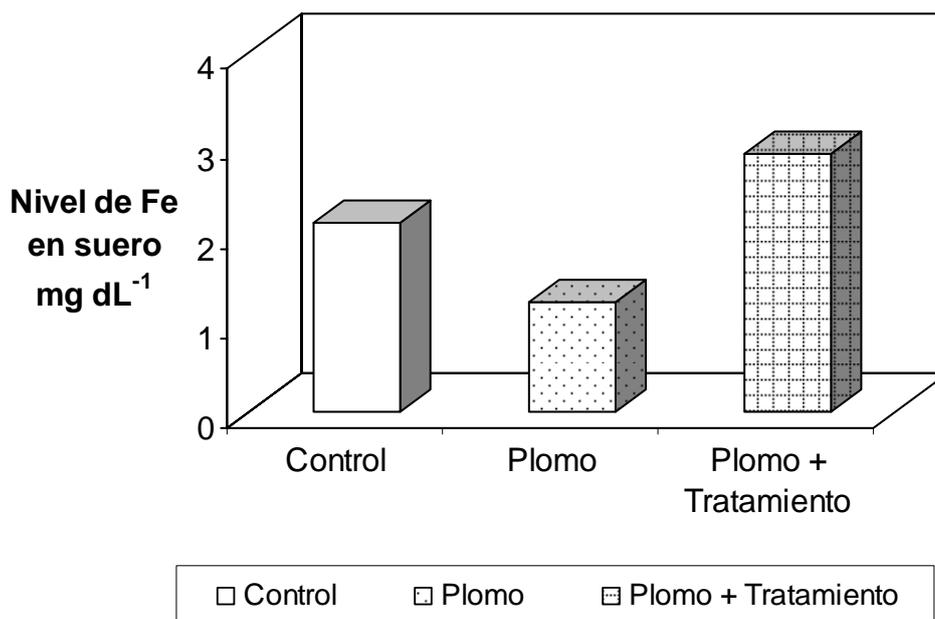
La tabla 10 indica los valores de la concentración de hierro en suero como consecuencia de la intoxicación con plomo, la administración del tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) favorece que los valores de concentración de hierro tomen sus valores normales.

Tabla 10. Niveles de hierro en suero ( $\text{mg dL}^{-1}$ ).

Hierro	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
media ( $\text{mg dL}^{-1}$ )	$2.10 \pm 0.43$	$1.21 \pm 0.43$	$2.86 \pm 0.43$

La disminución en los niveles de hierro en suero en la intoxicación con plomo se muestra en el gráfico 10 y el aumento después de la administración del tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 10. Niveles de hierro obtenidos en suero.



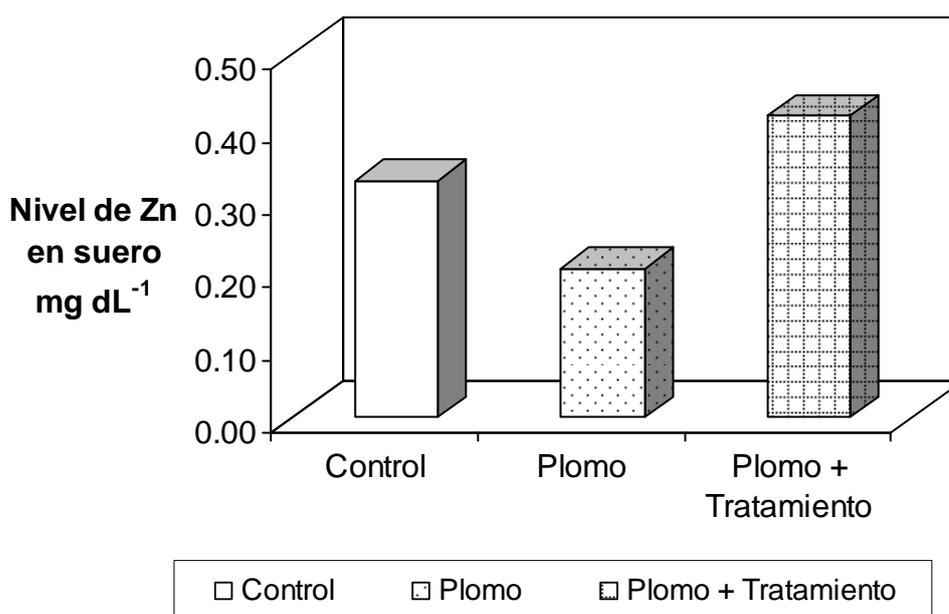
La tabla 11 presenta los niveles de concentración de zinc en suero en la intoxicación con plomo y el efecto del tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*).

Tabla 11. Niveles de zinc en suero ( $\text{mg dL}^{-1}$ ).

Zinc	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
media ( $\text{mg dL}^{-1}$ )	$0.32 \pm 0.04$	$0.20 \pm 0.02$	$0.41 \pm 0.07$

La disminución de la concentración de zinc en suero en la intoxicación con plomo y la recuperación cuando se administra el tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) se observan en el gráfico 11 con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 11. Niveles de zinc obtenidos en suero.



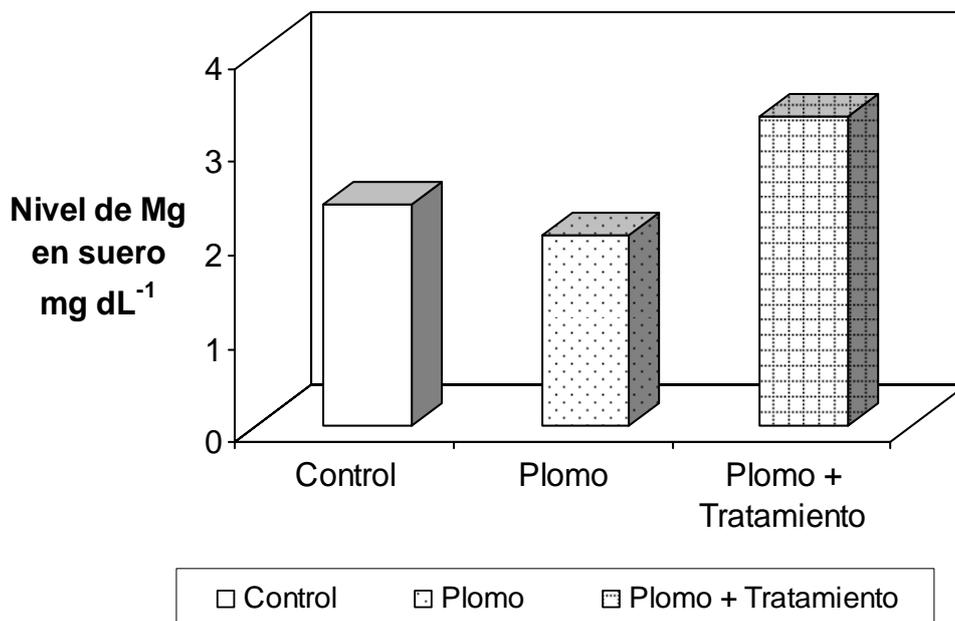
La tabla 12 presenta el nivel de concentración de magnesio en suero en la intoxicación con plomo y el efecto del tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zorzaparrilla (*Smilax medica*).

Tabla 12. Niveles de magnesio en suero ( $\text{mg}^{-1}\text{dL}$ ).

Magnesio	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
media ( $\text{mg dL}^{-1}$ )	$2.35 \pm 0.08$	$2.02 \pm 0.05$	$3.30 \pm 0.12$

La disminución de los niveles de concentración de magnesio en suero como consecuencia de la intoxicación con plomo se muestran en el gráfico 12, mientras que al administrar el tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zorzaparrilla (*Smilax medica*) aumenta la concentración de magnesio en suero con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 12. Niveles de magnesio obtenidos en suero.



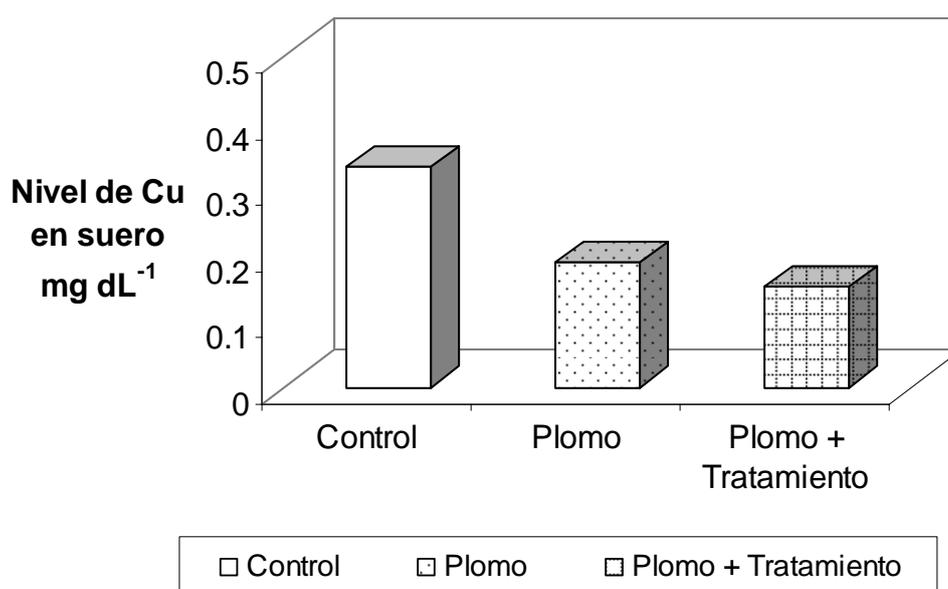
La tabla 13 se presentan los niveles de concentración de cobre en suero en una intoxicación con plomo y el efecto del tratamiento alternativo de Bardana (*Arctium lappa*) y Zorzaparrilla (*Smilax medica*).

Tabla 13. Niveles de cobre en suero ( $\text{mg dL}^{-1}$ ).

Cobre	Grupo Control	Grupo intoxicado con acetato de plomo	Grupo intoxicado con acetato de plomo + tratamiento
media ( $\text{mg dL}^{-1}$ )	$0.33 \pm 0.02$	$0.18 \pm 0.01$	$0.15 \pm 0.01$

Los niveles de cobre en suero en una intoxicación con plomo disminuyen, mientras que al administrar el tratamiento de Bardana (*Arctium lappa*) y Zorzaparrilla (*Smilax medica*) los niveles de concentración no se recuperan, como se muestra en el gráfico 13, con un nivel de significancia de 0.05 por ciento.

Gráfico 13. Niveles de cobre obtenidos en suero.



## X. RESUMEN DE RESULTADOS.

Tabla 14. Resultados Obtenidos para cada elemento en cada órgano ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ).

Elemento	Grupo	Órganos					
		Cerebro	Hígado	Riñón	Bazo	Hueso	Sangre*
Plomo	1	ND	ND	ND	ND	17.48	ND
	2	8.65	11.41	9.35	12.40	54.85	81.03***
	3	5.92	ND	24.35	13.71	33.09	ND
Calcio	1	92.97	57.66	76.29	79.73	48.87**	12.69
	2	80.48	68.11	90.00	143.44	140.48**	10.01
	3	208.03	58.81	83.77	115.28	53.39**	13.90
Zinc	1	20.97	38.21	25.38	33.57	110.87	0.32
	2	16.95	27.90	29.20	21.05	85.48	0.20
	3	65.20	55.23	44.64	33.75	137.70	0.41
Magnesio	1	18.00	23.09	17.93	23.81	0.94**	2.35
	2	15.52	33.67	28.97	42.05	1.16**	2.02
	3	13.72	25.84	22.48	29.74	0.83**	3.30
Cobre	1	5.08	15.65	12.33	11.38	5.11	0.33
	2	4.84	8.04	14.55	9.91	3.14	0.18
	3	4.27	11.03	17.13	15.80	3.85	0.15
Hierro	1						2.10
	2						1.21
	3						2.86

1 Grupo control, 2 Grupo Intoxicado con acetato de plomo, 3 Grupo Intoxicado mas tratamiento.

ND – No detectable en este estudio.

\* $\text{mg dL}^{-1}$

\*\* $\text{mg g}^{-1}$

\*\*\*  $\mu\text{g dL}^{-1}$

## XI. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Esta investigación tuvo como finalidad evaluar el efecto del extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) en la intoxicación con plomo, en la medicina alternativa a estas plantas se les atribuyen propiedades depurativas y diuréticas lo que podría favorecer la disminución de la concentración de plomo en sangre y en algunos órganos blanco, sin afectar las concentraciones de metales esenciales como calcio, hierro y zinc principalmente. La determinación de elementos metálicos por absorción atómica en el extracto etanólico de las plantas Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) mostraron niveles de concentración para calcio de  $29.72 \mu\text{g mL}^{-1}$ , hierro de  $1.50 \mu\text{g mL}^{-1}$ , zinc de  $0.55 \mu\text{g mL}^{-1}$ , magnesio de  $5.97 \mu\text{g mL}^{-1}$ , cobre de  $0.15 \mu\text{g mL}^{-1}$  y plomo N.D., el calcio es el que se encuentra en mayor concentración, lo cual puede favorecer el efecto producido por ambas plantas.

El plomo no tiene ninguna función fisiológica en el organismo humano, sin embargo puede afectar muchos órganos y sistemas. En cerebro se encontró que existe diferencia significativa (0.05) entre el grupo control y el grupo intoxicado al mostrar aumento en la concentración de plomo, el grupo al cual se le administró el tratamiento presenta una disminución en los niveles de plomo siendo significativa con respecto al grupo intoxicado y al grupo control ya que la concentración tiende a disminuir sin alcanzar su valor normal, la disminución mostrada con el tratamiento resulta benéfica ya que el plomo inhibe algunas enzimas originando la disminución de neurotransmisores y del número de sinapsis, produciendo alteraciones neuroconductuales, además de atravesar la barrera hematoencefálica provocando daño cerebral y muerte súbita.

El hígado es importante en cuanto a la actividad metabólica del organismo ya que desempeña funciones únicas y vitales como la síntesis de proteínas (asimilación), elaboración de la bilis (necesaria para la digestión y absorción de las grasas), función desintoxicante, almacén de vitaminas y glucógeno. Convierte el exceso de aminoácidos en sustancias aprovechables y biotransforma drogas y venenos del torrente circulatorio, a los que inactiva

favoreciendo la excreción, razón por la cual en una intoxicación con plomo la concentración en hígado aumenta; sin embargo, al administrar el tratamiento alternativo se observa una disminución de los niveles de plomo en este órgano llegando a su valor normal y pudiendo ser considerado como un tratamiento alternativo para una intoxicación por este metal.

En riñón se encontró que existe diferencia significativa entre el grupo control y el grupo intoxicado mostrando un aumento en la concentración, en el grupo con tratamiento la concentración aumentó con respecto al grupo control y al grupo intoxicado, dado que los riñones tienen la función de filtrar la sangre del aparato circulatorio y permiten la excreción a través de la orina de diversos residuos metabólicos entre ellos los metales, se comprueba que la eliminación de plomo se ve favorecida en el grupo bajo tratamiento elevando el valor de este metal en riñón.

En bazo se encontró que existe diferencia significativa entre el grupo control y el grupo intoxicado al aumentar la concentración de plomo, ya que la mayor parte de este metal en sangre se encuentra asociado con los eritrocitos y el bazo como parte integrante del sistema linfático y vascular ocupa una posición única en la destrucción de hematíes anómalos, alterados o envejecidos, así como sustancias de desecho como los pigmentos biliares excretados en forma de bilis por el hígado y, también elabora anticuerpos contra diversos tipos de células sanguíneas, por lo cual los niveles de plomo aumentan al aplicar el tratamiento alternativo, dado que es depurativo de la sangre.

En hueso se encontró que existe diferencia significativa entre el grupo control y el grupo intoxicado al aumentar los niveles de concentración de plomo, en cambio el en grupo con tratamiento se observó una disminución en la concentración, sin embargo no llega a su nivel normal, suponemos que si prolongamos el tiempo de tratamiento observaremos este efecto. La mayor parte del plomo se deposita en los lugares de mayor actividad metabólica del hueso, la capacidad de depósito de plomo en el esqueleto quizá sea un mecanismo protector, ya que evita que el plomo depositado reaccione con grupos sulfidrilos de proteínas. Sin embargo, el mineral óseo se halla en

equilibrio dinámico con otros minerales corporales, de manera que, cuando sea necesario retirar calcio de la sustancia ósea, saldrá con él el plomo depositado.

Los niveles de plomo en sangre aumentan en el grupo intoxicado presentando diferencia significativa con respecto al grupo control, sin embargo al administrar el tratamiento alternativo el nivel de plomo disminuye significativamente a su valor normal lo que confirma las propiedades depurativas de estas plantas al favorecer la eliminación de plomo en sangre.

El calcio es necesario para todas las células, interviene en la contracción y relajación del músculo, formación del citoesqueleto y de membranas celulares, así como en la regulación de la excitabilidad nerviosa. Los resultados obtenidos de los niveles de concentración de calcio en los órganos estudiados en los tres grupos bajo estudio, nos permiten establecer, que en la intoxicación con acetato de plomo este metal ejerce una acción competitiva en los procesos biológicos del organismo. Esta competencia se favorece debido a que el plomo es similar al calcio, ambos tienen un radio iónico de 0.99 Å, ambos son cationes divalentes y comparten el mecanismo de entrada y salida en las células por un transporte mediado y pasivo, como el plomo es más electronegativo que el calcio tiene prioridad en los procesos biológicos del organismo, causando desplazamiento de calcio en cerebro y sangre originando un aumento en hígado, riñón, bazo y hueso; sin embargo, al administrar el tratamiento del extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) los niveles en hígado, riñón, bazo y hueso tienden a regresar a su nivel de concentración normal sin llegar a él, pudiendo ser el extracto una alternativa eficiente en la intoxicación con plomo. De acuerdo a Peraza (1998) y Sunil (2003), la deficiencia de metales esenciales puede incrementar el riesgo de intoxicación por metales pesados, el incremento de calcio en la dieta disminuye la absorción de plomo, de modo que si durante el tratamiento se evita la eliminación de calcio esto favorecerá disminuir los efectos adversos en una intoxicación con plomo. El uso de medicamentos quelantes favorece la eliminación de plomo junto con calcio lo cual produce problemas óseos o hiperirritabilidad del sistema nervioso provocando una tetania (Calderon, 1997; Sunil; 2003).

El zinc es un elemento esencial para plantas, animales y seres humanos y es un componente de varias enzimas que intervienen en las principales vías metabólicas, una deficiencia puede producir síntomas adversos rápidamente. Los resultados obtenidos para los niveles de zinc en los tres grupos bajo estudio nos permite establecer que en la intoxicación con acetato de plomo existe una alteración en la distribución de zinc entre los diferentes tejidos y órganos, debido a que el plomo lo reemplaza en varias enzimas tal como es el caso del ácido delta aminolevulinico deshidratasa; enzima importante involucrada en la biosíntesis del grupo hemo, lo que ocasiona una disminución significativa en los niveles en cerebro, hígado, bazo, hueso y sangre, además de que el plomo favorece la eliminación de zinc, aumentando la concentración en riñón, en cambio, al administrar el tratamiento los niveles de zinc incrementan significativamente en los órganos y sangre, favoreciendo la disminución en la absorción de plomo teniendo una recuperación en sus valores normales, se comprueba que el tratamiento moviliza al plomo sin favorecer la eliminación de zinc.

El magnesio es un elemento esencial que se encuentra en huesos, músculos y tejido nervioso, su deficiencia se caracteriza por trastornos neuromusculares e hiperirritabilidad tisular. Con respecto al comportamiento de magnesio en los órganos estudiados los resultados obtenidos en los tres grupos bajo estudio nos permite establecer que en la intoxicación con acetato de plomo se produjo un desplazamiento de este metal en cerebro y sangre observando un comportamiento similar al calcio, originando un incremento significativo en la concentración de magnesio en hígado, riñón, bazo y hueso, no obstante al administrar el tratamiento alternativo se presenta una movilización de plomo disminuyendo ligeramente los niveles de magnesio en los órganos afectados sin llegar a su valor normal, además de observar una movilización de magnesio en cerebro, lo que puede producir trastornos neuromusculares e hiperirritabilidad con temblores y convulsiones, posiblemente prolongado el tiempo de tratamiento y enriqueciendo la dieta con magnesio lleguemos a sus valores normales.

El cobre se encuentra presente en muchas enzimas y proteínas. La insuficiencia de cobre está asociada a la imposibilidad de utilizar el hierro para la formación de la hemoglobina. De acuerdo con el comportamiento de metales esenciales en los órganos estudiados los resultados obtenidos nos permiten establecer que en la intoxicación con acetato de plomo existe una disminución en los niveles de cobre en cerebro, hígado, bazo, hueso y sangre, originando un aumento significativo en riñón, aunque no se sabe de una interacción plomo-cobre que altere el funcionamiento del organismo humano, la interacción del cobre con metales esenciales como hierro y zinc esta muy relacionada con los efectos producidos por deficiencias en estos metales, ahora bien al administrar el tratamiento la concentración en los niveles de cobre incrementa en hígado y hueso; sin embargo, no alcanza el valor normal obtenido experimentalmente para el grupo control, en cambio en cerebro y sangre existe un desplazamiento del metal provocando un aumento significativo en riñón y bazo, por lo que podemos decir que el extracto etanólico moviliza al cobre en pequeña proporción. Con respecto a sus características químicas (tabla 1) el cobre presenta igual electronegatividad que el plomo de modo que posiblemente sea una razón por la cual con el tratamiento la concentración de cobre se vea afectada. De acuerdo a (*Swaran, 2003*) la relación entre plomo y cobre puede ser que la dieta deficiente de cobre favorece la retención de plomo quizás manteniendo una dieta enriquecida en cobre se observe que el nivel de concentración se restablece su valor normal.

El hierro desempeña un papel esencial en el organismo, encargado del transporte y almacenamiento de oxígeno, transferencia de electrones y de diversas enzimas, el plomo inhibe la hematopoyesis por que interviene con la síntesis del grupo hemo. Los resultados obtenidos para los tres grupos nos permiten establecer que la intoxicación con acetato de plomo produce una disminución significativa de hierro en sangre debido a la inhibición del plomo con la formación del grupo hemo y el transporte de oxígeno, además de que se cree que el plomo sustituye al hierro en esta molécula; sin embargo, al administrar el tratamiento se observa un aumento significativo en los niveles de concentración con respecto al grupo control, por lo cual podemos decir que el extracto etanólico moviliza al plomo, permitiendo la recuperación del nivel de

hierro en sangre, pudiendo ser una alternativa terapéutica para la intoxicación con plomo principalmente.

Finalmente la toxicidad de plomo afecta la concentración de metales esenciales alterando su metabolismo y transporte, sin embargo de acuerdo a la literatura y a lo realizado experimentalmente la ingesta de una dieta enriquecida con calcio, zinc, magnesio y cobre minimiza la absorción de plomo, lo cual puede ser una ventaja mientras se esta expuesto a una intoxicación. Por otra parte el tratamiento utilizado para este estudio y los resultados obtenidos muestran que es eficiente para la movilización de plomo en órganos y sangre, por lo tanto deberán realizarse estudios más detallados acerca de los principios activos, efectos adversos y estudios clínicos para poderlo llevar a cabo en humanos.

## XII. CONCLUSIONES.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo nos permiten concluir que el extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*):

1. Moviliza al plomo en órganos blanco como cerebro, hígado y hueso al ser administrado en una dosis de 5 mL/día, durante dos semanas, sin disminuir los niveles de calcio y zinc como ocurre con los medicamentos quelantes.
2. Disminuye los niveles de plomo en sangre, sin disminuir los niveles de calcio, hierro, zinc y magnesio.
3. Moviliza al magnesio en cerebro y hueso en pequeña proporción.
4. Moviliza al cobre en pequeña proporción en cerebro, hígado, hueso y sangre, este efecto se puede revertir con una dieta enriquecida en cobre.
5. El manejo de plantas y sus extractos por la Medicina Tradicional ha sido de gran utilidad, ya que conociendo sus propiedades terapéuticas pueden emplearse para modificar favorablemente los trastornos patológicos.

---

### XIII. SUGERENCIAS.

1. Evaluar el extracto etanólico de cada una de las plantas por separado, así como el aislamiento y evaluación terapéutica de los principios activos.
  2. Evaluar el extracto etanólico a dosis diferentes para conocer cual es la dosis efectiva media.
  3. Administrar el extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*), durante diferentes tiempos para establecer el tiempo óptimo de tratamiento.
  4. Cuantificar el plomo en médula ósea para saber si el extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) es efectivo, ya que es un órgano blanco de mayor acumulación de plomo.
  5. Realizar las determinaciones en el órgano completo cuando sea posible y en tejido seco.
- 
1. Debido a que el extracto etanólico de Bardana (*Arctium lappa*) y Zarzaparrilla (*Smilax medica*) es utilizado actualmente en la Medicina Herbolaria puede presentarse como una alternativa terapéutica para la movilización de plomo en humanos para lo cuál será necesario desarrollar el protocolo de investigación adecuado garantizando su seguridad y eficacia.

**XIV. ANEXO 1.****TÉCNICA DE CORTE PLEXO-AXILAR**

Colocar al animal de experimentación en una cámara saturada con éter etílico, aproximadamente de 15 a 20 segundos hasta que pierda el conocimiento, sin llegar a la muerte, después colocarlo boca arriba, sobre una superficie plana extendiendo sus extremidades, realizar una incisión en la parte plexo-axilar, colocar un trozo de algodón con éter en la parte frontal para evitar que recobre el conocimiento, tomar aproximadamente 5mL de sangre en tubos de ensaye con heparina y sin heparina (Foto 1). Sacrificar al animal de experimentación mediante decapitación.



Foto 1. Toma de muestra de sangre mediante la técnica Corte Plexo-Axilar

**XV. ANEXO 2.****LIMITE DE DETECCION Y CUANTIFICACION**Tabla 15. Limite de detección y cuantificación en  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Elemento	Limite de detección	Limite de cuantificación
*Plomo	0.001	0.005
**Calcio	0.005	0.017
**Hierro	0.005	0.016
**Zinc	0.008	0.027
**Magnesio	0.004	0.012
**Cobre	0.025	0.078

\* Valores tomados de la Tesis de Licenciatura de Teresa Benítez Escamilla.

\*\*valores tomados de la Tesis de Licenciatura de Edwin Raúl Anaya Sosa.

**XVI. ANEXO 3.****VALORES REPORTADOS POR LA LITERATURA**Tabla 16. Valores normales reportados para cada elemento ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) (Shawn, 2006).

Elemento	Tejido			
	Cerebro	Hígado	Riñón	Hueso
Ca	53.08	26.76	511.00	128.80*
Zn	11.70	21.39	21.26	113.30
Mg	145.15	159.96	176.76	2.20*
Cu	2.10	3.73	6.10	2.87

\*mg/g

## XVII. ANEXO 4.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO t-STUDENT

$$t = \frac{\bar{X} - \mu}{S / \sqrt{n}}$$

**t** es la probabilidad de distribución calculada

$\bar{X}$  es el valor promedio de cada grupo

$\mu$  es el valor promedio correspondiente al grupo control

**S** es la desviación estándar

**n** representa el numero de población

## DISTRIBUCIÓN T - STUDENT

$$n = 4$$

$$gl = 3$$

$$\alpha = 0.05$$

$$t_{\text{tab}} = 3.18$$

## CRITERIO

Sí  $t_{\text{cal}} > t_{\text{tab}}$  hay diferencia significativa entre los grupos

Sí  $t_{\text{cal}} < t_{\text{tab}}$  no hay diferencia significativa entre los grupos

Tabla 17. Valores de  $t_{cal}$  para plomo con respecto al grupo control.

<b>PLOMO</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado con acetato de plomo</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado + Tratamiento</b>
<b>Cerebro</b>	12.62	4
<b>Hígado</b>	11.35	0
<b>Riñón</b>	14.06	5.63
<b>Bazo</b>	1.67	2.30
<b>Hueso</b>	87.92	5.64
<b>Sangre</b>	5.21	0

Tabla 18. Valores de  $t_{cal}$  para calcio con respecto al grupo control.

<b>CALCIO</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado con acetato de plomo</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado + Tratamiento</b>
<b>Cerebro</b>	-3.68	48.44
<b>Hígado</b>	4.30	0.60
<b>Riñón</b>	3.96	1.98
<b>Bazo</b>	19.10	6.38
<b>Hueso</b>	12.93	0.80
<b>Sangre</b>	-10.5	6.33

Tabla 19. Valores de  $t_{cal}$  para zinc con respecto al grupo control.

<b>ZINC</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado con acetato de plomo</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado + Tratamiento</b>
<b>Cerebro</b>	-2.48	10.27
<b>Hígado</b>	-2.76	3.71
<b>Riñón</b>	0.58	3.91
<b>Bazo</b>	-3.18	0.10
<b>Hueso</b>	-3.92	8.16
<b>Sangre</b>	-9.5	2.43

Tabla 20. Valores de  $t_{cal}$  para magnesio con respecto al grupo control.

<b>MAGNESIO</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado con acetato de plomo</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado + Tratamiento</b>
<b>Cerebro</b>	-1.49	-16.13
<b>Hígado</b>	3.04	3.07
<b>Riñón</b>	1.70	5.29
<b>Bazo</b>	1.49	4.83
<b>Hueso</b>	1.15	-0.73
<b>Sangre</b>	-11.54	14.71

Tabla 21. Valores de  $t_{cal}$  para cobre con respecto al grupo control.

<b>COBRE</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado con acetato de plomo</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado + Tratamiento</b>
<b>Cerebro</b>	-0.42	-0.37
<b>Hígado</b>	-15.53	-2.04
<b>Riñón</b>	0.69	2.96
<b>Bazo</b>	-0.79	3.66
<b>Hueso</b>	-2.83	-1.93
<b>Sangre</b>	-19.34	-28

Tabla 22. Valores de  $t_{cal}$  para hierro con respecto al grupo control.

<b>HIERRO</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado con acetato de plomo</b>	<b>Grupo control y Grupo intoxicado + Tratamiento</b>
<b>Sangre</b>	-4.04	3.46

**XVIII. REFERENCIAS.**

Aguilar G, Placitelli M, Juárez C, Vázquez J. 1999. Exposición Ocupacional a Plomo Inorgánico en una Imprenta de la Ciudad de México. *Salud Pública de México*; 41(1): 42-54.

Almira M, Becker C. 2002. Quelantes e Intoxicaciones con Metales Pesados. En: Katzung B. *Farmacología Básica y Clínica*. 8ª ed. México: Manual Moderno; 1043-1050.

Antonio T, Corredor L. 2004. Biochemical Changes in the Kidney Safter Perinatal Intoxication with Lead and/or Cadmium and their Antagonistic Effects When coadministered. *Ecotoxicology and Environmental Safety*; 57: 184–189.

Ascione I. 2001. Intoxicación por Plomo en Pediatría. *Archivo Pediátrico Uruguay*; 72(2): 133-138.

Barbalace K. 2006. [Fecha de acceso 05 de Septiembre del 2006]. Periodic table of elements. *Environmental Chemistry* [En línea]; disponible en <http://EnviromentalChemistry.com//yogl/periodic/Pb.html>

Blanco A. 1993. *Química Biológica*. 6ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 534-547.

Cabrera G. 1994. *Plantas Curativas de México*. México: Gómez Gómez Hnos; 3-4, 69.

Calderón J. 1997. Efectos del Plomo sobre la salud: el plomo y la lactancia. *Avance y Perspectiva*; 16: 181-189.

Cantú P, Reyes R. 2001. Determinación de Niveles de Plomo en Sangre en Mujeres Potencialmente Gestantes Residentes del Área Metropolitana de Monterrey (Nuevo León, México); 2 (4): 1-7.

Castillo L. 1994. Evaluación de Plomo en Dientes Deciduos por Formación de un Quelato y Extracción con Disolvente Orgánico. [Tesis de Maestría]. Cuernavaca: Facultad de Ciencias Químicas e Industriales División de Estudios Superiores; 8-14.

Cebrian J. 2002. Diccionario Integral de Plantas Medicinales. Barcelona: RBA Libros S.A.; 107-109, 632-634.

Cohen Y. 1998. Análisis Químicos Farmacéuticos de Medicamentos. México: Uteha Noriega; 604-610.

Derelanko J, Manfred A. 2002. Handbook of Toxicology. 2<sup>a</sup> ed. Washington: CRC Press; 885-929.

Duke J. 2002. HandBook of Medicinal Herbs. 2<sup>a</sup> ed. Boca Raton: CRC Press; 127-128, 649-650.

Flora S, Pande M. 2003. Beneficial Effect of Combined Administration of Some Naturally Occurring Antioxidants (vitamins) and thiol Chelators in the Treatment of Chronic Lead Intoxication. *Chemico-Biological Interactions*; 145 (3): 267-280.

Finkelman J, Corey G. 1994. Epidemiología Ambiental: Un Proyecto para América Latina y el Caribe. Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud; 116-126.

Foulkes E. 1990. Biological Effects of Heavy Metals. Metal carcinogenesis. Boca Raton: CRC Press; 44-49.

Ganong W. 1996. Fisiología Médica. México: El Manual Moderno; 27-31, 72-82, 268-272.

González M. 1997. Cuantificación de Plomo, Cadmio y Cromo mediante Sialoquímica. *Salud Pública México*; 39: 179-186.

Gossel A. 1990. Principles of clinical Toxicology. 2<sup>a</sup> ed. New York: Raven Press; 163-166, 173-177.

Green R, Selby L, Zumwalt R. 1978. Experimental Lead Intoxication in Dogs: A Comparison of Blood Lead and Urinary Delta-Aminolevulinic Acid Following Intoxication and Chelation Therapy. Can. J. Comp. Med. 42: 205-213.

Gurer H, Ercal N. 2000. Can Antioxidants be Beneficial in the Treatment of Lead Poisoning. Free Radical Biology and Medicine; 29 (10): 927-945.

Guyton A. 2003. Tratado de Fisiología medica. 2003. 11<sup>a</sup> ed. Mexico: Editorial Interamericana; 74-89 561-565, 810-825.

Henry J. 1998. Diagnostico y Tratamiento Clínico. 8<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana; 256-259, 378-385.

Indicadores y Noticias de Salud. 1995. Intoxicación por Plomo: de la Detección a la Prevención Primaria. Salud Pública de México; 37 (3): 264-275.

Jiménez C, Romieu I, Palazuelos E, et al. 1993. Factores de Exposición Ambiental y Concentraciones de Plomo en Sangre en Niños de la Ciudad de México. Salud Pública de México; 35(6): 599-606.

Klaassen C. 2004. Metales Pesados y sus Antagonistas. En: Goodman and Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10<sup>a</sup> ed. México: Editorial Interamericana; 1873-1895.

Klaassen C, Watkins J. 2001. Manual de Toxicología. 5<sup>a</sup> ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 691-693.

Lacasaña M, Romieu I, Sanin L, et al. 1996. Consumo de Calcio y Plomo en Sangre de Mujeres en Edad Reproductiva. *Revista Investigación Clínica*; 48: 425-430.

Lara O. F. 1996. Plantas medicinales de México, composición, usos y actividad biológica. Ed. México. 8-10.

López J. 2000. Lead Poisoning in Children Younger than 6-Years-Old from Rural Areas of Callao. *Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos*; 61 (1): 37-45.

Mahaffey R. 1990. Environmental Lead Toxicity: Nutrition as a Component of Intervention. *Environmental Health Perspectives*; 89: 75-78.

Manfred L. 1991. Siete Mil Recetas Botánicas a Base de Mil Trescientas Plantas Medicinales. 15ª ed. Buenos Aires: Kier S. A.; 110-113, 607-609.

Markowitz M. 2003. Managing childhood lead poisoning. *Salud Pública de México*; 45 (2): 225-231.

Molina G, Zúñiga M, Sánchez F, Garza R. 1979. Plomo: Sus Implicaciones Sociales y Efectos sobre la Salud. *Gaceta Médica de México monografías médicas*; 115 (2): 57-64.

Montgomery R. 1993. Bioquímica casos y texto. 5ª ed. Barcelona: Wolfe Publishing; 22-27, 132-135.

Montoya MA. 2002. Toxicología clínica. 3ª ed. México: Méndez Editores; 275-289.

Nordberg G. 1995. Metales: Propiedades Químicas y Toxicidad En: Sunderman W. *Enciclopedia de la Salud y Seguridad en el Trabajo*. 3ª ed. Comité Científico sobre la Toxicología de los Metales y Comisión Internacional de Medicina del Trabajo; 39-44.

---

NOM-199-SSA1-2000. Salud Ambiental. Niveles de plomo en sangre y acciones como criterios para proteger la salud de la población expuesta no ocupacionalmente.

Pande M, Mehta A, Bhagwat P, Flora S. 2001. Combined Administration of a Chelating Agent and an Antioxidant in the Prevention and Treatment of Acute Lead Intoxication in Rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*; 9 (4): 173-184.

Orten J. 1984. *Bioquímica Humana*. 10ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 734-757.

Peraza M, Fierro F, Barber D. 1998. Effects of Micronutrients on Metal Toxicity. *Environmental Health Perspectives*; 106(1): 203-216.

Pérez A. 2005. *Plantas Medicinales Mexicanas*. México: Amat; 252-253.

Philp R. 2001. *Toxicology and Environmental Hazard*. 2ª ed. Boca Raton: Lewis Publishers; 147-151.

Porru S, Alessio L. 1996. The Use of Chelating Agents in Occupational Lead Poisoning. *Occupational Medicine*; 46 (1): 41-48.

Rivas F, Vicuña N, Wong S. 2000. Non-Occupational Urban Exposure to Lead and Blood Levels in Pregnant Women and Neonates. *Revista Facultad Nacional Salud Pública*; 18 (2): 73-81.

Rivera L. 2001. Riesgo de Exposición al Plomo en el Binomio Madre-Hijo. *Centro de Salud Urbano. Servicios de Salud de Oaxaca*; 2: 1-8.

Rothenberg S, Perez I, Perroni E. 1990. Fuentes de Plomo en Embarazadas de la Cuenca de México. *Salud Pública de México*; 32: 632-643.

Robinson D. 1991. *Bioquímica y Valor Nutritivo de los Alimentos*. España: Acribia; 290-295, 298-304.

Rubio C, Gutiérrez AJ, Revert C, Lozano G, Hardisson A. 2004. El Plomo como Contaminante Alimenticio. *Revista de Toxicología*; 21: 72-80.

Sabatés R. 1995. La Salud por las Plantas Medicinales y la Medicina Natural. Barcelona: Centro E.N.-CEDEL; 62-63, 112-113.

Saxena G, Pathak U. 2005. Beneficial Role of Monoesters of meso-2, 3-dimercaptosuccinic acid in the Mobilization of Lead and Recovery of Tissue Oxidative Injury in Rats. *Toxicology*; 214(1-2): 39-56.

Shawn A. 2006. Monensin Improves the Effectiveness of meso-Dimercaptosuccinate When Used to Treat Lead Intoxication in Rats. *Environmental Health Perspectives*; 114 (4): 484-493.

Skoog D, Holler F. 2001. *Principios de Análisis Instrumental*. 5<sup>a</sup> ed. Madrid: Mc Graw Hill; 227-239.

S.S.A. 2001. *Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos*: 19-24.

Strasinger S. 1991. *Líquidos Corporales y Análisis de orina*. Mexico: Mc Graw Hill; 15-17.

Stuart M. 1981. *Enciclopedia de Hierbas y Herboristeria*. Barcelona: Omega S.A.; 155.

Sunil H, Souza D, Menezes G, Venkatesh T. 2003. Role of Essential Trace Minerals on the Absorption of Heavy Metals with Special Reference to Lead. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*; 18(2): 154-160.

Velásquez G, Pérez F. 2003. *Fundamentos del Análisis Farmacéutico*. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 81-86.

Wexler P. 1998. Encyclopedia of Toxicology. New York: Academia Press; 2: 230-233.

Working Groups. 1985. Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials. Analytical Chemistry Federal: Republic of Germany REF.TSSA; 155-164.

Wren R. 1994. Enciclopedia de Medicina Herbolaria y preparados botánicos. México: Grijalbo; 113-114, 692-693.

Yu M. 2000. Environmental Toxicology *Impacts of Environmental Toxicants on Living Systems*. Washington: Lewis Publishers; 152-159.