

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“EL PLOMO COMO ELEMENTO TÓXICO EN LOS
ANIMALES DOMÉSTICOS Y SILVESTRES”**

POR:

JUAN ANTONIO HERNÁNDEZ CONTRERAS

MONOGRAFÍA

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

ABRIL DE 2008

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



MONOGRAFÍA

**“EL PLOMO COMO ELEMENTO TÓXICO EN LOS
ANIMALES DOMÉSTICOS Y SILVESTRES”**

APROBADA POR EL COMITÉ PARTICULAR DE ASESORÍA

PRESIDENTE DEL JURADO

DR. RAFAEL RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

“EL PLOMO COMO ELEMENTO TÓXICO EN LOS ANIMALES DOMÉSTICOS Y SILVESTRES”

MONOGRAFÍA ELABORADA BAJO LA SUPERVISIÓN DEL COMITÉ PARTICULAR DE ASESORÍA Y APROBADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

JURADO

PRESIDENTE: _____
DR. RAFAEL RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

VOCAL: _____
MVZ. CARLOS RAMÍREZ FERNÁNDEZ

VOCAL: _____
MC. GERARDO ARELLANO RODRÍGUEZ

VOCAL SUPLENTE: _____
MC. MARGARITA Y. MENDOZA RAMOS

TORREÓN COAHUILA, MÉXICO

ABRIL DE 2008

Dedicatorias

*A mi hijo **Joshua Raúl Hernández García** fuente de inspiración, amor, y esfuerzo constante.*

*A mis padres; **Juan Hernández Vega** y **Paula Contreras Martínez**, por haberme dado la vida, por sus sabios consejo.*

*A mis hermanos **Hilda, Irma, Rubén**, y especialmente a **Raúl** por su gran cariño y amistad, de toda la vida, para que vean que los logros se dan a base de esfuerzo y trabajo sin importar cuantas veces se tropiece para llegar a ellos.*

*Y con especial amor y cariño para mi abuelo paterno **Eulalio Hernández Bautista** que aunque ya no está conmigo físicamente siempre me ha acompañado, gracias a sus sabios consejos y enseñanza de amor hacia el trabajo.*

Agradecimientos

A Dios y a la Naturaleza por la vida que poseo y por el mundo en el que habito.

*A mis padres; **Juan Hernández Vega y Paula Contreras Martínez**, por haberme dado la vida y guiarme en ella.*

*A mi “**Alma Terra Mater**” por abrirme sus puertas para crecer en la académicamente y por darme las armas necesarias para enfrentar la vida cotidiana.*

*A mi asesor, Dr. **Rafael Rodríguez Martínez** por el apoyo para la realización y culminación del presente trabajo.*

*A mis evaluadores; **MVZ. Carlos Ramírez Fernández, MC. Gerardo Arellano Rodríguez, y MC. Margarita Y. Mendoza Ramos.***

A mis maestros por sus enseñanzas en el aula, en el campo y en la vida, en especial a los que se preocuparon realmente porque aprendiera a aprender, dedicando incluso tiempo extra para ello.

*A las familias; **Hernández Contreras, Lorenzo Hernández** (en especial a mi tía **María Isabel y a su esposo**), **Rubio Contreras, Islas Cabrera**, y últimamente la familia **García López**, todos ellos por su apoyo incondicional en el momento que los necesité y por formar parte de mi vida*

*A **Indira Stephanie** por haberme dado lo más grande que anhelaba tener en esta vida, mi hijo **Raulito** y por su apoyo incondicional.*

*A mis amigos, que siempre estuvieron ahí cuando los necesite en los que se incluyen **Alfonso, Claudia O., Filiberto, Gustavo, Ismael, I. Stephanie, Jehová, Jesús, Job, julio, Leonor, Marcelino, Oto, Raúl, Rosendo**, y en especial a mi gran amigo **Rubicel**.*

En fin a todos mis compañeros y conocidos que de una forma u otra siempre participaron en la convivencia cotidiana y de los cuales siempre aprendí algo.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO**



UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

El Plomo como elemento tóxico en animales domésticos y silvestres

Que como requisito parcial para obtener el título de:

Médico Veterinario Zootecnista

Presenta

Juan Antonio Hernández Contreras

Torreón, Coahuila, abril de 2008

1 CONTENIDO

1	CONTENIDO.....	7
2	ÍNDICE DE FIGURAS	9
3	INTRODUCCIÓN	10
4	PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL PLOMO	13
5	USOS DEL PLOMO	14
6	HISTORIA DEL PLOMO COMO CONTAMINANTE.....	15
7	FUENTES DE CONTAMINACIÓN POR PLOMO	16
8	TOXICOCINÉTICA DEL PLOMO EN EL ORGANISMO.....	22
8.1	VÍAS DE ENTRADA.....	22
8.1.1	<i>La vía respiratoria.....</i>	23
8.1.2	<i>La vía oral.....</i>	24
8.1.3	<i>La vía cutánea.....</i>	28
8.2	DISTRIBUCIÓN Y ALMACENAMIENTO DEL PLOMO EN EL ORGANISMO.....	29
8.3	ABSORCIÓN DEL PLOMO A NIVEL INTESTINAL.....	30
8.4	ACUMULACIÓN DE PLOMO EN EL HUESO.....	32
8.5	VÍAS DE ELIMINACIÓN DEL PLOMO ABSORBIDO	35
9	EFFECTOS DEL PLOMO EN EL ORGANISMO	36
9.1	NEUROTOXICOLOGÍA.....	39
9.2	HEMATOXICOLOGÍA.....	43
9.2.1	<i>Inhibición de la Síntesis del Heme en los Eritroblastos.....</i>	43
9.2.2	<i>Alteración Morfológica de los Precursores de los Glóbulos Rojos.....</i>	44
9.2.3	<i>Efecto Sobre los Glóbulos Rojos Circulantes.....</i>	45
9.3	INMUNOLOGÍA.....	45
9.4	NEFROTOXICOLOGÍA	48
9.5	TOXICOLOGÍA REPRODUCTIVA	51
9.6	CARCINOGENICIDAD.....	55
10	LESIONES HITOPATOLOGICAS	56
11	SIGNOS.....	60
12	DIAGNÓSTICO	65
12.1	DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES DE PLOMO	70
13	TRATAMIENTO.....	71

13.1	SEDACIÓN Y ASISTENCIA	72
13.2	EDATO CÁLCICO DISÓDICO.	72
13.3	CLORHIDRATO DE TIAMINA	73
13.4	CIRUGÍAS.....	74
14	PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL Y LA SALUD PÚBLICA	74
14.1	CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE PLOMO EN SANGRE Y LECHE	74
14.2	IMPORTANCIA DE LA PRESENCIA DE PLOMO EN PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL.....	75
15	PERSPECTIVAS.....	81
16	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	83
17	LITERATURA CITADA	84

2 Índice de Figuras

F

Figura 1. Evaluación del Riesgo por la Exposición a plomo de acuerdo con la UASLP/OPS/OMS.....	28
Figura 3. A. Cerebro bovino Note la zona laminar el incremento de la vacuolización de las neuronas corticales (señalado por las flechas). B. corteza cerebral bovina (detalle de la Figura A). La necrosis es aparente en las neuronas con citoplasma alterado, núcleo picnótico e incremento del espacio perineuronal (flechas).	57
Figura 4. Degeneración Walleriana de las fibras nerviosas por intoxicación plúmbica.....	59
Figura 5. Inclusiones intranucleares en un hepatocito. MET.6.600X.	59
Figura 6. A. Fotomicrografía electrónica de cuerpos de inclusión en el epitelio del túbulo contorneado renal. B, Las áreas señaladas corresponden directamente al plomo con un alto nivel de peso atómico. Bar = 3µm.	70
Figura 2. Cuerpo de inclusión intranuclear teñido (flecha delgada) en el epitelio del túbulo contorneado renal de un zorro negro volador. Membrana nuclear (flecha gruesa).	49

3 INTRODUCCIÓN

Los minerales y los elementos traza se encuentran en el organismo en un gran número de formas químicas, como iones y sales orgánicas o como constituyentes de moléculas orgánicas, como por ejemplo las proteínas, las grasas, los carbohidratos y los ácidos nucleicos. Los minerales que son considerados para el organismo como esenciales en la dieta son el sodio, el potasio, el cloro, el calcio, el magnesio, el fósforo, el hierro, el zinc, el magnesio, el selenio, el yodo, el cromo, el cobalto, el molibdeno, el flúor, y el boro. Otra parte de elementos químicos que se encuentran en los alimentos como el aluminio, el estroncio, el plomo, el mercurio, el cadmio y el arsénico, entre otros, son altamente tóxicos, considerándose no esenciales [1].

Los metales tóxicos como el plomo pueden encontrarse en un gran número de alimentos de diversa índole, ya sean vegetales o animales. Algunas de las fuentes son la carne, los alimentos enlatados, los vegetales, algunos jugos comerciales, el agua y la leche, considerándose a esta última como uno de los elementos más importantes dentro de la alimentación humana, ya que constituye en la mayoría de las sociedades y culturas mundiales un alimento esencial en la dieta diaria [2]. El plomo no tiene una función biológica útil en el hombre a pesar de estar presente en la dieta y en el ambiente humano [3, 4] .

El incremento de la concentración de alguno de los metales por encima de los límites permitidos puede causar efectos tóxicos. La gravedad del efecto tóxico depende de la naturaleza, la cantidad, la forma química del metal, el alimento, la concentración del elemento y de la sinergia y del antagonismo de sus efectos con otros compuestos o elementos químicos [5].

El plomo es un toxico ambiental y no solo es muy dañino para humanos, sino también para los animales domésticos tales como el ganado vacuno, cerdos y caballos, encontrándose que sus efectos sobre el ganado son económicamente importantes para los productores de ganado y en últimos términos para los humanos, ya que al consumir alimentos de origen animal se reflejan sus efectos dañinos en su salud [6, 7].

Las condiciones de ductilidad y maleabilidad del plomo han hecho que este metal haya sido utilizado por el hombre desde la más remota antigüedad. Sus efectos fueron descritos por Nicander, un poeta griego quien escribió sobre una enfermedad conocida como saturnismo, causada por una intoxicación aguda. Y se le llamó saturnismo porque la alquimia consideraba al plomo como el origen de todos los metales, y por ello fue dedicado al Dios Saturno, considerando en la mitología como el primero de los dioses. Hipócrates en el siglo V a. C. describe el cólico saturnino como síntoma de la intoxicación con plomo. Hay también referencias de la intoxicación por el plomo en rollos de papiros en el antiguo Egipto, 4,000 años a. C. También se sabe que los fenicios extraían plomo para moldear, también se utilizó para vidriar la cerámica y para la fabricación de utensilios para hervir y cocinar alimentos. El envenenamiento por plomo llego a ser una plaga en Europa y más tarde en América durante los siglos 15, 16, 17 y 18, sin embargo, no fue sino hasta el siglo 16 que el envenenamiento por plomo reaparece en la literatura médica en la descripción de Paracelsus de lo que llamo “la enfermedad de los mineros” [3, 8].

De color azul-grisáceo, el plomo se obtiene principalmente a partir de la galena donde se encuentra en forma de sulfuro de plomo. Su punto de fusión es a 327°C y el punto de ebullición a 1,525°C. A partir de 500°C, la emisión de vapores de plomo es ya importante y por tanto lo es su toxicidad. Actualmente la toxicidad no sólo se extiende a los ambientes laborales en

que se utiliza este metal, sino que llega también a ser un elemento importante de la contaminación ambiental debido fundamentalmente, al empleo del plomo tetraetilo y plomo tetrametilo como antidetonante en los carburantes de los automóviles [1, 3, 4, 9-11]. Debido a esto, en los últimos 10 a 5 años se han dictado en los países más industrializados, normas cada vez más restrictivas sobre la utilización del plomo en la gasolina, llegando a disminuir su concentración en el aire, en torno al 50% según estudios europeos llevados a cabo en el periodo 1979-89 [12].

La disminución de plomo ambiental junto con los progresos hechos en el campo de la prevención, ha reducido fuertemente la importancia de las exposiciones al metal a causa de la profesión, lo que ha permitido obtener conocimientos más precisos sobre los efectos producidos a dosis bajas, tanto en la población general como en la población laboral. Estos estudios han puesto en evidencia nuevos problemas, lo que ha llevado a algunos autores a proponer una revisión de los actuales modelos de conocimiento y de prevención para el plomo, con el fin de adaptarlos a las nuevas condiciones de exposición y a los conocimientos más recientes sobre los efectos debidos a los actuales niveles de absorción del metal [1, 12-14].

En México, como en muchos otros países de América, la exposición al plomo con efectos deletéreos sobre la salud humana permanece aún como una amenaza. En nuestro país, el contenido de plomo en diversas muestras ambientales y los niveles en sangre y leche de mujeres, han sido observados en algunos grupos sociales, indicando que la exposición a este metal es todavía un problema considerable en la población mexicana. Se ha demostrado que los factores de mayor predicción a los altos niveles de plomo sanguíneo son de carácter sociodemográfico, e incluyen: la exposición al tráfico vehicular, el uso de loza vidriada, el hábito de la pica, el lugar de residencia, las fundidoras de metal, el tabaquismo y el consumo de jugo de

naranja y leche, siendo el uso de loza vidriada, el consumo de leche y el consumo de jugo de naranja, los mayores predictores de los niveles de plomo sanguíneo en mujeres residentes de la ciudad de México [13, 15].

A pesar de su importancia en la salud pública, hacen falta estudios acerca del papel que la leche de vaca juega como vehículo para el plomo, así como también un enfoque más detallado de los posibles vehículos que hacen que esta se contamine desde el suelo hasta que llega a la mesa de los consumidores, y su consecuente importancia en la intoxicación por este metal, no solo de esta sino también de otros alimentos en los cuales se debe realizar de manera rutinaria [16-19]. Ya que en estudios realizados en leche pasteurizada se han encontrado niveles mayores a los límites permisibles según la legislación nacional e internacional [15].

4 PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL PLOMO

El plomo (número CAS 7439-92-1) es un elemento que se origina en la superficie de la tierra. Su número atómico es 82 y su peso atómico (molecular) es de 207.20. Tiene una presión de vapor de 1.77 mm Hg a 1,000°C, 10 mm Hg a 1,162°C, 100 mm Hg a 1,421°C y 400 mm Hg a 1,630°C (Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades, ATSDR, 1993). Su número de grupo es 14. Su punto de fusión es de 327.4°C y su punto de ebullición es de 1,740°C (ATSDR, 1993). Su gravedad específica es de 11.3, y su abreviatura química es Pb. Cuando pasa al medio ambiente, el plomo con frecuencia encuentra iones negativos con los que forma compuestos como nitrato de plomo ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) y acetato de plomo ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{O}_2)_2$). Estos compuestos no siempre tienen la forma metálica del plomo y sus propiedades pueden diferir de las de dicho elemento, como la capacidad de combustión (ATSDR, 1993). Una vez dentro de la atmósfera, puede viajar

miles de kilómetros si las partículas son pequeñas o si los compuestos son volátiles (ATSDR, 1993). Entonces, el plomo reacciona levemente con el ácido nítrico, pero a temperatura ambiente apenas le afectan el ácido sulfúrico y clorhídrico, en presencia de aire apenas reacciona con el agua para dar como resultado hidróxido de plomo, y ocupa el lugar 36 en abundancia entre los elementos de la corteza terrestre [4].

5 USOS DEL PLOMO

El reconocimiento de la exposición y el envenenamiento con plomo fue conocido desde la edad antigua y de acuerdo a ello, algunos datos indican que los compuestos de plomo inicialmente fueron usados para propósitos homicidas [3]. Esto es asombroso porque el plomo fue ampliamente utilizado en varias actividades para uso en la industria, doméstico y como propuesta medicinal. Por ejemplo el acetato de plomo, (“plomo dulce”) fue usado como edulcorante de vino y sidra, y esta fue la causa de severos envenenamientos epidémicos. En el país germano fue tan severo el problema que ocasionó muchas muertes y la prescripción o uso de mezcla de acetato de plomo con el vino fue penalizado primero en 1498 y más tarde en 1577. También se utilizaban mezclas de compuestos de plomo dentro de preparaciones médicas (así llamadas) las cuales en vez de ayudar, a muchos pacientes les ocasionaba la muerte [3, 4].

La industrialización del plomo y la de sus compuestos lograron cada vez más y más uso a inicios de la nueva era, por ejemplo: en alfarería, fundidores, construcción naval, marcos de ventana, la industria de armas, pigmentos, y más tarde en impresión de libros, y como antidetonante de las gasolinas [3, 4].

Los principales usos de este metal y sus compuestos son: en baterías, pigmentos, aleaciones, cerámica, plásticos, municiones, soldaduras, cubiertas de cables, plomadas y armamento. También se usa en la elaboración de equipo usado en la fabricación de ácido sulfúrico, en el refinamiento de petróleo, reacciones de halogenación y sulfonación. Además, su uso para atenuar ondas de sonido, radiación atómica y vibraciones mecánicas va en aumento. El tetraetilo de plomo, $(\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_5)_4)$ es el principal ingrediente del antidetonante que se añade a la gasolina para evitar detonaciones prematuras en los motores de combustión interna, y está considerado como un agente contaminante del aire [4].

6 HISTORIA DEL PLOMO COMO CONTAMINANTE

Desde tiempos muy antiguos se conocen los efectos nocivos del plomo en el organismo humano, sin embargo, solo desde hace algunas décadas y utilizando una metodología más avanzada, se han detectado los daños que aún a niveles muy bajos, ocasiona el plomo en el organismo [3, 14, 20].

Aunque el plomo es de los tóxicos más antiguos, conocido desde hace 4,000 años, sus efectos solo se conocen desde hace aproximadamente 100 años, siendo un grave problema de salud, principalmente en países de tercer mundo, y principalmente muy marcado en niños, [3, 9, 16] y aunque de manera general los más afectados son los niños y los ancianos, afecta indiscriminadamente a la población en general, ya que con las diferentes fuentes de exposición que existen, cualquier individuo es susceptible [9].

El plomo ha sido utilizado por muchos siglos y en todas partes, y a través de la historia han ocurrido epidemias de envenenamiento de manera no ocupacional, la cual era muy común. Algunos ejemplos son: la posible

participación del plomo en la caída del Imperio Romano, el cólico Devonshire, el envenenamiento por la adición del acetato de plomo dentro del vino y el envenenamiento pediátrico por plomo, así, como el uso de la gasolina con plomo la cual afecta a todos los individuos de manera indiscriminada. [3].

En México, como en muchos países de América, permanece como una amenaza la exposición ambiental al plomo con efectos deletéreos sobre los sistemas hematopoyético, hepático, renal, reproductivo y gastrointestinal [17].

7 FUENTES DE CONTAMINACIÓN POR PLOMO

El cadmio, plomo, mercurio y níquel son metales que han venido comúnmente contaminando el ambiente como resultado de la actividad minera e industrial y de las aplicaciones comerciales de estos productos al ser liberados al ambiente. El cadmio, el plomo y níquel muchas veces forman parte de los sedimentos de aguas residuales para riego del suelo agrícola o para aplicaciones a jardines caseros [8].

El agua, el alimento, el medio ambiente, el suelo, las fundidoras, los cultivos, el lugar de residencia y el lugar de exposición, están estrechamente relacionados con los altos niveles de plomo en la sangre y en la leche [2, 6, 12, 21-25], por lo tanto, se considera que el plomo y sus derivados se encuentran en todas partes del medio ambiente, como por ejemplo, en el aire, en las plantas y animales de uso alimentario, el agua de bebida, en los ríos, océanos y lagos, en el polvo, en el suelo [19], reconociéndose además, que mucho del plomo viene de diversas actividades humanas, incluyendo la quema de los combustibles fósiles, la explotación minera, y la fabricación [4].

El plomo puede ejercer efectos en todos los organismos vivos y los que viven en la aguas no son la excepción debido a que los pescadores pierden plomo en ríos, riachuelos, arroyos o pantanos, lo cual no es ajeno al problema de la contaminación. Se ha podido determinar que las 500 toneladas de plomo que anualmente pierden los canadienses contribuyen al 14% del total del plomo liberado al medio ambiente en Canadá. De las 200 toneladas perdidas en la pesca de salmones en ríos suecos, se calcula que un 1% se disuelven en las aguas cada año, contribuyendo al aumento de la concentración en las aguas. La contaminación de las aguas con el plomo nos afecta a todos, incluidos los seres humanos, porque dependemos del agua ya sea como bebida, como medio de riego de cultivo, o para abreviar animales de los que nos alimentamos [9, 26].

El agua de mar contiene entre 0,003 y 0, 20 mg/L de plomo y las concentraciones de este metal en aguas marinas contribuyen a la contaminación de los peces que habitan en ellas [19]. Por lo tanto el agua es una fuente importante de adquisición de plomo por parte de los animales que pueden ser expuestos a este, simplemente a través del agua de la llave con plomo debido a la corrosión que causa está sobre el metal [9], así como también el suelo y exposición a polvos, y finalmente alimentos contaminados durante todo el proceso [27].

Además, la aplicación de aguas residuales con sedimentos puede incrementar los niveles de plomo a 80 mg/Kg., de materia seca poco después de su aplicación, aunque el plomo de sedimentos no se adhiere tan bien al pasto como otros metales pesados [2]. Se ha reportado niveles elevados de plomo en sangre de animales que pastan o comen forraje cerca de las fundidoras, o que consumen pasturas que crecen en terrenos, suelos o tierras de cultivo que contienen altos niveles de metales pesados procedentes de industrias de la fundición, purines o residuos y materias

primas como fosfatos, siendo las principales fuentes de contaminación con metales pesados para los animales al ser consumidos por estos [2, 22, 28, 29].

Dentro de las fuentes de plomo ya mencionadas, las pasturas provenientes de lugares cercanos a carreteras y vías férreas contienen un promedio de 300 mg/Kg., de forraje [2]. Esto se debe a que el plomo atmosférico se puede adherir a los forrajes y también puede depositarse de forma directa en el suelo [2, 25]. Por otra parte, las fundidoras de metal producen fuentes significantes, arriba de los 150 mg/Kg., dentro de un perímetro de 2 km. Además, también se han encontrado niveles de hasta 45 mg/Kg., en pastura cerca de tenerías [2, 20-22, 25]. Y debido a la alta afinidad de este metal a los forrajes, u otras plantas que crecen junto con ellos, como pudiera ser la planta diente de león (*Taraxacum officinale*) la cual acumula niveles elevados y al consumirlos se generan los efectos y se transforma en una fuente mas [30].

Dentro de los animales domésticos, las vacas lecheras pueden estar expuestas a altas cantidades de metales tóxicos tales como el cadmio y el plomo en el medio ambiente [12, 21, 22, 31], siendo otra de las posibles causas de contaminación, la pintura de las instalaciones ganaderas [3, 28], que provoca intoxicaciones cuando el animal la lame [2, 32], además de que también se ha reportado, que las baterías son fuentes de contaminación para el ganado cuando este las lame [6, 22].

Por lo tanto, se considera que la ruta más común de las intoxicaciones de plomo en bovinos son: baterías viejas, trozos de pintura y asfalto desgastado y viejo [17], especialmente en rebaños de animales jóvenes [33-35]. Aunque han sido descritos casos aislados y brotes, que involucran diversas especies de animales y de varios tipos de rutas de plomo, tales

como pinturas, aceite de motor, baterías, humo y polvo de industrias de plomo, insecticidas de arseniato de plomo, pesca con plomo pesado, balas de plomo, cenizas de fogatas [7], muchas veces, en el 48% de los casos de intoxicación en bovinos no puede ser determinada la ruta de plomo [17]. De la misma manera en los cerdos y en muchas otras especies se han descrito diversas fuentes, como posibles causas de la intoxicación, entre las que habría que destacar los metales o pinturas presentes en las granjas, productos químicos usados en huertas, gases contaminantes o la ingestión accidental de gasolina [36].

Según Naresh *et al* [17], las vacas con mastitis aguda presentan un nivel más elevado de plomo en sangre y leche, porque al parecer, al haber un proceso inflamatorio se aumenta la presencia de eritrocitos en la leche, provocando el aumento del plomo en la misma, la cual es una fuente para las crías, así como también, se comentan que el consumo de leche con niveles elevados de plomo es un riesgo para la salud humana [17, 37].

En las personas, al igual que en los animales, las fuentes de plomo son: el lugar de residencia, la proximidad a fundidoras, a carreteras, a vías férreas, a zonas urbanas, la dieta, e incineradores, lo que provoca altos niveles de plomo en sangre y leche de mujeres residentes de zonas urbanas en la ciudad de México [2, 9, 12, 38]. En niños se ha demostrado que existe una correlación positiva entre la ingestión de plomo procedente de la dieta y la concentración del metal en la sangre [38].

Según Navarrete *et al*, [13], en un estudio realizado en la ciudad de México en mujeres recién paridas, los predictores de la presencia de plomo en sangre fueron: la loza vidriada, el tráfico vehicular, el lugar de procedencia, el consumo de jugo de naranja y de leche, siendo los mayores predictores de la presencia de plomo en la sangre los dos últimos.

El uso de alfarería y barro plomeado, para colocar alimentos ácidos y líquidos, tal como la ensalada de aderezo, jugo de frutas cítricas, y vino, hacen que se disuelva el plomo del vidriado [3].

Las actividades tecnológicas han incrementado la carga de plomo corporal de los humanos modernos 100 veces más que el hombre pretecnológico. Las concentraciones del plomo en el aire se cuadruplicaron durante el siglo de la revolución industrial, y de nuevo se multiplicó por tres veces después de la introducción del tetraetilo de plomo de finales de 1920 a mediados de 1960 [3].

En la contaminación del ambiente, se debe de tomar en consideración que las fuentes más comunes de emisión de plomo que contaminan la atmósfera, el suelo y los cursos de agua, son aquellas que involucran a los procesos industriales que utilizan plomo o productos que lo contienen, y los combustibles adicionados con tetraetilo de plomo ya que el plomo de las gasolinas supone el 76% de las emisiones de este metal a la atmósfera [19], y que la principal contaminación ambiental se debe a compuestos inorgánicos de plomo. Según Danza, en las áreas contaminadas aumenta el nivel de residuos en los alimentos y bebidas, así como su contenido en suelo y ambientes interiores [4].

En áreas rurales, los niveles de plomo en el aire son del orden de 0,1 μg de Pb/m^3 menos. Sin embargo, dependiendo del grado de contaminación, en zonas urbanas las cantidades de plomo en el aire están comprendidas entre 1 y 3 μg de Pb/m^3 y ocasionalmente mayores [19].

En el suelo de terrenos no cultivados se han encontrado de 8 a 20 mg de Pb/Kg ., de tierra mientras que en terrenos cultivados puede llegar a

encontrarse por encima de 360 mg de Pb/Kg., de tierra y cerca de fuentes de contaminación industrial, el suelo alcanza contenidos de 10g Pb/Kg., o más [19]. Aunque, según la EPA (Environmental Protection Agency) americana los niveles críticos se fijan en 400 mg/Kg., de tierra [26]. El plomo puede incorporarse a la cadena alimenticia cuando se deposita en el suelo, en aguas superficiales y en las plantas por su capacidad de bioacumulación [4, 19], y por otra parte porque las lombrices de tierra consumen este plomo, de manera sencilla pero eficaz, introduciéndolo a las redes tróficas y difundiendo la consecuente contaminación [26], o bien por el agua que pasa a través de tuberías que contienen plomo, así, como también de agua que ha sido contaminada por diferentes formas y medios [9, 39].

La munición fabricada con plomo para armas de fuego comenzó a emplearse hacia el año 1520. Desde entonces, ha sido un problema de contaminación del suelo, en la actualidad se debe al uso de perdigones de plomo para cacería [26]. Una de las consecuencias de la cacería en cuanto a los animales silvestres e incluso el hombre, es que muchos animales que son heridos por el disparo de un cazador, sobreviven; un perdigón de plomo que queda incrustado en el músculo, curiosamente no suele producir problemas, ya que las condiciones de su entorno no favorecen la corrosión ni la disolución del plomo. Pero si ese animal es capturado por un rapaz, al comer su carne puede ingerir inadvertidamente el objeto de plomo, sea perdigón (patos, tórtolas, conejos, liebres) o bala (jabalíes, ciervos). A partir de ahí surge el proceso de absorción e intoxicación. [26].

Por tal motivo y como se ha mencionado, la dieta es una fuente importante de exposición de plomo. Un adulto sano no expuesto al plomo ingiere diariamente de 0,3 a 0,5 mg de este metal, el 80% del mismo es eliminado por el riñón. Si la ingesta es superior a esta el plomo se acumula y

puede provocar una intoxicación. Sin embargo, el contenido medio en los productos alimentación no parece ser causa de alarma [19].

La FDA (Food and Drug Administration) calculó en 1979 que aproximadamente el 20% del plomo presente en la dieta diaria de las personas de más de un año, procedía de los alimentos envasados. Por eso son tan interesantes los envases metálicos por embutición de las planchas metálicas, que evitan por lo menos las soldaduras laterales de los botes. Precisamente puede ser tan importante este contacto, que la EPA (Environmental Protection Agency) de los EEUU, estima que las conservas aportan actualmente el 15% del plomo vehiculizado por los alimentos, que recibe el consumidor en promedio en aquel país. Los envases de cristal empleados en la alimentación no pueden contener más del 24% de óxido de plomo para no producir toxicidad por migración de este hacia el alimento, debido a la acidez y al calor [19].

Los hongos silvestres han sido ampliamente y popularmente consumidos en diversos países del mundo, pero en especial en los de Europa Central y del Este. Y por lo regular los más consumidos son los del género, *Agaricus*, *Macrolepiota*, *Legista* y *Calocybe*, los cuales acumulan en su cuerpo altos niveles de cadmio, mercurio y plomo por lo cual son una fuente de contaminación [40].

8 TOXICOCINÉTICA DEL PLOMO EN EL ORGANISMO.

8.1 Vías de Entrada

Se han conducidos diversos estudios para determinar la cinética de plomo y recordar cómo se mueve este a través del cuerpo de animales expuestos ayuda a minimizar el riesgo para el ganado y reducir la contaminación de los alimentos de origen animal para los humanos. Una vez que los productores conozcan como el plomo es tóxico para su ganado y las

vías en como es encontrado, pueden empezar a crear medidas preventivas para reducir las exposiciones [6].

Parte del plomo que entra a nuestro organismo a través de los pulmones e intestinos se absorbe y se distribuye a todos los órganos y tejidos del cuerpo; la otra parte es desechada, principalmente a través de la orina y las heces fecales (figura 1) [4, 8, 20, 38].

Tanto para los animales como para los humanos, existen tres principales vías de entrada del plomo. Estas son las siguientes; respiratoria, oral y cutánea [4, 8, 20, 27, 39].

8.1.1 La vía respiratoria.

Es la vía de entrada más importante, penetrando el metal por la inhalación de vapores, humo y partículas de plomo. El 50% de plomo depositado en los pulmones se encuentra en la sangre circulante tras aproximadamente 50 horas, pasando un porcentaje a tejidos o siendo eliminado. El grado de absorción de plomo por esta vía depende de la concentración ambiental del lugar de trabajo, del tiempo de exposición, de la forma física y química del plomo inhalado, de factores personales y de condiciones de trabajo [8, 20].

Dependiendo del tamaño de partícula, el plomo es absorbido rápidamente por el pulmón cuando es inhalado hasta en un 70%, o bien, pasa a través del tracto respiratorio, se aloja en los pulmones y se inicia el proceso de deterioro de los mismos y de intoxicación general que ataca el sistema nervioso y el cerebro en sus diferentes aspectos especialmente en niños, las mujeres embarazadas y en personas que se ubican en el estrato

generacional de la Tercera Edad [4]. La ruta primaria del plomo inhalado han sido las emisiones de automóviles que usan gasolina con plomo [39]. Por lo tanto, esta vía de exposición es debida a la poca consideración que se tiene con el medio ambiente principalmente la contaminación del aire, ya que una vez dentro de la atmósfera, este puede viajar miles de kilómetros si las partículas son pequeñas o si los compuestos son volátiles [4]. La mayoría de las pinturas contienen plomo, el cual es relativamente insoluble. Puede absorberse a través de sitios subcutáneos e intramusculares y por el tracto respiratorio [41].

8.1.2 La vía oral.

Según Bell, los mamíferos pueden regular su consumo de algunos minerales, particularmente aquellos esenciales como el sodio. Esto se logra por consumo específico, el que tiene componentes tanto genéticos como de aprendizaje. Sin embargo, algunos metales potencialmente tóxicos tales como el talio, son incoloros, insípidos e inodoros, especialmente para los humanos. Algunos metales pesados, tales como el zinc y cobre pueden ser detectados en los alimentos por los mamíferos, ya que estos tienen un efecto inhibitorio sobre el sabor dulce lo cual se debe a la competencia por el receptor de proteínas del nervio de la cuerda timpánica en la lengua [2].

Las partículas son ingeridas directamente a través de las manos, bebidas o cigarrillos, contaminados. Constituye la segunda vía de entrada en importancia de plomo en el organismo. Hay también un porcentaje de plomo que después de haber sido inhalado es vertido posteriormente al tubo digestivo por los mecanismos de aclaración del pulmón. Del 5 al 10% del plomo ingerido por esta vía pasa a la sangre y el resto es eliminado por las heces [8, 20].

El sitio primario de absorción de plomo en los niños es el tracto gastrointestinal. Los niños absorben arriba del 50% del plomo de su ingesta, cerca de 5 veces más que los adultos [27]. La absorción gastrointestinal es favorecida por la deficiencia de hierro o deficiencia de calcio, y/o dietas altas en grasa [39].

El forraje que está en las cercanías a las vías férreas son una fuente de exposición y aunque los bovinos son hábiles para detectar plomo sobre dicho forraje en concentraciones que comúnmente se encuentran en regiones contaminadas, en particular, aquellas cercanas a grandes carreteras y cerca de donde llega el metal, la selección solo puede ser hecha cuando se sobrepasa la máxima concentración dietética tolerable, que es 30 mg/Kg., para el ganado de acuerdo a la NRC (1980), lo cual causa una reducción en su tiempo de pastoreo, así como también, de los bocados de pastura, debido que prefieren pasturas sin plomo [2]. La vía oral es la principal a la cual están expuestos los animales [41].

El problema de la ingestión de plomo de caza por las aves acuáticas es un fenómeno conocido desde finales del siglo XIX, y desde entonces, se ha documentado ampliamente. La acumulación de perdigones de plomo en humedales a lo largo de los años debido a la práctica de la caza o del tiro deportivo, lo que aumenta el riesgo de ingestión de perdigones por aves acuáticas [42], por lo tanto es considerado como una de las principales causas de intoxicación y muerte de éstas, tanto en España como en el resto del mundo [43].

Solo en España, se estima que mas de 50, 000 aves acuáticas mueren cada año victimas del saturnismo, al confundir perdigones o pequeños pesos de pesca con piedrecillas, siendo esta la primera causas de muerte por intoxicación. Las aves acuáticas se reúnen y concentran en las zonas

húmedas para criar, alimentarse o descansar, y desde siempre han sido objeto de una intensa presión cinegética. El plomo metálico es muy resistente a la acción del oxígeno o incluso a la del ácido sulfúrico, pero por las condiciones del estómago muscular de las aves acaban por disolverlo, el efecto del ácido clorhídrico y la acción abrasiva de las piedrecillas, que las aves ingieren para que actúen de manera semejante a nuestros dientes, erosionan los perdigones, pudiendo entonces absorberse los compuestos de resultantes de plomo [26], aunque para que el plomo ingerido resulte peligroso, hay que considerar cuatro factores: dosis, frecuencia de ingestión, tiempo de permanencia en el estómago, y pH gástrico [43]. Y es de esta manera como se ven afectadas las aves silvestres, en particular en las acuáticas (patos, cisnes, ánsares y flamencos), en los que el problema es más grave en términos numéricos. En España se calcula que mueren anualmente entre 30 - 50 mil aves, dentro de las aves afectadas se encuentran; Ánade real *Anas platyrhynchos*, Cerceta común *Anas crecca*, Ánade silbón *Anas Penélope*, Pato cuchara *Anas clypeata*, Ánade rabudo *Anas acuta*, Focha común *Fulica atra*, Pato colorado *Netta rufina*, Malvasía *Oxyura sp.*, Porrón común *Aythya ferina*, Porrón pardo *Aythya nyroca*, Calamón común *P. porphyrio*, Zampullín cuellinegro *Podiceps nigricollis*, Tarro blanco *T. tadorna*, Flamenco rosado *Phoenicopterus ruber* [43]. Sin embargo, no nada más estos son afectados sino también las perdices, faisanes y otras aves cinegéticas que son igualmente víctimas del saturnismo [26].

La ingestión de plomo por las aves acuáticas no es el único problema que supone la utilización de perdigones de plomo [42]. Otro grupo de aves castigadas por el saturnismo es el de las rapaces, las cuales son animales emblemáticos y protegidos por la ley en diversos países, estas en su caso el saturnismo se produce por un mecanismo distinto al de las aves acuáticas y otras familias. De hecho, las aves de presa lo hacen por un sistema al que

están expuestos igualmente otros depredadores y, entre ellos los propios humanos [26].

Los efectos subletales del plomo son muy diversos, y rara vez han sido constatados en poblaciones silvestres. Las rapaces (Falconiformes), situadas en la cúspide de las cadenas tróficas, son el segundo grupo en importancia afectado por este contaminante. Aunque existe una diferente exposición en relación con sus hábitos alimenticios y la probabilidad de ingestión de plomo, así como una diferente susceptibilidad a sus efectos, la intoxicación letal por plomo, tanto predadoras, como carroñeras [44].

Las aves rapaces también ingieren perdigones al consumir presas que los adquieren a través de disparos enquistados en su cuerpo. La intoxicación por plomo en rapaces fue descrita por primera vez hace unas décadas y se han encontrado numerosos casos desde entonces. La muerte por saturnismo se ha descrito en 18 especies de rapaces diurnas. En España, se ha diagnosticado la intoxicación en aves carroñeras como el buitre leonado *Gyps fulvus*, así como también otras aves de presas con tendencias carroñera como el águila real *Aquila chrysaetos*, el águila imperial ibérica *Aquila adalberti* y el busardo ratonero *Buteo buteo*. La ingestión de perdigones ha sido estudiada mediante el examen de las egagrópilas en el aguilucho lagunero *Circus aeruginosus* en el delta del Ebro y en el alimoche común *Neophron percnopterus* en las islas Canarias [42]. También ha sido identificada como una de las principales amenazas para especies como los pigargos americano (*Haliaeetus leucocephalus*) o europeo (*H. albicilla*), o el cóndor de California (*Gymnogyps californianus*), cuyo declive y recuperación están íntimamente relacionados con este contaminante [44].

Además, la gran cantidad de presas cinegéticas malheridas o no cobradas presentes en Fuerteventura también está disponible para otras

especies endémicas depredadoras o carroñeras como ratoneros (*Buteo buteo insularum*), halcones de berbería (*Falco pelegrinoides*) y cuervos (*Corvus corax canariensis*), las cuales son también sedentarias y todas ellas presentan alguna categoría de amenaza según el Catálogo de Especies Amenazadas de Canarias (Decreto 151/2001 de 23 de julio). La intoxicación por plomo, puede también suponer un riesgo elevado para estas poblaciones, y no cabe descartar que haya desempeñado un importante papel en el declive de estas y otras especies de rapaces en el conjunto del archipiélago y el mundo [44].

8.1.3 La vía cutánea.

En el caso del plomo orgánico, la absorción por vía cutánea es débil, siendo lo contrario para el plomo inorgánico. Este, se puede adquirir por la exposición al medio ambiente y principalmente a las condiciones higiénicas de trabajo [8, 39, 45].

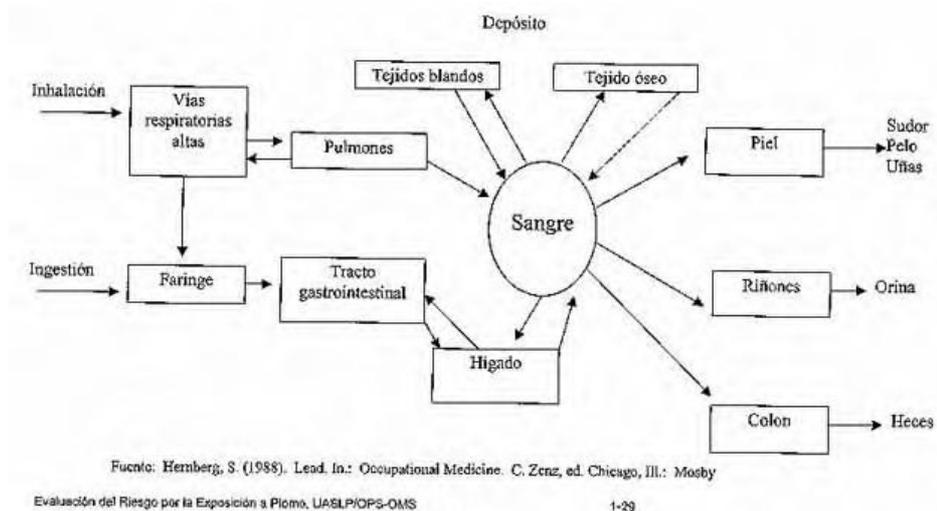


Figura 1. Evaluación del Riesgo por la Exposición a plomo de acuerdo con la UASLP/OPS/OMS. Tomado de Santibañez-López [4].

8.2 Distribución y Almacenamiento del Plomo en el Organismo

Una vez que el plomo pasa a la sangre se establece un intercambio dinámico entre los diferentes tejidos a los que el plomo se dirige. Primeramente, se adquiere por medio de la dieta y el medio ambiente, posteriormente pasa a la sangre de donde se dirige al hueso y tejidos blandos donde se acumula, siendo el hueso el tejido de mayor acumulo del metal, posteriormente se elimina por medio de las heces, orina, sudor y leche [4]. Tras la inhalación o ingestión, el plomo absorbido pasa al torrente sanguíneo, desde donde se distribuye a los diferentes compartimentos. El 95 % del plomo sanguíneo está unido a los eritrocitos [8, 20, 38]. El que logra quedarse en el cuerpo, en un 95 por ciento se acumula durante años en los huesos; y el que no, durante días o minutos en los diversos órganos, y compartimientos (plasma) [4].

La vida media del plomo en el compartimiento sanguíneo es de 35 días, pero pueden existir grandes variaciones individuales. El segundo compartimiento lo constituyen los tejidos blandos (tejido nervioso, riñón, hígado, etc.). La vida media del plomo en este caso es de 20, 30 y hasta de 40 días [8, 20].

De entre todos los compartimentos, el esqueleto es el que contiene la gran mayoría (80-90 % o más) del plomo almacenado en el organismo. La vida media del plomo en el hueso es de 20 a 30 años [5, 8, 14, 20, 23]. Una parte de este depositado al nivel óseo (tejido óseo trabecular) se encuentra en forma inestable, y por tanto es fácilmente removible en determinadas condiciones (acidosis, descalcificación) y en equilibrio con la sangre. El resto queda almacenado (tejido óseo compacto) y va aumentando progresivamente a medida que continúa la exposición. Tanto los tejidos blandos como la sangre constituyen las unidades de intercambio activo,

mientras que el esqueleto constituye la unidad de almacenamiento o de intercambio lento [8].

Un dato adicional sobre la distribución de plomo en bovinos y en aves es que cuando hay partículas en el rumen, retículo, y en el caso de las aves en la molleja y altos niveles almacenados en sangre, hígado, bilis, riñón, orina y hueso estos son una fuente de continua absorción, redistribución y eliminación [35]

8.3 Absorción del Plomo a Nivel Intestinal

Las formas de plomo orgánico son absorbidas a través del pulmón y tracto gastrointestinal; los compuestos orgánicos de plomo pueden ser absorbidos a través de la piel [46], y como se ha mencionado ya anteriormente en este documento la absorción intestinal depende de la forma química en la que el metal se ingiera y de las interacciones con otros componentes de la dieta. En el hombre, la absorción media de plomo es de un 10% de la dosis ingerida, en los niños la absorción media de plomo es de un 50% de la cual se retiene el 32% en el organismo, en los animales de laboratorio, en animales recién nacidos la absorción es del 50% y del 1% o un poco más en animales adultos, de la dosis administrada [13, 14, 38]. Se considera que la absorción de plomo por los animales es baja, y parece existir un cierto mecanismo de regulación de tal forma que al aumentar la exposición a fuentes, no aumenta linealmente la retención en el organismo [28]. Hariono en 1991, encontró experimentalmente que los zorros voladores (*Pteropus poliocephalus*) absorben entre el 55% y 75% del plomo inorgánico ingerido; mucho mas alto que en las ratas (16%) y muchas especies de animales (5-10%). Con base a esto Zook et al., sugieren que los zorros pueden ser relativamente mas resistentes al plomo que otros animales [47].

La presencia de tan elevadas concentraciones de perdigones en el hábitat de las aves acuáticas, tiene una repercusión inmediata muy negativa: ya que pueden ser ingeridos por ellas al confundirlos con piedrecillas o, en menor medida, con alimento. En efecto muchas aves ingieren piedrecillas para posibilitar la trituración de elementos duros de su alimentación (semillas, tubérculos, fibras) y por tanto la digestión de ellos en el estómago muscular (popularmente conocido como molleja), y la posibilidad de confundir un grano calcáreo o granítico con un perdigón es muy grande (o un pequeño pedazo de plomo de pesca), el problema es que terminan disolviéndose y pasando a la corriente sanguínea [26, 42, 43], la frecuencia con la cual se acumulan en el estómago de las aves, depende de su comportamiento trófico. Los buceadores presentan proporciones de incidencia siempre superiores a las de los herbívoros y a las de los nadadores de superficie, en las aves se exagera el problema de la intoxicación con plomo. Por el efecto combinado de dos factores: la conformación de su sistema digestivo, y por la elevada facilidad con la que las aves silvestres pueden hallar e ingerir objetos de plomo, y en particular perdigones, con respecto al primer factor, el estómago está dividido en dos partes: el estómago glandular (proventrículo) en donde se produce ácido clorhídrico y enzimas para la digestión de alimentos y el estómago muscular (ventrículo) en el que muchas especies almacenan guijarros (gastrolitos) con las que muelen los alimentos y desgastan los perdigones [43].

Se sabe que los peces también absorben y acumulan metales pesados, incluyendo metales tóxicos como el Cd, Cr, Pb, As y Hg, (los cuales inducen la apoptosis) que no son esenciales para su crecimiento y desarrollo. Sin embargo el exceso en la acumulación de estos metales puede ser tóxico para estos. Ya que inducen efectos tóxicos crónicos o agudos en diferentes tipos de células de estos, de mamíferos y humanos el mecanismo fundamental de los metales pesados es la citotoxicidad y solo es definida

como el papel de inactivación de algunas enzimas esenciales, a través de la unión de a grupos sulfhídricos y la producción de especies de oxígeno reactivo (ROS) que mas tarde son considerados por ser el primer paso en muchos procesos tóxicos tales como la oxidación lipídica, daño en la cadena del DNA inducido por oxido nítrico. El Cd, Cr, Hg, Cu, As, y el Pb inducen apoptosis en las células de los peces [48].

8.4 Acumulación de Plomo en el Hueso

Después de su absorción, el plomo es distribuido en tres sistemas: sangre, tejidos blandos y hueso. La concentración en cada compartimiento varía [39], siendo del 10 -20% del plomo retenido en el cuerpo almacenado en tejidos blandos tales como riñón, hígado, médula ósea y cerebro, sitios donde el plomo ejerce sus efectos más tóxicos en niños [39].

Es importante tomar en consideración que el plomo llevado a los tejidos blandos suele pasar lentamente a los huesos largos, en los que se deposita junto con el calcio, como fosfato de plomo terciario insoluble. A ello se deben las bandas transversas (líneas plúmbicas) de densidad aumentada en los cartílagos de crecimiento que se observan en las radiografías de las epífisis (metáfisis) de los huesos, algo que es muy similar en todas las especies [4]. Además, también se deposita en huesos cancerosos y puede conformar el 60% del total de la carga corporal [35]. La pequeña estatura en los niños expuestos es debida a que el plomo induce la inactivación de la osteociclina, una proteína de 5700 kDa, involucrada en la resorción y mineralización del hueso. La intoxicación por plomo, además de todos estos daños, genera problemas de audición [27].

El hueso es el tejido que más se afecta bajo condiciones de exposición crónica, ya que al acumularse en él [29], opera como reservorio

del metal, el cual puede ser movilizado en estados fisiológicos y patológicos en los que aumente la resorción ósea, como en la preñez o la lactancia [38], además de que se conoce que el depósito óseo está influenciado por todos los procesos que afecten el almacenamiento o movilización de calcio en el mismo [14, 39].

Debe considerarse que las exposiciones crónicas a bajos niveles muchas veces no causan síntomas clínicos en el vacuno, porque los huesos secuestran el plomo y lo liberan lentamente a la sangre para que sea excretado posteriormente por diversas vías, siendo una de ellas la leche (NRC, 2001). El plomo se acumula más en huesos que en tejidos blandos, por esta razón los aportes de las carnes a la dieta son muy bajos, algunas veces [28].

En los últimos años se ha incrementado el interés por descubrir y validar marcadores biológicos que permitan conocer mejor los mecanismos de toxicidad del plomo. En 1972 Needleman y colaboradores utilizaron por primera vez la dentadura decidua para medir el plomo acumulado en niños expuestos. Sin embargo, ese biomarcador no fue práctico, ya que no todos los dientes estaban disponibles en todas las poblaciones o en todas las edades, y a que la acumulación en los mismos varía a lo largo de la vida [49].

A la fecha el hueso es un biomarcador de la exposición, tanto en dosis interna como externa de plomo. En un estudio en el que se realizó el análisis de huesos fracturados, hueso cortical y dentina de los dientes de personas ya muertas que padecieron alguna enfermedad mental y que vivieron en asilos [49], se encontró plomo, lo que sugiere que dichos individuos estuvieron expuestos en las etapas tempranas de su vida (primera y segunda década), en las cuales es importante la asimilación de calcio para el desarrollo de los dientes, huesos largos en desarrollo y huesos corticales, y

que al no estar disponible en las cantidades requeridas y debido a la similitud de polaridad con el plomo, este último es utilizado éste en su lugar, pasando a formar parte constituyente de los huesos [14, 49].

Las acciones tóxicas del plomo se atribuyen a su afinidad por los sitios de acción molecular del calcio, en los que el metal actúa como su sustituto en varios reguladores intracelulares, ya que es capaz de activar las fosfodiesterasas dependientes de la calmodulina y las proteínas cinasas dependientes de la misma, teniendo además, efectos sobre los canales de calcio [14]. A través de su similitud con el calcio y la activación de la calmodulina puede inducir la fosforilación en la unión de elementos proteicos, esto a niveles de 50ppm [18].

Algunos estudios sugieren que la vida media del plomo en el hueso es de aproximadamente 5 a 19 años [14, 23], mientras que otros indican que el plomo retenido por el cuerpo es almacenado en los huesos, en los cuales puede permanecer hasta por 30 años e incluso más, mientras que en cosa de días y minutos lo hace en diversos órganos y plasma [4, 39, 49]. Por otra parte hay evidencia de que el plomo óseo puede regresar a la sangre en proporciones sustanciales (de un 45% a un 70% del total del plomo en sangre), aún después de cualquier exposición, demostrando que en animales, es una fuente endógena de exposición y más aún, cuando hay resorción ósea. En las personas adultas, cerca del 95% del plomo se acumula en hueso y en niños aproximadamente un 70% [4, 14, 23].

En las mujeres, mucho del plomo ingerido pasa al hueso y se acumula en él, y cuando hay lactancia o preñez, por la resorción ósea, pasa a la sangre, al feto y posteriormente a la leche, conteniendo esta en muy altos niveles [14, 50]. También se ha señalado que en niños recién nacidos, el

nivel de plomo es más alto que en sus madres debido a lo ya señalado anteriormente [13].

En aves numerosos trabajos han puesto de manifiesto que las hembras presentan mayores niveles de plomo en hueso que los machos. Así mismo, las hembras reproductoras pueden acumular 4-5 veces más que las no reproductoras. Esta mayor acumulación está relacionada con el aumento en la tasa de renovación del calcio esquelético, necesario para la formación de la cáscara de huevo durante la reproducción. La absorción y metabolización del plomo en los distintos tejidos de las aves es altamente variable, y depende de múltiples factores, tales como el sexo, la edad, la dieta, las alteraciones hormonales (que se producen durante el período reproductor, la muda o por interacción con otros compuestos disruptores, como por ejemplo, pesticidas), y las posibilidades de la continuación de la exposición. [44]. En un modelo para la intoxicación crónica por plomo en gallinas adultas, se encontró que los niveles sanguíneos son significativamente menores en gallinas que en gallos si importar que estén recibiendo la misma dosis oral de plomo, sin en cambio a nivel óseo es lo contrario [51].

8.5 Vías de Eliminación del Plomo Absorbido

El plomo absorbido es eliminado principalmente a través de la orina, una pequeña parte es eliminada en la bilis por las heces. La porción de plomo que ha sido ingerida y no absorbida es igualmente eliminada por las heces. Otras fuentes de eliminación y contaminación son la saliva, la carne y la leche como lo es el caso de los bovinos [8]. En el caso de la baja exposición, existe un equilibrio entre el aporte del tóxico y su eliminación, pero una vez que se sobrepasa cierto nivel, la eliminación del metal no corresponde con el grado de la carga corporal, es ahí donde empieza la

acumulación y el organismo lo elimina a más volumen y velocidad para evitar los altos niveles en la sangre, pero una parte del plomo se acumula en el organismo, siendo el tejido óseo el que mayormente acumula el metal, debido a su similitud con el calcio [8].

Una vez que el ganado ha sido expuesto al plomo, es importante determinar la velocidad de eliminación. Los rangos de eliminación dependen del tiempo de exposición, concentración de esta, y del número de exposiciones previas, así como de los factores desencadenantes de la eliminación del plomo como lo son la gestación y lactancia, y como en la vaca lechera son constantes estas significantes variantes los niveles de eliminación suelen ser altos [6].

9 EFECTOS DEL PLOMO EN EL ORGANISMO

El envenenamiento por plomo ha sido reportado tanto en humanos como animales domésticos [52]. Es un elemento traza no esencial, cinéticamente lábil [53], es un metal pesado potencialmente tóxico, que tiene efectos inclusive a muy bajas concentraciones y principalmente para los niños, quienes son los más afectados, con efectos deletéreos en órganos, sistemas y procesos fisiológicos, dentro de los cuales se incluyen el desarrollo de la línea roja hemática, el sistema urinario, los riñones, el sistema cardiovascular, el aparato reproductor y probablemente, el aspecto de mayor gravedad, el desarrollo del sistema nervioso central y periférico [3, 4, 12, 14, 27, 28].

En los Estados Unidos el plomo está considerado como uno de los riesgos más importantes para la salud de los niños [38, 53], pero también representa graves riesgos en la mujer, en la cual, a mayor peso corporal se incrementan sus niveles y también con el tiempo de exposición, lo que

significa que a mayor tiempo de exposición mayor será el nivel de plomo en el organismo [25, 38].

Por su similitud con el calcio, el plomo se almacena en el hueso, donde se deposita hasta un 90% de lo ingerido [28], de ahí que en condiciones fisiológicas o patológicas en las que hay una resorción ósea mayor (como el parto, la preñez y la lactación), se eleven las concentraciones del metal en la sangre y por consiguiente también en la leche [13, 14, 28]. Por lo tanto, en las mujeres que en su niñez estuvieron expuestas al metal, se origina la movilización del plomo durante el embarazo y la lactancia con efectos tóxicos sobre el producto al atravesar esta la barrera placentaria, o bien, al ingerir el recién nacido leche materna con elevadas concentraciones de plomo [13, 47].

En sus primeros meses de vida, los niños son muy susceptibles, como resultado de su rápido crecimiento, probablemente el grupo poblacional más sensible a los efectos tóxicos del plomo, teniendo como resultado inmadurez de riñones e hígado y vulnerabilidad de la mielinización del sistema nervioso central durante los primeros años de vida [12, 38].

Otros factores que resaltan el peligro de las intoxicaciones por plomo en niños, es que en humanos, la absorción en el intestino es de un 50% en niños mientras que es tan sólo de un 10% en adultos. Esto demuestra que en los niños más jóvenes, la ruta de exposición es a través de la ingestión, debido a que la absorción gastrointestinal es más eficiente que en los adultos, principalmente en los deficitarios de hierro y calcio en su dieta [4, 12, 24, 27, 28], además de que según Lidisky [3], en los niños, niveles sanguíneos de 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$, tienen efectos nocivos como retraso mental debido al retardo en el desarrollo neuronal [3, 27].

Los adultos expuestos a altos niveles de plomo pueden experimentar anemia, disfunción del sistema nervioso, psicosis aguda, confusión, problemas renales, hipertensión, disminución de la fertilidad y abortos. Las personas expuestas por largos periodos sufren de deterioro de la memoria, tienen tiempo de reacción prolongado y habilidad reducida para recordar [54].

El plomo es tóxico para todas las formas de vida. No es quizás tan efectivo y rápido como el arsénico o el talio, ni tan dramático y potente como el cadmio o el mercurio, pero seguramente por esta falta de contundencia diversos expertos lo consideran uno de los tóxicos que más estragos ha causado a la humanidad y a multitud de especies animales, domésticos o silvestres o a lo largo de la historia [26]. Pues todas las especies animales son susceptibles, pero el envenenamiento se observa más frecuentemente en ganado vacuno, caballos, perros y aves acuáticas, mientras que chivos, pollos y cerdos son más resistentes y de todos los animales jóvenes son más susceptibles [41].

El ganado bovino es la especie más frecuentemente afectada por envenenamiento con plomo. Incluso, se reporta que comúnmente los bovinos son 10 veces más afectados que otras especies domesticas [52]. A pesar de esto, se ha reportado [29] que las vaquillas de engorda pueden tolerar hasta 1,000 ppm de plomo sin tener efectos adversos en su rendimiento, consumo y ganancia de peso, aunque, la adición de este a las pasturas reduce la tasa de digestión, debido a la fase retardada de crecimiento microbiano y una reducida actividad en la etapa de meseta de la vida microbiana [2]. Debido a que, cuando el aporte de plomo en el forraje es elevado, se provoca una mayor producción de gas, lo que disminuye el crecimiento bacteriano y el consumo de alimento, esto último, debido aparentemente a que el ganado vacuno tiene la capacidad de detectar el metal en el alimento, una vez que ya ha tenido contacto anteriormente con éste [2].

El plomo es probablemente uno de los tóxicos más importantes y relevantes en lo que se refiere a intoxicación por metales pesados en las explotaciones ganaderas. El grado de afectación es variable entre las distintas especies [36] y su concentración en los tejidos puede ser considerada tóxica para algunos animales o especies de animales dependiendo de una variedad de respuestas con respecto a las diferentes concentraciones y la duración de la exposición [47].

El plomo ocasiona efectos tóxicos sobre el tracto gastrointestinal, sobre el sistema renal y sobre el SNC y periférico, así como interferencias con sistemas enzimáticos implicados en la síntesis del grupo heme [19].

9.1 Neurotoxicología

El plomo es un neurotóxico periférico y central que causa, particularmente en niños, efectos neuropsicológicos, y neurofisiológicos adversos que pueden ser responsables de la moderación del apetito [2]. En el trabajo de Bellrose, se indica la posibilidad de que la interacción de calcio-plomo interfiera con respecto al consumo de alimento, ya que el incremento en las concentraciones de calcio en la dieta deprime el consumo de alimento y produce un retardo en la ganancia de peso. El plomo puede tener un efecto coincidente y produce efectos similares al calcio. En estudios con perros la prolactina esta directamente involucrada en el incremento plasmático de ácidos grasos libres un efecto similar producido por la hormona de crecimiento. Posiblemente el incremento de prolactina refleja un esfuerzo por estabilizar los niveles de ácidos grasos libres, liberados por el catabolismo de lípidos y proteínas ante el proceso compensatorio de la anorexia inducida por el plomo. En muchos mamíferos y pollos inmaduros la privación de alimentos reduce la glucosa sanguínea e incrementa los ácidos grasos libres, sin

embargo en los gansos la situación es todo lo contrario en esta los niveles de glucosa plasmática esta insignificamente elevados mientras que los ácidos grasos libres son significativamente mas bajos, lo que indica una severa hambruna y como adición el ácido úrico es inusualmente alta lo que sugiere un incremento en el catabolismo de proteínas y quizá también disfunción renal. Además, los niveles plasmáticos de hormona de crecimiento pueden esperar un incremento cuando los niveles de ácidos grasos libres son bajos, especialmente si hay mas demanda de ácidos grasos libres para la oxidación por los músculos, desde que se conoce que la hormona de crecimiento tiene un fuerte efecto adipocinético tanto en mamíferos como en aves, por lo tanto los gansos moribundos por el plomo venenoso pueden experimentar una considerable pérdida de peso [55].

El plomo también interfiere en la liberación de la acetilcolina o bien en su reabsorción y, en la consecuente síntesis de acetilcolina, también inhibe la adenilciclasa del SNC. Con niveles sanguíneos inferiores a 60 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ puede existir ya un retraso en la velocidad de conducción del impulso nervioso. Algunos autores sugieren el uso de estudios electromiográficos en la evaluación de la exposición crónica la cual disminuye la velocidad de conducción en los nervios periféricos. Los efectos sobre el sistema nervioso central han sido descritos de manera diferente: desde no evidentes hasta limitados a una reducción de los rendimientos globales, o alteraciones de las funciones psíquicas más complejas [8, 20], existiendo también reportes de que aun a muy bajas concentraciones causa déficit o retraso mental [10, 16, 39].

Numerosos estudios en ratas demuestran que la exposición al plomo a niveles sanguíneos clínicamente relevantes, altera bruscamente la liberación de muchos neurotransmisores clásicos, incluido el glutamato, la acetilcolina, el ácido gamma aminobutírico (GABA), y la dopamina. Las anormalidades en

el sistema dopaminérgico en el cerebro medio, es punto clave en la etiología del déficit de atención y los desordenes de hiperactividad. Si bien, aunque la etiología de estos es multifactorial, las evidencias sugieren que la exposición a plomo es un factor de riesgo para el desarrollo de estas, además de que el sistema de la dopamina está involucrado en el conocimiento, atención, mecanismos compensatorios y función motora y puede participar o participa en muchos desordenes psiquiátricos y neurológicos [18].

La interleucina (IL)-6 es una citosina producida solamente por la microglia y astrocitos y juega un papel pleiotrópico en el sistema nervioso central, y su secreción se ve bloqueada por el plomo [56], además de que la exposición al plomo altera algunos sistema hormonales, como lo es el incremento en la liberación de las cuatro hormonas que dependen de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) (T3, T4, T4L y la misma TSH), lo cual se debe, a un mecanismo de descontrol del sistema de retroalimentación negativo de la TSH, debido a la competencia del plomo con la dopamina en el mecanismo de regulación del eje hipotálamo-hipofisiario, hasta un punto en que su acción tóxica predomina en la liberación de la TSH [57].

En los niños el efecto más adverso que el plomo puede ocasionar aun en bajas concentraciones a nivel nervioso central, es la disminución del coeficiente intelectual. En algunos estudios se ha reportado que las exposiciones durante la infancia se han asociado con: desordenes de hiperactividad/déficit de atención; incremento en la falta de habla, dificultad para leer, bajo vocabulario; bajo nivel académico; e incremento del riesgo de comportamiento delincuente y antisocial. Por lo tanto, no solo provoca problema de la salud, sino también problemas de repercusión económica y social [3, 27].

En la intoxicación aguda por plomo, lo más característico desde el punto de vista clínico, es el edema del parénquima cerebral con daño vascular, destrucción de células nerviosas en la sustancia gris y desintegración de la neuroglia. Esto es debido a que las cifras de plomo en encéfalo e hígado pueden ser de 5 a 10 veces mayores que las de la sangre [4]. Además, produce lesiones neuronales difusas, vasodilatación y extravasación de líquidos en el encéfalo, y a nivel del sistema nervioso periférico, desmielinización del asta anterior de la médula y más tarde, puede aparecer atrofia y degeneración de los axones de las fibras nerviosas [4], la encefalopatía es una de las manifestaciones más conocidas de su toxicidad, en la que involucra los núcleos de los nervios craneales algo que suele ser común y se manifiesta con ataques de ceguera [3].

En algunos casos de bovinos, las lesiones severas incluyen edema cerebral con afección especial a las meninges de la corteza caudal, causando una hernia del cerebelo hacia el foramen mágnum. Histológicamente se observa necrosis neuronal individual, malacia cerebrocortical, gliosis y ácido-resistencia ocasional [7].

En un modelo transversal de una barrera hemato-encefálica (BBB) *in Vitro* usando células Z310 de epitelio coloidal descongelado, se encontró que la exposición temprana al plomo (antes de la formación de la barrera hermética), reduce significativamente las uniones de la BCB en 5 y 10 μ M, evidenciando la reducción de los valores de resistencia eléctrica transeptelial >20% (TEER), e incrementa en un 20% la permeabilidad celular a la sucrosa. Sin embargo, la exposición después de la formación de la barrera hermética no causa ninguna disfunción detectable en esta. El tipo de células que constituyen la barrera hemato-encefálica (BBB) y el fluido de la barrera hemato-cerebroespinal (BCB) son totalmente diferentes, por ejemplo, un endotelio en la BBB y en la BCB un epitelio. Sin embargo, ambas barreras

comparten una característica común – la hermética conjunción entre células adyacentes, empero, la exposición al plomo altera selectivamente a nivel de la proteína celular, lo que en consecuencia, reduce las uniones y aumenta la permeabilidad de la barrera sanguínea hermética, además de que la barrera inmadura parece ser más vulnerable a la toxicidad por plomo que la madura, por lo que, el buen desarrollo de la barrera cerebral es posiblemente el factor que contribuye a que el plomo induzca neurotoxicidad entre los niños jóvenes [58] .

9.2 Hematotoxicología

El nivel de plomo en sangre representa sólo cerca del 5 al 10% de la carga corporal total. Una vez en la sangre, cerca del 99% se encuentra en los eritrocitos y no se puede difundir a través de las membranas celulares, y del 1 al 10% plasmático, es polar y por lo tanto, capaz de atravesar las membranas y posee actividad biológica [39].

Los efectos hematológicos del plomo se conocen desde hace mucho. La anemia por envenenamiento es hipo- o normocrómica y de un grado moderado. Se acompaña por una palidez amarillenta, debida en parte a la anemia y en parte al vasospasmo, porque actúa selectivamente sobre el músculo liso aumentando su contractilidad [3, 4]. En el equino anemia marginal es común y por lo general es acompañada la aparición de células sanguíneas rojas nucleadas y cuerpos de Howell-Jolly en la sangre periférica [59].

9.2.1 Inhibición de la Síntesis del Heme en los Eritroblastos

Desde hace más de un siglo se sabe que el plomo deteriora la síntesis del grupo heme [3], ya que como resultado de su alta afinidad por las

proteínas, disminuye su síntesis en los eritroblastos de médula ósea al inhibir tres enzimas de la ruta de biosíntesis de este grupo [4] de la hemoglobina: la Δ -ALA-deshidratasa (ALA- Δ), la coproporfirinógeno oxidasa III, decarboxilasa y la ferroquelatasa [8], ligándose a la hemoglobina y a las proteínas plasmáticas de la sangre, con lo que inhibe la síntesis de glóbulos rojos y disminuye el transporte de oxígeno [3, 4, 8, 27].

Los efectos sobre las enzimas necesarias para la síntesis del grupo heme dependen de la dosis y de la absorción, siendo la inhibición más temprana la de la ALA- Δ . Por otro lado, como consecuencia del déficit de heme, por un mecanismo de retroalimentación se estimula la actividad de la enzima ALA-sintetasa, produciéndose también un aumento del ácido delta aminolevulínico (ALA). Las consecuencias biológicas de esta inhibición son: aumento de la tasa de ALA en sangre y en orina (ALA-B, ALAU), aumento de la concentración de coproporfirinógeno III en los hematíes y de coproporfirina III en la orina (CPU), aumento de la tasa de protoporfirina IX en los hematíes y aumento de la tasa de hierro sérico debido a la debilidad para incorporarse al grupo heme [3, 8, 27].

9.2.2 Alteración Morfológica de los Precursores de los Glóbulos Rojos

Como consecuencia de la alteración morfológica de los precursores de los hematíes, en una punción esternal pueden ser observados megaloblastos, eritroblastos poliploides y punteado basófilo en los eritroblastos. La acción inhibitoria del plomo sobre la enzima pirimidin-5-nucleotidasa es responsable de la reducción-degradación del ARN en los reticulocitos en vías de maduración [8] y de la persistencia del puntilleo basofílico siendo esto útil para el monitoreo de la salud de alguien expuesto, esto según Behrend [3].

9.2.3 Efecto Sobre los Glóbulos Rojos Circulantes

La intoxicación por plomo parece aumentar la fragilidad mecánica de los glóbulos rojos, aunque este factor no es suficiente para explicar la anemia. La producción de glóbulos rojos y la vida media de los glóbulos rojos disminuye ligeramente al alterar su membrana y provocar su ruptura, lo que permite clasificar la anemia saturnina entre las anemias hemolíticas [4, 8, 20]. Además, se ha reportado que la acumulación de protoporfirina en los eritrocitos, debido a la inhibición de la ferroquelatasa, es un disturbio fisiológico que aparece con un umbral muy bajo de plomo y que al inhibir la enzima Δ -ALA-deshidratasa, se acorta el lapso de vida de los eritrocitos lo que a su vez contribuye a la anemia [3].

9.3 Inmunología

Los efectos sobre el desarrollo del sistema inmune embrionario han sido evaluados tanto en experimentos *in Vitro* como *in Vivo*, ya que el plomo ejerce efectos tóxicos durante el desarrollo embrionario temprano, debido a que la constante diferenciación de células progenitoras desde la concepción hasta el desarrollo del embrión, lo que hace al feto particularmente susceptible a los tóxicos. Algunos cambios menores en la diferenciación durante este periodo pueden generar alteraciones permanentes. De esta forma, el plomo ha sido identificado como una sustancia de particular preocupación durante el desarrollo embrionario temprano, porque es el periodo clave en el que afecta el desarrollo del sistema inmune, debido a que es particularmente susceptible a alteraciones persistentes por este. Esto es posible, tanto en roedores como en otras especies, incluidos los humanos, hasta en periodos de exposiciones cortas de las hembras gestantes, lo cual puede comprometer la función inmune de su descendencia, además, no solo produce inmuno-modulación materna sino que también puede incrementar o

predisponer a enfermedades alérgicas y/o autoinmunes en los fetos expuestos a través de cambios persistentes en la actividad de Th1 vs. Th2, en los que, la inmuno-modulación inducida por plomo y el conocimiento de otros metales pesados en la facilitación de las reacciones inmunes; la relación entre niveles elevados de IgE y la reactividad de la vía aérea; y la exposición embrionaria implican al plomo como un posible factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas dependientes de Th2 [60].

En estudios de laboratorio con ratas y ratones y en estudios epidemiológicos de humanos, se ha demostrado que el plomo tiene efectos sobre la resistencia a las enfermedades por afección de varias funciones inmunológicas, lo cual hace a los organismos más susceptibles a infecciones simultáneas por hongos o parásitos [61]. Además, también induce cambios fisicoquímicos en las proteínas y lípidos en las membranas de los eritrocitos y linfocitos, inhibe la actividad de la ATPasa de Ca^{2+} , ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ y causa alteraciones en la función inmune de linfocitos T y eritrocitos en niños [27].

La apoptosis se acompaña por una elevación de especies de oxígeno reactivo (ROS) y el calcio intracelular media la producción de estos así como la subsiguiente inducción de la activación oxidante de factores de transcripción sensibles a la reducción de fosfatos, tirosina cinasa, y la apertura de los poros de transición permeable en la mitocondria, con el inicio de la pérdida del potencial de membrana, que es un evento clave tardío en la apoptosis, la pérdida del potencial transmembránico establece un indicador del daño mitocondrial en la progresión de la apoptosis, la cual es modulada por los niveles elevados de calcio intracelular y las ROS. Estos factores causan abrimiento y permeabilidad en los poros de transición (PTP) y liberan el contenido de la mitocondria con la activación de las caspasas, las cuales son una familia de proteín-cinasas que se reconocen como componentes

clave de la maquinaria de la apoptosis, proceso activo en el que las células mueren y el cual se inicia y completa de una manera ordenada a través de la activación y/o síntesis de productos genéticos necesarios para la destrucción de células. Tanto factores biológicos como químicos, inducen la apoptosis en muchos tipos de células, creyéndose recientemente que en ciertos sistemas de la célula, el Ca^{2+} , los ROS y el potencial transmembránico mitocondrial, juegan un importante papel en el proceso de ahí la importancia de la similitud del calcio con el plomo [48]. Debe considerarse que el incremento de los niveles de plomo. por ejemplo en el cerdo causa degradación estructural de la mitocondria, además de que inhibe la actividad de la succinil-oxidasa. El primer sitio de de inhibición es en el paso de succinil-deshidrogenasa a nivel renal y hepático [55].

El Ca^{2+} libre se considera que actúa como un importante segundo mensajero en una variedad de procesos metabólicos y en algunas vías de señalamiento celular. Recientes estudios también señalan que juega un papel crucial en el proceso de la apoptosis inducida por muchos estímulos químicos, tales como el peróxido de hidrógeno y la dexametasona. También se ha encontrado que el nivel de calcio a nivel citosol en el proceso de la apoptosis está substancialmente elevado por ser un mediador de señales que juega un papel fundamental en el inicio y el final común de vías para la muerte celular programada, así como también, porque juega un papel de la continuación del proceso por tal motivo y por su similitud con el plomo se pueden ver alteradas las funciones que este realiza cuando es sustituido por este [48].

Las ROS modulan una variedad de funciones celulares, y se considera que juegan un papel mayor en la carcinogénesis inducida por los metales pesados. Además, recientes búsquedas también han implicado a las ROS como mediadores centrales en la apoptosis inducida por muchos estímulos

citotóxicos diversos. La catalasa (CAT) y la superóxido dismutasa (SOD) son las mayores enzimas antioxidantes responsables para la eliminación de las ROS generados por varios mecanismos diferentes en las células. Bajo condiciones fisiológicas normales, las ROS son controlados por estas enzimas. Debido a que, el ROS es un producto normal del metabolismo celular y es detoxificado por la capacidad antioxidante de las células. Este delicado balance entre el sistema enzimático que produce el ROS y la enzimas antioxidantes que lo detoxifican es crítico para la función y estructura normal de la célula [48].

9.4 NEFROTOXICOLOGÍA

Se distinguen tres fases en la respuesta renal a una exposición prolongada al plomo:

* Primera fase (de duración inferior a un año), caracterizada por la presencia de inclusiones intranucleares ácido-resistentes de complejo plomo-proteína en las células tubulares, excreción elevada de plomo; no hay todavía perturbación de la función renal [8, 10, 37, 62].

Los cuerpos de inclusión en el epitelio tubular renal han sido asociados con envenenamiento por plomo en niños, bovinos, perros, patos silvestres, ratas silvestres y en el envenenamiento experimental en cerdos de guinea, ratones y ratas [62]. En los zorros voladores los cuerpos de inclusión renal están compuestos por plomo, calcio, fósforo, y probablemente azufre además de cadmio, la constitución resultante de dichos cuerpos de inclusión se conforma por complejos de proteína con plomo (Figura 2), [47].

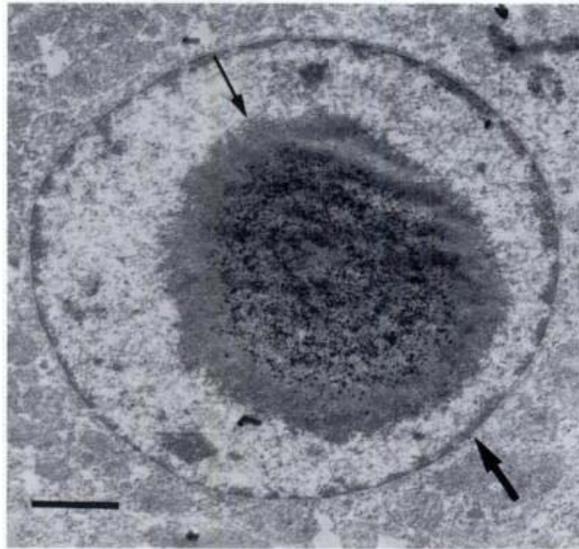


Figura 2. Cuerpo de inclusión intranuclear teñido (flecha delgada) en el epitelio del túbulo contorneado renal de un zorro negro volador. Membrana nuclear (flecha gruesa). Tomado de Skerrat *et al.* [47].

* Segunda fase: Tras algunos años de exposición, las células tubulares pierden la capacidad de formar inclusiones intranucleares. Los riñones excretan menos plomo y presentan un cierto grado de fibrosis intersticial. La función renal comienza a alterarse [8, 25].

* Tercera fase: Se produce una nefritis crónica. La lesión es principalmente tubular, aunque también puede afectar también a nivel glomerular. En una revisión de estudios sobre nefropatía plúmbica se aportan datos sobre la utilidad de la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa urinaria (NAG) como marcador precoz de daño renal, aunque las relaciones de los niveles de plomo en sangre y NAG sean poco consistentes. La posibilidad de daño renal tardío puede darse incluso en condiciones de exposición moderada [8].

También los pacientes que sufrieron de envenenamiento severo desde niños, cursan tardíamente con nefritis intersticial crónica que puede

presentarse como el síndrome de Fanconi (fibrosis intersticial irreversible e hipertensión arterial) con aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia e hipofosfatemia, provocadas por la lesión tubular renal [3, 4, 20].

La afección renal se caracteriza por fibrosis intersticial difusa y falla del órgano. Adicionalmente sufren de enfermedad renal progresiva, hipertensión moderada y gota saturnina [3], a su vez la gota saturnina trae como consecuencia dolor articular y muscular, otra manifestación clásica del envenenamiento por plomo, reportada por Tanquerel des Planches en 1839 y descrita por Garrod en 1854 [3].

Epidemiológicamente la exposición crónica está asociada a hipertensión y enfermedad renal. Estudios clínicos sugieren que niveles bajos pueden contribuir a la progresión del daño renal. Sin embargo, estudios de manera experimentales no han examinado si los niveles bajos aceleran la progresión en una enfermedad crónica experimental [63].

La bioacumulación de plomo junto con la del cobre en humanos, se asocia a problemas de hipertensión arterial y a neuropatías. En estudios realizados en bovinos de un rastro de Yucatán se encontraron niveles más elevados con relación a lo permitido por la norma oficial mexicana NOM-004-ZOO-1993. Coincidentemente, el estado de Yucatán ocupa el sexto y el noveno lugar nacional en mortalidad atribuible a la enfermedad isquémica del corazón en hombres y mujeres, respectivamente [30], ya que plomo a nivel sanguíneo se asocia con una presión sanguínea sistólica más alta, lo cual fuerza la función renal lo que genera una tendencia a una gran proteinuria, pasando a una a estar propensos al desarrollo de glomeruloesclerosis conforme aumenta el plomo. Los más notables resultados son el desarrollo del empeoramiento de la enfermedad arteriolar, pérdida capilar peritubular, daño tubulointersticial e infiltración de macrófagos en asociado con un

significante incremento de la expresión renal de mRNA de proteína monocito-quimiotaxis [63], mientras que en otros estudios se encontró, que la exposición al plomo disminuye tanto el nivel de proteínas como el mRNA en membrana y citosol (38). En conclusión el plomo acelera la enfermedad crónica renal, por aumentar la presión sanguínea y aceleración del daño tubulointersticial y microvascular [63].

Cuando hay una exposición aguda al plomo los cambios en la función renal se caracterizan por una significativa reducción en la excreción de sodio, observados después de la exposición; este efecto persiste por 24 horas. También induce la expresión del sistema enzimático hemo-oxigenasa renal, el cual está asociado al estrés oxidativo y se sugiere que puede actuar a través de la generación de productos oxidantes y la inducción de HO [64], además, se debe recordar que la terapia de quelación pueden alterar los electrolitos [37].

9.5 Toxicología Reproductiva

En el humano el plomo altera diversos órganos y sistemas como se ha mencionado con anterioridad, diversos datos sugieren que puede alterar la foliculogénesis en mamíferos. Diversos estudios realizados han demostrado que mujeres expuestas al plomo venenoso se asocia con esterilidad y fracaso en la concepción [65]. Con anterioridad los compuestos de plomo fueron usados ampliamente para inducir el aborto ilegal [3]. Ya que a muy altos niveles, es un potente abortivo, a muy bajos niveles se relaciona con muerte intrauterina, abortos, prematuros, bajo peso al nacimiento [3, 5, 27] y mortalidad infantil [65].

En primates se ha encontrado que las hembras de monos *rhesus* tratados con plomo exhiben un ciclo menstrual muy variable y más largo. En

monos *rhesus* que recibieron acetato de plomo en agua de bebida por 75 meses presentaron una significativa disminución de los niveles séricos de progesterona indicando que el plomo rompe la función lútea, además en la intoxicación crónica, daña los folículos primordiales y el desarrollo folicular es inhibido [65]. Por otro lado, en monos *cynomolgus* expuestos crónicamente al plomo por un periodo de 10 años, a concentraciones sanguíneas de aproximadamente 35µg de Pb/dL se encontró disminuye los niveles de LH y FSH en suero de manera significativamente, lo que indica que inhibe la función ovárica [65].

El estradiol es una hormona pleiotrópica que juega un papel clave en las funciones fisiológicas de los mamíferos por fuera del sistema reproductivo de la hembra, lo cual incluye el sistema cardiovascular y la estabilidad del hueso, mediado por la unión al receptor de estrógenos β (ER- β) que se expresan ampliamente en estos tejidos. Así el plomo puede afectar otras numerosas funciones fisiológicas adicionales al sistema reproductivo en la mujer por la reducción de la expresión de los ER- β . Tanto el receptor de estrógenos α (ER- α) y ER- β están presentes en el ovario humano y aunque ambos receptores son producidos por diferentes genes, son altamente similares en los ligandos de unión, y los dominios de unión al DNA. El estradiol vía ER- β , regula el crecimiento folicular y el desarrollo del oocito. Así, el ER- β en conjunto con el citocromo P450 aromatasa, las cuales son dos proteínas (altamente expresadas en las células de la granulosa de los folículos preovulatorios) clave que controlan la producción de estradiol y sus efectos autócrinos en el ovario. La aromatasa es una enzima clave para la biosíntesis del estradiol, y es requerida para la bioconversión de andrógenos a estradiol; y ejerce sus efectos en las células de la granulosa en los receptores de estrógenos β , los cuales consisten en catalizar tres reacciones de hidroxilación, que convierten el C19 androgénico a C18 aromático esteroide estrogénico. La aromatasa folicular es detectable tardíamente en la

fase folicular y se encuentra en niveles altos en el cuerpo lúteo, debido a que es esencial para la maduración folicular, oogenesis, ovulación, y función lútea normal en las hembras. El problema es que las células de la granulosa del ovario humano pueden acumular grandes concentraciones de plomo, y este disminuye su actividad basal, la proteína citocromo P450 y la producción de la transcripción, los niveles de proteína ER- β , así como también los de mRNA. Por lo tanto la inhibición de la aromatasa citocromo P450 puede incrementar la relación sérica de andrógeno- estradiol, que es una causa de alteración de la foliculogénesis y atresia folicular. Esta inhibición puede involucrar varios mecanismos, un mecanismo es el efecto inhibitorio directo, y puede ser bloqueando el radical ferroxi involucrado en los tres pasos de la acción de la aromatasa citocromo P450, vía interacción hierro. También, puede ser mediada por la formación de un complejo con los residuos de cistina, ya que el plomo tiene una fuerte afinidad por los grupos sulfhidrilo. La proteína cinasa C puede estar implicada como un marcador del plomo. La activación de la proteína cinasa C en cultivos de células de la granulosa de ratas, ovejas y humanos, es regulada bajo la transcripción del gen de la aromatasa, lo implica que el plomo activa la proteína cinasa C en células de la granulosa [65].

El plomo también afecta la fertilidad del macho [3], habiéndose demostrado en algunos estudios que en humanos, en el varón, la toxicidad reproductiva incluye alteración del tejido testicular [51], alteración de la espermatogénesis e incremento de las patologías de los espermias [65], aumento la mortalidad y disminución de la cuenta espermáticas hasta en un 49%, además de aumentar la morbilidad y mortalidad de niños recién nacidos [8, 10, 66], siendo uno de los datos más destacables el que el plomo atraviesa la placenta, conteniendo la sangre fetal entre un 80 a 100% de la plumbemia materna [4, 20]. Esto se ha confirmado bovinos, y después de esto entra al feto y la acumulación puede ocurrir en el sistema nervioso

central del neonato a causa de la inmadurez de la barrera hemato-encefálica [35].

El EDTA y el hidrocloreuro de tiamina son efectivos para el tratamiento de la intoxicación con plomo debido a su acción secuestradora de este, lo que lo hace más soluble al agua, organizándolo en partículas moleculares que permiten su excreción renal, en heces y en leche. Uno de los inconvenientes de este uso, es que en hembras gestantes, por su capacidad de atravesar la placenta, y producir cuerpos de inclusión en tejido hepático (además de que acumula en lisosomas), renal y nervioso central, en estos últimos en menos proporción, causando toxicosis y posible aborto, además genera poilioencefalomalacia [4, 27, 37].

Las concentraciones de plomo en el adulto a niveles de 0.35 ppm en sangre, 2.0 en el tejido hepático, indican una exposición tóxica para el feto [37], mientras que la exposición a niveles bajos deteriora el desarrollo del neurocomportamiento, el crecimiento/estatura, retarda la maduración sexual, reduce las concentraciones de gonadotropinas, y modula los niveles de prolactina materna en la preñez, entre otros efectos [27].

Al igual que en los humanos, exposición crónica en ovejas gestantes puede dar lugar a aborto y esterilidad transitoria [67]. Estudios previos han asociado la pérdida fetal a la exposición de plomo. En un experimento realizado en ovejas que fueron alimentadas con plomo durante la gestación, el 27% de las ovejas expuestas abortaron, no siendo así en el grupo control, lo que nos indica que el aborto puede estar relacionado con la duración, coordinación y niveles de exposición, o bien, con la diferencia entre especies, por ejemplo en bovinos es raro pero también puede suceder [35].

9.6 Carcinogenicidad

Según la clasificación de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), el plomo es una sustancia del Grupo 2B, o posible carcinógeno en humanos [4], habiéndose demostrado en forma repetida, que la exposición a este produce cáncer en animales de laboratorio [10], ya que mediante estudios citogénicos en animales, se ha demostrado que induce rompimiento de la cadena del ADN o mutaciones somáticas [54]. En estudios epidemiológicos se ha encontrado un aumento significativo en varios tipos de cáncer (estómago, pulmón y vejiga), por lo que permanece vigente aún la cuestión de una eventual acción mutágena y cancerígena del plomo [10].

Como se menciona con anterioridad debido a su similitud con los elementos clave intracelulares, los metales pesados inducen estrés oxidativo provocando una baja regulación de las actividades de SOD y CAT. La inhibición de estas enzimas antioxidantes puede conducir a la producción excesiva de ROS, que a su vez, puede disminuir la capacidad antioxidante de las células. De esta manera, cuando el balance entre oxidantes intracelulares y antioxidantes es perturbado en este caso por el plomo, las células pueden experimentar apoptosis [48], o solo inducirles el rompimiento de la cadena del DNA y mutaciones somáticas [54].

En ratas y ratones los compuestos insolubles y solubles de plomo inorgánico (acetato de plomo, suacetato de plomo, fosfato de plomo y cromato de plomo), administrados por diversas rutas producen tumores renales, cáncer de riñón, cáncer en sistema nervioso (gliomas) y cáncer de pulmón. Los casos de cáncer se observan mas en combinación sinérgica con otros carcinogénicos conocidos, como las nitrosamidas, metales pesados como arsénico, cadmio. El cáncer de riñón y de cerebro son los más comunes en animales expuestos [54].

Gidlow *et al* [10] comentan que en algunos trabajos evidencian una asociación entre la exposición de plomo y la incidencia de cáncer, y que en un estudio que se realizó en una fábrica de baterías, las personas que ahí laboraron durante el periodo de 1947 a 1995, mostraron un incremento significativo en cuanto a la mortalidad por cáncer de estómago.

10 LESIONES HISTOPATOLÓGICAS

En los casos agudos de los bovinos así como otras especies, los animales se hallan en buen estado de carnes con cuadro hemorrágico caracterizado por hemorragias que variaban en intensidad y apariencia a nivel de tejido subcutáneo, mucosa traqueal, subendocardio, serosa del rumen, intestino delgado, riñón e hígado, especialmente en aquellos animales que sobreviven los primeros días de sintomatología. Puede no haber cambios aparentes al estudio histopatológico y en muestras de hígado y riñón, y detectarse niveles de plomo demasiado altos, de hasta 70 ppm y 103 ppm respectivamente. Otras lesiones incluyen que la porción antero ventral del pulmón, puede estar congestionada y además, en la mayoría de los animales, se puede presentar opacidad unilateral o bilateral de la cornea y en algunos casos congestión y exceso de moco en la mucosa intestinal y un contenido ruminal con olor y color aceitoso [33].

En riñón las alteraciones histopatológicas más llamativas se presentan en los túbulos contorneados, que muestran tubulonefrosis con marcada marginación de la cromatina de las células tubulares, algunas de las cuales presentan inclusiones intranucleares acidófilas y ocasionalmente intracitoplasmáticas, algunas veces incluso, con calcificaciones distróficas y material eosinofílico en el lumen tubular, además se observa una glomerulonefritis proliferativa [34], tumefacción tubular, eosinofilia intensa del

citoplasma y descamación epitelial, lo cual es compatible con una nefrosis (necrosis tubular tóxica), algunas veces se encuentra regeneración epitelial, dilatación tubular, proliferación fibroblástica intersticial y una moderada infiltración focal de células mononucleares. También, en el examen post-mortem se pueden hallar hemorragias en el miocardio y en el sistema nervioso congestión marcada de las meninges con hemorragias petequiales en el cerebro y cerebelo. Que al examen microscópico presentan polioencefalomalacia severa, aunque se reporta que los cambios más notorios corresponden a una necrosis cortical laminar del cerebro, caracterizado por reducción en el tamaño de las neuronas, eosinofilia marcada y picnosis nuclear (Fig. 3) [37]. Lo mismo se ha encontrado en estudios realizados con Conejos de la raza Nueva Zelanda blancos, y además en el corazón puede haber hiperemia, necrosis de las fibras musculares e infiltración de células inflamatorias mononucleares y el hígado también presenta hiperemia, degeneración hepatocelular y necrosis, cuerpos de inclusiones intranucleares acido-resistentes en las células hepáticas. Todo el bazo presenta severa hemosiderosis [68]. Los espacios perineuronales pueden manifestar dilatación por edema [33], el cual puede involucrar también a la médula espinal [69].

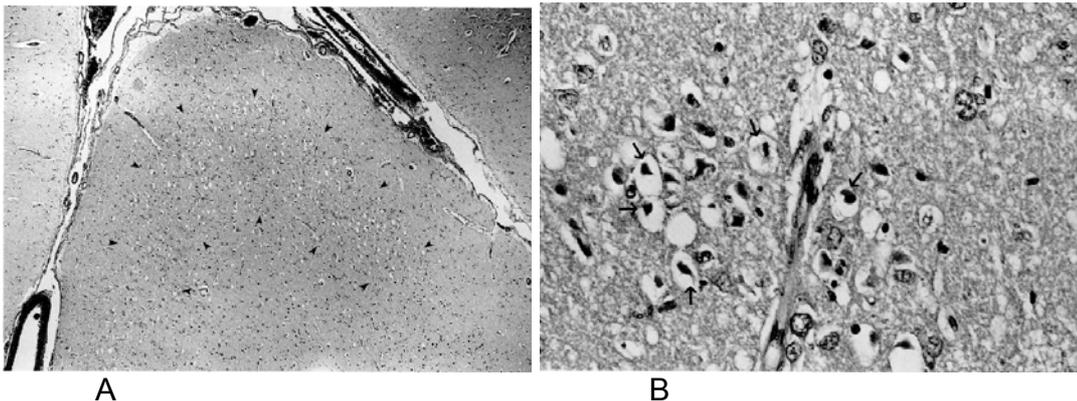


Figura 3. A. Cerebro bovino Note la zona laminar incremento de la vacuolización de las neuronas corticales (señalado por las flechas). B. corteza cerebral bovina (detalle de la Figura A). La necrosis es aparente en las neuronas con citoplasma alterado, núcleo picnótico e incremento del espacio perineuronal (flechas). Tomado de O'Hara *et al.* [37].

En alces las lesiones histopatológicas en los casos agudos se ha encontrado marcado edema pulmonar, mesentérico intestinal, y subcutáneamente en la cabeza, y una marcada emaciación [70].

En cerdos en el estudio histopatológico se observan alteraciones a nivel del sistema nervioso central consistentes en la presencia de edema perivascular y perineuronal, así como fenómenos de gliosis y satelitosis a nivel cerebral, espongirosis en tronco del encéfalo, desmielinización en sustancia blanca medular y tumefacción de los axones de las raíces nerviosas. En el nervio ciático se observa degeneración Walleriana de las fibras nerviosas (Figura 4), con retracción de la vaina de mielina y la posterior lisis enzimática de la misma, dando lugar a la imagen de “cámaras de digestión”, siendo los restos de mielina condensada y del axón, fagocitados por los macrófagos y por las células de Schwann. Las fibras musculares del miembro posterior, a nivel del músculo cuádriceps femoral, presentan hialinización y homogeneización de las fibras musculares (degeneración Zenkeriana) [36].

El hígado al estudio ultraestructural se confirma la existencia de cuerpos de inclusión de apariencia vellosa, con un núcleo central rodeado de una corteza de filamentos proteicos entremezclados, en los hepatocitos (Figura 5) y en las células del epitelio de los túbulos contorneados y que son similares a los descritos como complejo plomo-proteína por diversos autores [36].

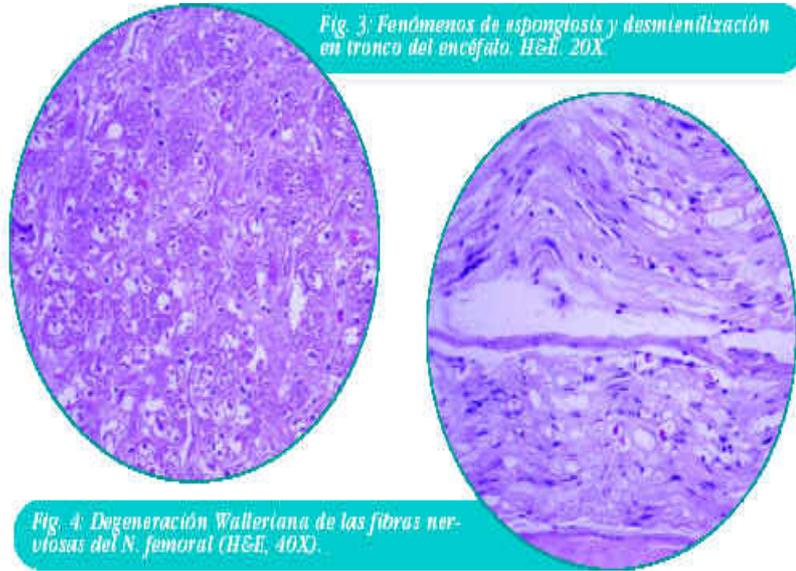


Figura 4. Degeneración Walleriana de las fibras nerviosas por intoxicación plúmbica. Tomado de Carrasco *et al.* [36].

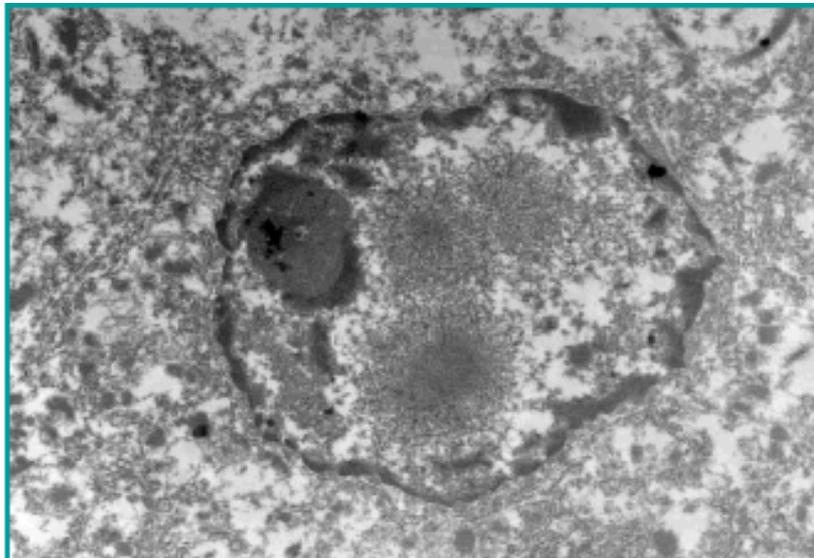


Figura 5. Inclusiones intranucleares en un hepatocito. MET.6.600X. Tomado de Carrasco *et al.* [36].

Las lesiones ultraestructurales en perros, son debidas a la deposición plomo en hígado, riñones, peritoneo, cerebelo y retina. Además de observarse característicos cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en células gigantes y mesoteliales del peritoneo además de lo mencionado en los párrafos anteriores [71].

En el caso de zorros voladores cabeza gris (*Pteropus poliocephalus*) las lesiones características también son los cuerpos de inclusión en los túbulos contorneados proximales de los riñones que al igual que en las otras especies [47].

Se ha reportado que las crías de hembras murciélagos de Townsville también tienen altas concentraciones de plomo en tejido renal y hepático y bajas concentraciones en cerebro, este puede haber sido transferido de la madre a la cría. En tales casos de envenenamiento con plomo se encuentra una encefalitis no supurativa, consecuencia de la presencia de plomo debido a la liberación en la lactancia [47].

En las aves frecuentemente la vesícula biliar distendida, presencia de perdigones desgastados en la molleja, enteritis hemorrágica y caquexia [43]. Aunque, es común encontrar, impactación esofágica, manchado biliar en hígado, degeneración fibrinoide de arterias, necrosis de músculo esquelético, necrosis miocárdica, hemosiderosis hepática e inclusiones intranucleares ácido resistentes en epitelio del túbulo renal [55].

11 SIGNOS

En la práctica médico veterinario, los casos de intoxicación con plomo en bovinos se detectan con relativa frecuencia, siendo más comunes los de tipo crónico mientras que los casos agudos son de prevalencia baja, con

muerte entre las 12 y 24 horas, especialmente en animales jóvenes. El plomo se reconoce como el metal tóxico más importante en términos de mortalidad en bovinos a nivel de finca, afectando también a ovejas y ocasionalmente a caballos y perros [33]. En los penúltimos no es frecuente encontrarlo [72].

Los signos son de carácter neurológico a pesar de que la cantidad de plomo que se deposita a nivel nervioso es muy pequeña [33]. Algunas veces se observan signos similares e indistinguibles clínicamente, de los que ocasionan la encefalitis y la meningitis. Sin embargo, el ganado bovino desarrolla signos clínicos con altas dosis de plomo, pero si es expuesto a bajas concentraciones por largos periodos, pueden acumular, sin consecuencias, altas concentraciones en sus tejidos, incluido el cerebro [33, 47]. Los caballos por su parte son resistentes a altas dosis y altos niveles en sangre por breves periodos de tiempo y solamente por periodos sostenidos por diversas semanas causan neuropatía periférica el rasgo característico en esta especie [47]. Además, cuando hay exposición en especial el acetato de plomo y la ingestión de heno contaminado, las concentraciones en hígado, riñón, bazo, cerebro y hueso aumentan, y no solo esto, sino que también se ve favorecido el acumulo y aumento de otros metales como cadmio si es que esta presente [59].

Los signos clínicos en bovinos en los casos agudos de corta duración en los cuales se presenta mortalidad, especialmente en terneros, dentro de las 24 horas siguientes a la inicio de los síntomas, se caracterizan por indiferencia, depresión del sistema nervioso central, bramidos, salivación espumosa y profusa, contracciones de los párpados y de los músculos faciales, convulsiones, ceguera y muerte [33, 69], aunque principalmente en adultos, pueden iniciar con convulsiones, inapetencia, ceguera y posteriormente depresión grave del sistema nervioso central, temblor muscular, hiperestesia, ptialismo y bruxismo [33]. Algunas veces los animales afectados presentan depresión, tambaleo, opacidad de la cornea,

erizamiento de pelo y algunos fiebre. Otros corren vigorosamente chocando contra objetos y después de algunas horas apoyan la cabeza en el suelo para consumir tierra u otras plantas diferentes al pasto. También se observa postración, convulsiones, pedaleo y muerte, con una evolución que oscila de entre 12-24 horas hasta 7 días, o mostrar solamente anorexia y diarrea mucosanguinolenta, con ataques convulsivos de corta duración [33].

Los signos encontrados en los bovinos, especialmente en las terneras, pueden confundirse con otras condiciones, ya que las becerras pueden ser uniformemente normales al nacimiento, pero en algunos casos, después de las ocho semanas de edad pueden presentar signos muy marcados, que en la mayoría terminan con la muerte. Estos síntomas son caracterizados por dificultad para mamar, reflujo del alimento, tembor muscular, ceguera completa o parcial, tambaleo, convulsiones y muerte. La dificultad para mamar al parecer se debe a parálisis de los músculos de la garganta [69]. De esta forma, en rumiantes, la intoxicación con plomo normalmente tiene consecuencias fatales, presentando cursos agudos, con convulsiones y temblores musculares, o subágudos, con apatía, siendo relativamente más frecuente en ganado bovino que en pequeños rumiantes [36].

En ovejas el envenenamiento con plomo suele manifestarse por un cuadro clínico subágudo parecido al que se observa en el ganado vacuno. Las ovejas muestran anorexia, y heces escasas, seguidas por la eliminación de heces oscuras y malolientes. A continuación aparece debilidad y ataxia, a menudo con dolor abdominal pero no muestran excitación, tetania ni convulsiones. La poliuria aparece cuando la ingestión de plomo es pequeña, pero la ingesta de grandes cantidades origina oliguria. Además se observa paresia posterior y osteoporosis y esta manifestación de síndrome osteoporótico solo aparece en los corderos de 3 a 12 semanas de edad y nunca en ovejas adultas, los huesos son muy frágiles. La parálisis es debida

a lesiones en las vértebras lumbares, las cuales comprimen la medula espinal, los problemas por lo regular inician con cojeras y culminan con la postración del animal y muerte por enfermedades concomitantes [67].

En el caballo, a diferencia de otras especies, la enfermedad es generalmente de curso crónico, se manifiesta con anorexia, pérdida de peso corporal, debilidad muscular, anemia, se presenta parálisis debida a lesiones de los nervios periféricos, fundamentalmente de los nervios craneales, expresándose como parálisis laríngea o faríngea la cual se complica con neumonía [36]. Se puede decir que los caballos intoxicados presentan signos de neuropatía periférica, cólico intermitente y anemia severa [72]. Además, en ponis se incluyen incoordinación, parálisis de los belfos y depresión del sistema nervioso central [59].

En el ganado porcino, la intoxicación por plomo se considera como muy rara, existiendo muy pocos casos recogidos en la literatura [36]. Aun así, los primeros signos son quejidos agudos de dolor, diarrea leve, rechinar de dientes y sialorrea, anorexia, adelgazamiento seguido de temblores, incoordinación, ceguera parcial o completa, hipertrofia de las articulaciones del carpo y aversión a apoyarse en el tren delantero. También suelen presentar parálisis del tercio posterior, proceso asociado a la intoxicación por este metal y que podría atribuirse a la degeneración de los nervios de los miembros posteriores, al igual que ocurre en el saturnismo crónico humano y equino, donde la parálisis muscular se debe a una neuropatía periférica. Esta parálisis de los nervios del miembro posterior está en conexión con los fenómenos de poliuria encontrados en los animales debido a la parálisis de la musculatura del esfínter de la vejiga urinaria, produciéndose la salida de orina por rebosamiento [36]. Solo en las fases terminales aparecen crisis convulsivas [67].

Las intoxicaciones por plomo en gatos reportan signos clínicos no muy característicos, que pueden pasar desapercibidos, siendo la anorexia es el hallazgo más significativo. Se han observado signos como pérdida de peso, vómito intermitente, palidez y convulsiones [33].

En zorros voladores se presenta parálisis ascendente y posteriormente muerte. Los signos clínicos de envenenamiento son inhabilidad para volar, fasciculación muscular, movimientos incoordinados, inapetencia, salivación excesiva y diarrea [47].

En las aves, debido a que los perdigones o partículas de plomo permanecen retenidos en el estómago muscular por un período de 3 semanas. En este tiempo, se van disolviendo por la acción del ácido clorhídrico y la acción mecánica de los gastrolitos. Entre la primera y segunda semana se les paraliza el tracto digestivo: aunque coman, los alimentos no son digeridos. La debilidad y problemas neuromusculares conducen a que presenten dificultades para volar o moverse por lo cual se esconden en sitios apartados. Hacia la tercera semana agotan sus reservas, enfermas, agotadas, y muchas veces ciegas y mueren entre convulsiones. La ingestión de un solo perdigón puede producir la muerte de un individuo. Desgraciadamente, algunas aves consumen varios perdigones a la vez en un corto período, lo que reduce sus posibilidades de supervivencia, y por lo general el examen de un ejemplar que muestre debilidad, incoordinación motora, diarrea verde y caquexia sirve en parte como diagnóstico diferencial de saturnismo [43]. La exposición a plomo en las aves produce severa anorexia manifestándose posteriormente con una severa emaciación, y la anorexia reduce los niveles plasmáticos de glucosa e incrementa los niveles de ácidos grasos libres en los pollos a diferencia con lo que ocurre en otras aves [55].

Las palomas presentan distensión del buche y regurgitación de líquidos, caquexia, anemia, y exhiben un comportamiento inusual caracterizado por letargia y un estiramiento del cuello hacia atrás [73].

Y en humanos, para el reconocimiento de los signos clínicos se deben tomar en cuenta muchas cosas y diversos estudios las mencionan y explican de diferente forma ya que pueden variar en de acuerdo a las situaciones que se presenten, por ejemplo: en estudios epidemiológicos en rosario argentina se encontró que el cuadro clínico es asintomático en el 38.1% de los pacientes (sólo presentan alteraciones de sus marcadores bioquímicos) y el 45.3% presenta síntomas ligeros, 15.8% síntomas moderados y solo 0.72% un cuadro grave. En los pacientes sintomáticos, las manifestaciones más frecuentes son varias en el 77.9% o predominan los síntomas neurológicos en el 15.1% o gastrointestinales en el 7% [11].

Los signos y síntomas del envenenamiento por plomo en adultos pueden incluir dolor abdominal, anorexia náuseas y constipación, jaquecas, espasmo y dolor muscular, dificultad para la concentración y para recordar, disturbios del sueño, anemia con puntillero basofílico, neuropatía periférica y neuropatía central [46].

12 DIAGNÓSTICO

Los niveles de plomo en sangre tan bajos como 10 a 15 µg/dL en infantes, pueden resultar en déficit cognoscitivo y del comportamiento [60], por lo tanto, los niveles de aquí en adelante en conjunto con los demás signos mencionados son de calidad diagnóstica en humanos. Lo mismo ocurre en cerdos, ya que Según Waldner, en cerdos el rango normal de plomo tisular, oscila entre las 0.2-2 ppm en riñón y 0.1-1 ppm en hígado [36].

En los bovinos cuando los signos clínicos no son muy claros y la historia no orienta en forma adecuada, lo mejor para establecer el diagnóstico es determinar la concentración sanguínea. Los niveles de plomo hallados en vísceras, sangre y agua son de valor diagnóstico si se consideran como niveles tóxicos los mayores a 10 ppm en vísceras, 0.35 ppm en sangre [41], y 0.50 µg/ml en agua. Se debe resaltar que los niveles encontrados en vísceras, aunque altos por ser el hígado y el riñón los órganos que más acumulan el plomo, el hecho de haberse realizado el análisis para plomo en un grupo de vísceras incluido el bazo, contribuye a dilucidar el contenido del metal en estas vísceras [33]. Por lo tanto, una concentración de 0.35 ppm o mayor se considera una exposición no usual al plomo. Para necropsia se pueden tomar muestras de hígado, riñón y tracto digestivo [41]. Es recomendable realizar el análisis toxicológico de muestras independientes, con estudios macro y microscópicos de los órganos afectados, así como analizar muestras de pasto, agua y otros elementos sospechosos. Es necesario hacer el seguimiento estricto de la casuística en cuanto a su sintomatología, factores de riesgo, formas de presentación, diagnóstico diferencial e impacto económico y de salud pública si fuera el caso [33].

Dentro del diagnóstico diferencial con otras enfermedades de tipo nervioso como la Rabia, Rinotraqueitis infecciosa Bovina y Fiebre Catarral Maligna entre otras, no se hallan lesiones orgánicas compatibles con ellas, como serían encefalitis no supurativas, corpúsculos de inclusión, etc., y a los problemas asociados con *Listeria*, *Haemophilus*, *Streptococos* y abscesos bacterianos de etiología múltiple, los cuales se pueden descartar por la sintomatología y la carencia de lesiones características [33]. También, se debe incluir dentro del diagnóstico diferencial a la polioencefalomalacia,

condición patológica de rumiantes que puede ser inducida por una disfunción metabólica neural. Esto incluye estados de tiamina alterados, toxicosis del ión sodio por privación de agua y alto consumo de azufre [74]. Los cambios asociados a la deficiencia de tiamina y otro tipo de intoxicaciones como la de organofosforados, organoclorados, carbamatos se debe considerar si el área es un zona de fumigación y aunque estos problemas cursan con salivación profusa, síntomas nerviosos y a veces alta mortalidad, no presentan ceguera ni los cambios que se reportan como compatibles con intoxicación con plomo pero de todas maneras se deben considerar para el diagnostico diferencial [33].

En las intoxicaciones crónicas con plomo, se encuentra anemia, punteado basofílico de los glóbulos rojos y las líneas del saturnismo en los dientes y encías. Sin embargo, hallazgos como necrosis cortical laminar a nivel cerebral, necrosis tubular tóxica, los cambios muco-hemorrágicos del sistema digestivo, más la sintomatología y la cercanía de los potreros problema a una fábrica de baterías son significativos para orientar el problema hacia una intoxicación con plomo [33]. Por lo tanto, el diagnóstico de envenenamiento por plomo se basa en la demostración de concentraciones elevadas de plomo en tejidos y sangre, frecuentemente la ruta del plomo suele ser descubierta y eliminada [74].

En las aves, para estudiar de saturnismo y la contaminación por otros metales en las aves, tradicionalmente se han capturado o cazado ejemplares para conseguir muestras de sangre o tejidos (hígado y hueso), ahora, con la sensibilidad de las pruebas, solo se requiere de la recolección de las heces lo más frescas posible para evaluar las poblaciones [42].

Los diversos parámetros para el diagnostico del saturnismo en aves son los siguientes; concentración de plomo intravenoso, concentración

plasmática del ácido delta aminolevulínico deshidrogenasa (ALA-D) excreción de ácido-aminolevulínico en la orina (ALA), protoporfirina eritrocitaria libre (FEPP) y concentraciones en sangre venosa de protoporfirina zinc (ZPP) y el porcentaje de fluorocitos, reticulocitos, y eritrocitos con puntillado basofílico en la sangre periférica [75]. (Esto también se debe considerar en las demás especies incluido el hombre).

Se debe considerar que la glucosa del plasma de las aves con exposición al plomo no cambia; sin embargo, los niveles del ácido úrico aumentan significativamente mientras que los niveles de ácidos grasos libres disminuye por lo tanto se deben hacer comparaciones de los niveles encontrados con los niveles basales. Así mismo, en estudios realizados por medio de radioinmunoensayo de prolactina y hormona de crecimiento en el envenenamiento por plomo, los resultados obtenidos indican que hay un incremento significativo de prolactina sin afectar a la hormona de crecimiento [55].

Para las aves el umbral de exposición de Pb en hígado fresco es de 1.5-2 ppm. Los que pueden mostrar signos clínicos de saturnismo tendrían sobre las 7 ppm en peso fresco (a partir de de estos valores de podría dar la muerte por intoxicación). En hueso se considera que el umbral de exposición de Pb es de 10-20 ppm en peso seco, y que las aves pueden mostrar signos clínicos de intoxicación con más de 20 ppm. Hay muchos ejemplares con niveles de plomo en hueso más altos que hígado, siendo normal esto porque tiende a acumularse mas en hueso y refleja las exposiciones anteriores (es decir, exposición crónica) [42]. Se han encontrado resultados de niveles de exposición a plomo altos en hueso (>10 ppm), en ejemplares de focha común, ánade azulón, porrón común, calamón y polla de agua *Gallinula chloropus*. En el caso de los niveles de plomo en hígado, hay aves que

tienen niveles más altos de exposición y entre estas están: fochas, ánades azulones y porrón común [42].

En las palomas, en el examen de la sangre se encuentran numerosos eritroblastos, eritrocitos policromáticos y reticulocitos, lo cual indica una severa anemia regenerativa. Esto se encuentra a niveles de plomo de 7 ppm. También se presentan numerosos cuerpos de inclusión en el riñón los que se pueden demostrar mediante la tinción por el método de teñido Ziehl Neelsen y hematoxilina-eosina [73].

De manera general para identificar las balas o perdigones de plomo ingeridas por las aves en su búsqueda de gastrolitos, o bien debido al comportamiento trófico de las rapaces, se puede realizar mediante la toma de radiografías. [73].

En los gatos, al examen sanguíneo pueden mostrar un ligero aumento de células rojas nucleadas sin punteado basofílico, algo característico de esta especie [33].

En los zorros voladores, el diagnóstico de envenenamiento por plomo es de manera similar al que se realiza en los perros y éste se basa en encontrar la presencia de cuerpos de inclusión en el epitelio del túbulo contorneado proximal renal (Figura 6), y altas concentraciones de plomo en el tejido hepático y renal de hasta 370.03 y 16.76 ppm respectivamente. Esto se encuentra de manera similar en otras especies, ya que es una es un hallazgo característico de esta patología [47].

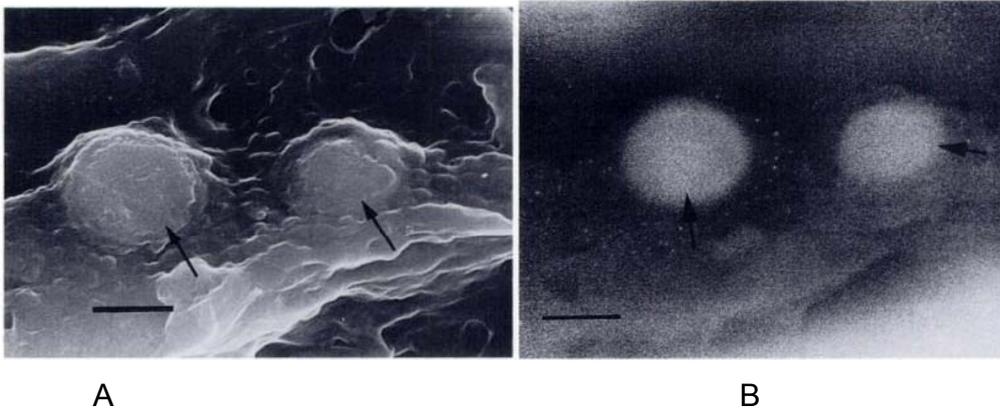


Figura 6. A. Fotomicrografía electrónica de cuerpos de inclusión en el epitelio del túbulo contorneado renal. B, Las áreas señaladas corresponden directamente al plomo con un alto nivel de peso atómico. Bar = 3 μ m. Tomado de Skerratt *et al.* [47].

12.1 Determinación de los niveles de plomo.

Los nuevos métodos para medir el plomo en el medio biológico fueron desarrollados en 1960, estando dentro de los primeros el método de espectrofotometría de absorción atómica [3], siendo las muestras de elección para el análisis de plomo: sangre, suero, hígado, riñón, además de leche, agua y suelo [7, 52, 76].

Se han usado diferentes métodos para determinar la cantidad de plomo que contiene la leche, teniendo rangos de 2 hasta 400 ng/g. Esto nos sugiere que estos rangos tan amplios se deban probablemente a errores sistémicos de los métodos empleados. Los métodos convencionales son tediosos y son susceptibles a la contaminación de la muestra, por lo que en la actualidad se han empleado métodos de vanguardia para la realización de este tipo de pruebas [31, 32].

La espectrofotometría de absorción atómica de horno de grafito (EAAHG) ha sido usada para determinar de forma directa las cantidades de

plomo en leche [31]. Esta técnica se basa en que cuando una solución de sal metálica se rocía con pequeñas gotas sobre una flama, el solvente en las gotitas se evapora inmediatamente dejando partículas de sal no ionizadas las cuales se vaporizan. Si no ocurren efectos colaterales, la sal gaseosa se disocia parcialmente en los átomos gaseosos del metal. Si los átomos gaseosos reciben suficiente energía, algunos se excitarán a niveles mayores de energía y al llegar a la parte más fría emitirán esta excitación en la forma de radiación a una longitud de onda de los átomos metálicos, sino, los átomos permanecerán en su estado basal no excitado hasta que se contenga la radiación de las longitudes de onda de resonancia, característica (excitación) de los átomos que absorben selectivamente estas longitudes de onda [31, 77, 78].

El haz de luz reducirá su intensidad en proporción al número de átomos en estado basal que se encuentren en la flama. La medición de esta absorción de luz constituye la base de la espectrofotometría de absorción atómica [77]. En resumen, la espectrofotometría de absorción atómica es hasta el momento la técnica más avanzada para la determinación de plomo y otros metales pesados, basándose en la gran cantidad de energía producida por el grafito, la cual al tocar los átomos del metal hacen que se exciten y después estos átomos son absorbidos por la longitud de onda y emiten un espectro el cual es medido, determinándose de esta forma la cantidad del metal en el líquido [77].

13 TRATAMIENTO.

Se utilizan tres drogas predominantemente para el tratamiento de las intoxicaciones: BAL (2,3 dimercapto-1-propanol), d-penicilamina y ácido etilendiamino tetracético (EDTA). Todas estas drogas actúan por combinación en el plomo, para formar presumiblemente complejos más

solubles que pueden ser más fácilmente eliminados del organismo. En algunas literaturas mencionan que se han realizado lavados con sulfato de magnesio [41, 67]. O la inyección hiposulfito de sodio al 15%, vía intravenosa (en el caso de los bovinos). Los casos sospechosos de intoxicación con plomo deben ser tratados con EDTA vía intravenosa e hidrocloreto de tiamina intramuscular (IM) durante 4 días, retirando obviamente los animales de la fuente de intoxicación [33].

13.1 Sedación y Asistencia

La inyección de dosis de anestésicas de pentobarbital sódico en las terneras y de hidrato de cloral en ganado vacuno adulto, alivia transitoriamente las convulsiones [67].

13.2 Edato Cálcico Disódico.

El EDTA está disponible en solución al 6.6% para su administración intravenosa (IV) en 250 ml de solución salina. Se realiza la aplicación dividido en dos a tres durante tres a cinco días. En las terneras para movilizar el plomo se consigue con concentraciones próximas a 135 μ mol de EDTA/mL, o superiores mantenidas durante 10 a 12 horas. Tales concentraciones se logran mediante la perfusión intravenosa de una dosis de EDTA de de 110-220 mg/Kg. de peso corporal en 12 horas conseguida mediante la inyección IV de dos dosis de 110 mg/Kg. de peso corporal con 6 horas de diferencia. Esto puede realizarse diario durante 3 a 5 días. Se recomienda administrar a días alternos para permitir la predistribución del plomo en tejidos blandos hacia las zonas óseas disponibles ya que las membranas de las células de los tejidos blandos no permiten la salida del plomo con el EDTA [4, 27, 37, 67].

Los efectos secundarios con relación a la administración de EDTA son que aumenta la frecuencia cardiaca y respiratoria y la aparición de temblores durante la inyección, esto se evita con la administración lenta. Debido a la situación del animal se debe considerar la alimentación parenteral o mediante sonda gástrica [67].

13.3 Clorhidrato de Tiamina

Actualmente se utiliza combinada con EDTA, este disminuye el nivel de plomo en los tejidos. En terneras intoxicadas con plomo de manera experimental, la tiamina a una dosis subcutánea (SC) de 25 mg/Kg. de peso corporal administrada dos veces al día se consiguió la curación del 50% de los animales afectados. La misma dosis de tiamina combinada con EDTA de manera IV a razón de 110mg/Kg. de peso corporal dos veces al día curaba el 100% de las terneras que recibieron 5 mg de acetato de plomo por Kg. de peso corporal hasta que presentaron signos nerviosos. El EDTA secuestra el plomo de la sangre y el hueso mientras que la tiamina actúa como secuestrador en los tejidos blandos y restablece las alteraciones desencadenadas [4, 27, 37, 67].

Para el tratamiento en ovejas en una intoxicación experimental, la utilización de tiamina SC en una dosis de 75mg/Kg. de peso corporal junto con 100mg de EDTA/Kg. de peso corporal aumenta la excreción de plomo en la bilis y orina [67].

13.4 Cirugías

Cuando se trata de la ingestión de partículas sólidas, las extracciones de plomo de manera manual del estómago de los animales se pueden hacer mediante cirugía en mayoría de las especies.

En rumiantes, la rumenotomía se realiza con la finalidad de extraer el plomo ingerido, pero los resultados pueden no ser satisfactorios porque es difícil sacar el material sólido de los recesos del retículo, pero es de gran ayuda cuando se trata de animales valiosos [67].

El selenio es un elemento esencial en la protección del organismo contra los efectos tóxicos, no sólo del plomo, sino también del cadmio y del mercurio, por lo que, cuando hay presencia de plomo en el organismo animal, el selenio disminuye su concentración, debido a que estos elementos compiten por el sitio de absorción [29].

14 PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL Y LA SALUD PÚBLICA

14.1 Correlación de los Niveles de Plomo en Sangre y Leche

Aunque existen diferencias notables entre especies, la concentración de plomo en la leche está estrechamente relacionada con los niveles de plomo en la sangre [38], por lo tanto, el nivel al que se encuentre la presencia del plomo en la sangre indica la presencia del metal en la leche [6], así sient, se incrementarse los niveles del metal en la leche una vez que se incrementan los niveles del mismo en la sangre [16]. En las vacas existe un

nivel de biotransferencia para diversos metales, siendo el factor de transferencia del plomo cincuenta veces superior al del cadmio [38].

Al encontrarse el plomo en gran proporción en eritrocitos y hueso, en un estado fisiológico en el cual tenga que movilizarse el calcio, como lo es la gestación, la lactancia y por las condiciones de las vacas lecheras de estar constante ordeño en el que la liberación es continua, también se libera el plomo. Siendo así, una fuente importante de plomo para los que consumen la leche, lo que ocasiona un gran impacto, además de que la leche es un vehículo de eliminación del plomo. Aún así, anteriormente, cuando alguien estaba expuesto a padecer una intoxicación con plomo por los altos niveles en que éste se encontraba a nivel sanguíneo, los médicos recomendaban con mucha frecuencia el consumo de un litro de leche diario para los que estaban expuestos constantemente, debido al contenido de calcio que posee la leche y por la competencia que se genera con el plomo, sin saber antes, que también la leche es una fuente de plomo importante y más si procede de zonas en la cuales haya las fuentes de contaminación principales como carreteras, vías férreas y metalúrgicas, entre otras[3, 37, 42].

Teniendo en cuenta que el 99% del plomo en la sangre se encuentra en el interior de los eritrocitos, es probable que el plomo pase a la leche mediante un mecanismo de transporte activo. También por medio de la sangre el plomo puede pasar a través del cordón umbilical al feto, causándole aun a niveles muy bajos, problemas de salud [6, 12-14, 16].

14.2 Importancia de la Presencia de Plomo en Productos de Origen Animal

En muchos diagnósticos toxicológicos de laboratorio solo se muestrean a los animales con manifestaciones clínicas de envenenamiento

por plomo, pero en algunos estudios se ha encontrado que entre el 4 y el 12% del ganado asintomático tiene concentraciones tóxicas de plomo en la sangre y que entre el 7 y el 40% tienen concentraciones en un rango que va desde normal a alto, sugiriendo una exposición substancial a plomo, por lo cual se recomienda que en los lugares donde haya habido antecedentes de exposición al plomo antes de que los animales salgan a la venta para el abasto de carne, se les realice un muestreo con la finalidad de preservar la seguridad alimentaria, ya que plomo como contaminante sí es un problema de seguridad alimentaria, además de ser una importante causa de pérdidas económicas en ganado lechero y de carne, pues según datos, los reportes de envenenamiento en ganado son más comunes por ser estos más susceptibles, especialmente las crías [35].

En novillas los niveles de plomo en riñón de 16.4 ppm y 1.12 ppm a nivel sanguíneo ocasionan la muerte a pocos días de la exposición [35], también se ha reportado como dosis letales en terneros que van de 400 a 600 mg/Kg., y en ganado adulto 600 a 800 mg/Kg. [41], y aunque se ha reportado que la concentración de plomo en la sangre no está correlacionada con la presencia de signos clínicos, los animales sintomáticos pueden haber ingerido concentraciones substanciales de plomo y tener niveles de plomo en tejidos inadecuados para consumo humano [35].

También el cerdo se considera una especie bastante resistente a esta intoxicación ya que, experimentalmente, cerdos cuando se les alimenta con 35.2 mg de acetato de plomo por kilogramo de peso durante 90 días, no mueren envenenados a pesar de presentar una concentración de plomo en sangre por encima de 2.9 ppm [36]. Sin embargo, esto pone en riesgo a los consumidores de carne ya que dichos niveles son bastante altos y no serían la única fuente de exposición.

En estudios anteriores se han reportado elevados niveles de plomo en sangre y leche (0.06 a 0.99 ppm) de bovinos que se encuentran cerca de zonas urbanas, del tráfico vehicular y de zonas industriales [1, 21, 22, 78]. También en la leche de mujeres se ha reportado un gran número de metales potencialmente tóxicos y en especial el plomo, por lo que es necesario determinar la presencia de éste en leche de vaca, ya que es un producto esencial en la alimentación humana y de cualquier especie [50]. Considerando también que las mujeres, de los primeros 60 a 90 días posparto la contribución del plomo en leche varía de un 36% a un 80%, y al parecer la dieta y el tejido óseo de la madre son las mayores fuentes de plomo en la leche, pudiendo ser excretado en cantidades letales para los niños [79].

Algunos estudios han demostrado que una porción del plomo que consumen los animales se acumula en el músculo y otra en la leche, siendo un gran riesgo para la salud. En la vaca se ha observado de forma experimental la existencia de una relación directa entre el plomo ingerido y la concentración del metal en la leche [12, 38]. En cuanto a la distribución del plomo en la leche de vaca se ha observado que el plomo se asocia mayoritariamente a las micélas de caseína, liberándose con ésta al descenso del pH [38], siendo una fuente de exposición [50]. Cuando la concentración de plomo en la sangre es muy alta, una proporción superior del metal se encuentra libre en el plasma, siendo más fácil su transferencia a la leche [10, 79].

Según Jeng *et al* [31] el contenido de plomo en la leche cruda es relativamente bajo, reportando que únicamente el 0.0003% del plomo ingerido se transfiere a la leche, pero a pesar de esto, según algunos estudios epidemiológicos, la leche contribuye con un 7% a un 8% de plomo ingerido en los alimentos [28], sin embargo, en los niños, la leche y los

productos lácteos aportan aproximadamente casi una tercera parte del plomo ingerido [38]. Lamm y Rosen [80] reportaron que los alimentos lácteos comerciales para niños podrían exceder el consumo diario de plomo (0.3mg/gr.), además de que se ha determinado por medio de análisis farmacocinéticos, que los alimentos o productos alimenticios que provengan de animales que contienen plomo son una fuente de riesgo para la salud humana [6]. Estudios recientes en humanos, han demostrado que los niños alimentados con leche o formulas infantiles envasadas en recipientes de hojalata, presentan concentraciones elevadas de plomo en la sangre, mientras que aquellos que consumen este tipo de productos, envasados en recipientes de vidrio o cartón, presentan un nivel de plomo en la sangre similar a los niños alimentados con leche materna [38].

La congelación y pasteurización de la leche no producen grandes cambios en esta, pero podrían afectar la biodisponibilidad del metal, en cuanto a la leche cruda sin haber recibido algún tratamiento térmico. Esto puede deberse a que el plomo en la leche se asocia en una alta proporción a los restos de fosfoserina de la caseína y estos grupos no son afectados por los tratamientos aplicados a la leche [38]. De hecho, en un estudio realizado en la Comarca Lagunera en leche de anaquel, se encontraron niveles de plomo más elevados con relación a lo que permite la NOM-091-SSA1-1994[15, 81]

Navarrete *et al* [13], reportan que una de las grandes ventajas que tiene la leche con respecto a los niveles de plomo que contenga, es que su contenido de calcio ayuda a disminuir la absorción de plomo por la competencia a nivel de receptores gastrointestinales, pero también mencionan que la leche es un predictor directo de los niveles de plomo en las personas. Markowitz *et al* [24], reportan que la suplementación con 1,800 mg/día de calcio no es efectiva para el tratamiento de niños de 1 a 6 años de

edad, teniendo entre 10 y 44 $\mu\text{g}/\text{dL}$ de plomo en sangre y que están recibiendo dietas ricas en calcio. Por otra parte Navarrete *et al* [13] reportan que el consumo de leche (ocho vasos por semana o más) es un predictor del nivel de plomo en la sangre, de tal forma que el conservar la inocuidad de la leche colabora a mantener el bienestar de la población en general.

En regiones altamente industrializadas y con industrias con un mayor potencial de descargas de plomo a la atmósfera, es probable que, por la capacidad del plomo de permanecer en el agua, la tierra y los forrajes, pueda fácilmente pasar al organismo animal, en este caso de las vacas lecheras, y así presentarse en niveles elevados en la leche que se consume por el humano [4]. Por otra parte, según Jeffrey *et al*, [6] también considera que el medio ambiente, el forraje y el agua son las principales causas de los niveles elevados de plomo en sangre y leche de bovinos, por tal motivo considero también que debió haber sido considerada tal situación en el estudio de la Comarca Lagunera, debido a que existen fuentes ambientales de contaminación que pueden producir niveles elevados en forrajes y agua de bebida, los cuales pueden explicar los niveles de plomo encontrados en la leche pasteurizada de la región, además de aquellos factores durante el manejo que se le dé a la leche para su procesamiento [15].

Por otra parte de acuerdo con González, *et al*, Navarrete, *et al*, y Sanín *et al*, [5, 13, 14] un aspecto importante que muy pocas ocasiones se toma en cuenta lo mencionado anteriormente de que, el 95% del plomo absorbido en adultos se acumula en hueso, mientras que en niños tan sólo es de un 70 %, lo que permite suponer que aun a concentraciones bajas del metal en la leche para consumo humano, este puede tener repercusiones sobre la salud a largo plazo, tomando en consideración que hay un acumulación elevada en hueso.

Hablando otros alimentos por ejemplo en el huevo, se ha demostrado que las cáscaras de los huevos procedentes de las gallinas expuestas a plomo contienen de 6 a 12 veces la concentración encontrada en los huevos de las gallinas si exposición. Así mismo, el contenido de plomo de las yemas de los huevos de las gallinas expuestas es significativamente mayor que en las que no lo están. Aun así, en estudios realizados con gallinas tratadas con plomo pusieron un numero significativamente mayor de huevos durante el periodo mayor del caso de tres años debido al aumento en la frecuencia de los ciclos de postura que fue casi tres veces que el de las gallinas controles [51]. Esto significa otro aporte más a la carga que proporciona la leche y la carne.

La leche y sus subproductos son componentes importantes en la alimentación humana, principalmente para los niños, y muchas de las ocasiones, aunque estos productos contienen niveles de plomo relativamente bajos, contribuyen significativamente al consumo de plomo en la dieta siendo un riesgo para la salud pública [31, 78].

Por la gran variedad y diversidad de fuentes de contaminación, las vacas lecheras pueden estar expuestas a una gran cantidad de metales tóxicos como el plomo, por lo que se debe de asegurar, por medio de monitoreos y estudios de campo, los niveles de este metal en la leche, para así mantener la integridad de la salud pública [22, 31].

Lamm y Rosen, [80] demostraron que muchos de los productos lácteos tienen grandes cantidades de plomo, y que los más afectados son principalmente las fórmulas para infantes, poniendo en riesgo la salud humana. Por lo tanto, los gobiernos de diversos países tomaron las medidas correspondientes para evitar los altos niveles este metal y así poder salvaguardar la salud humana.

Según la Federación Internacional de Lechería, para que su consumo no suponga riesgo para las personas, la leche, en condiciones normales, debe contener bajos niveles de plomo (2-10 µg/Kg.). Según la OMS, el Codex Alimentarius y la Norma Oficial Mexicana (NOM), los niveles permisibles de plomo en leche pasteurizada deben de ser de 0.1 mg/Kg. [16, 32, 66, 82], aunque diversas normas y códigos sanitarios de algunos países europeos y sudamericanos (Rumania y Brasil) marcan que en la leche, el nivel de plomo permisible e inocuo para la salud pública es de 0.05 mg/Kg a 0.08mg/Kg [1, 32].

15 PERSPECTIVAS

A pesar de que en los últimos años, los contenidos de plomo de los productos alimenticios se han reducido gracias a los esfuerzos realizados para reducir la emisión de plomo en su origen y por los progresos en la garantía de calidad de los químicos, la dieta sigue siendo una fuente importante de exposición de plomo. Es por ello que, el objetivo al largo plazo de las autoridades sanitarias es el de continuar reduciendo los contenidos medios de plomo en los productos alimenticios con el fin de que las ingesta medias dietéticas de Pb de las poblaciones cumplan con la PTWI (Provisional Tolerable Weekly Intake) de 25 µg Pb/Kg/ semana establecida por el Comité Mixto FAO/OMS [19].

El aporte artificial de guijarros para que puedan ser utilizados como gastrolitos en sustitución de los perdigones de plomo no ha afectado sensiblemente a la ingesta de perdigones, como así lo demuestran los valores similares encontrados en zonas en que se ha efectuado este manejo por lo tanto los intentos de disminuir el saturnismo mediante el aporte de guijarros en algunos lugares como en el Parque Natural del Hondo o en otras

zonas no parece una solución apreciable pero si debe ir encaminada con el esfuerzo principal de erradicar el uso de perdigones de plomo en los humedales [43]. La alternativa al plomo para algunas de las actividades en la que se utiliza como lo es el caso de la industria armamentista, es el acero (conocido por “steel shot”), aunque también están disponibles el estaño, el bismuto y diversos productos a base de tungsteno, y en un futuro el bronce. Sin embargo, con ello no se acaba el problema, el plomo metálico es, como se ha dicho resistente, y se estima que puede tardar entre 15 y 300 años en deshacerse en la naturaleza. Por ejemplo si los perdigones si los perdigones utilizados el la cacería se desintegran, aparece otro problema: el de contaminación del suelo y del agua. En efecto ese plomo metálico se transforma en diversos compuestos químicos, más solubles y más biodisponibles para las formas vivas. Hay que tener en cuenta que solo un perdigón de 120mg de peso y similar a los 50, 000 millones que cada año se disparan tan solo en España por ejemplo, disuelto por completo, puede contaminar 12, 000 L de nuestra escasa agua hasta un nivel crítico para Pb de 10µg/L valor fijado por la UE (Unión Europea) y la OMS a partir del cual no es considerada para consumo humano [26].

El descenso constatado actualmente en las plumbemias parece que está directamente relacionado con la disminución del plomo ambiental, siendo el factor principal de ello la reducción del contenido de plomo en las gasolinas y la incorporación de gasolinas sin plomo ya que se considera que por cada microgramo de plomo por metro cúbico de plomo que aumente en el aire aumenta un microgramo por dL de la plumbemia [19].

16 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

De la información recuperada se concluye que el plomo como elemento tóxico, es capaz de causar efectos dañinos aun en niveles muy bajos en todas las especies de animales domésticos y silvestres útiles al hombre, en los que genera problemas que van desde alteraciones fisiológicas de los mismos, lo cual, por un lado, merma o altera la producción pecuaria y por el otro, coadyuva en la reducción y extinción de especies silvestres. Sin embargo, eso no es todo, sino que también con esto, genera problemas a la humanidad, los cuales inician con la carencia de alimentos inocuos para el hombre, a lo que le siguen las alteraciones fisiológicas en este, que a su vez acarrearán problemas de salud, los que traen consigo problemas sociales y económicos, que en general son los que detienen el desarrollo de los pueblos y la autosuficiencia de los gobiernos.

Aunque diversos autores mencionan que en México no existe normatividad que regule los niveles de plomo en los alimentos de origen animal, en realidad existen diversas normas que sí marcan los límites y niveles permisibles en agua, leche, huevo y carne. Incluso hay normas que describen su determinación en el músculo, riñón e hígado en algunos animales. Dentro de estas normas se citan las siguientes: NOM-010-ZOO-1994, NOM-127-SSA1-1994, NOM-091-SSA1-1994, NOM-117-SSA1-1994, NOM-004-ZOO-1993, sin embargo, falta vigilancia para su cumplimiento. [81].

Se recomienda hacer evaluaciones a los productos de origen alimenticio las cuales deben efectuarse de forma periódica para tener información que pueda asociarse a problemas de salud de muy diferente naturaleza, asegurando así que todos y cada uno de los alimentos que ingerimos, no conlleven riesgo alguno.

17 LITERATURA CITADA

1. Mutean, N., R. Laslo, R. Ghitulescu, y E. Mutean *Heavy metals content in some food products*. 2004 [Fecha de acceso: 17 de noviembre de 2004]; Disponible en: www.date.hu/kiadvany/tessedik/3/muntea1.pdf.
2. Strojan, S.T. y C.J. Phillips, *The detection and avoidance of lead-contaminated herbage by dairy cows*. J Dairy Sci, 2002. **85**(11): p. 3045-53.
3. Hernberg, S., *Lead poisoning in a historical perspective*. J Ind Med, 2000. **38**: p. 244.
4. Santibáñez-López, G.I. Propuesta de Norma para Emisiones de Plomo por Fuentes Fijas. Licenciatura. Coordinación de Carreras Agronómicas. Torreón, Coah. Univesidad Autónoma Agraria Antonio Narro.
5. Gonzalez-Cossio, T., K.E. Peterson, L.H. Sanin, E. Fishbein, E. Palazuelos, A. Aro, M. Hernandez-Avila, y H. Hu, *Decrease in birth weight in relation to maternal bone-lead burden*. Pediatrics, 1997. **100**(5): p. 856-62.
6. Jeffrey, S.L., S.M. Whitaker, D.C. Borger, y L.B. Willett *Pharmacokinetics of lead in Cattle: transfer from dam to calf*. 1997 [Fecha de acceso: 12 de mayo 2007]; Disponible en: http://ohioline.osu.edu/sc156/sc156_16.html.
7. Traverso, S.D., A.P. Loretti, M.A. Donini, y D. Driemeier, *Lead poisoning in cattle in southern Brazil*. Arq Bras Med Vet Zootec, 2004. **56**(3): p. 418.
8. Arrate, P.M., R.S.H. Nieves, y M.C. Amaia *Plomo*. 1999 [Fecha de acceso: 2 de abril 2008]; Disponible en: <http://www.bridgnorth-dc.gov.uk/static/page653.htm>.
9. Erickson, L. y T. Thompson, *A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning*. J Spec Pediatr Nurs, 2005. **10**(4): p. 171-82.
10. Gidlow, D.A., *Lead toxicity*. Occup Med (Lond), 2004. **54**(2): p. 76-81.
11. Piola, J.C. y D.B. Prada, *Intoxicaciones Laborales Por Plomo Atendidas En Rosario, 1990-1998*. Acta Toxicol. Argent, 2000. **6**(2): p. 39.
12. Gundacker, C., B. Pietschnig, K.J. Wittmann, A. Lischka, H. Salzer, L. Hohenauer, y E. Schuster, *Lead and mercury in breast milk*. Pediatrics, 2002. **110**(5): p. 873-8.
13. Navarrete-Espinosa, J., L.H. Sanin-Aguirre, C. Escandon-Romero, G. Benitez-Martinez, G. Olaiz-Fernandez, y M. Hernandez-Avila, *[Lead blood levels in mothers and newborn infants covered by the Mexican Institute of Social Security]*. Salud Publica Mex, 2000. **42**(5): p. 391-6.
14. Sanin, L.H., T. Gonzalez-Cossio, I. Romieu, y M. Hernandez-Avila, *[Accumulation of lead in bone and its effects on health]*. Salud Publica Mex, 1998. **40**(4): p. 359-68.
15. Sosa-García, J.A., 2004, Tesis:.. Niveles de plomo en leche pasteurizada de marcas comerciales de la Comarca Lagunera. Médico Veterinario Zootecnista. Ciencias Médico Veterinarias. Torreón, Coah. Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro.
16. Lidsky, T.I. y J.S. Schneider, *Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates*. Brain, 2003. **126**(Pt 1): p. 5-19.

17. Naresh, R., S.K. Dwivedi, D. Swarup, y S. Dey, *Lead and Cadmium concentrations in milk and blood of Indian cows with mastitis*. Vet Human Toxicol, 1999. **41**(392).
18. Lewis, M.W. y D.K. Pitts, *Inorganic lead exposure in the rat activates striatal cFOS expression at lower blood levels and inhibits amphetamine-induced cFOS expression at higher blood levels*. J Pharmacol Exp Ther, 2004. **310**(2): p. 815-20.
19. Rubio, C., A.J. Gutierrez, R.E. Martin-Izquierdo, C. Revert, G. Lozano, y A. Hardisson, *El plomo como contaminante alimentario*. 2004. **21**: p. 72.
20. Ascione, A.I., *Intoxicación por plomo en pediatría*. Arch Pediatr Urug, 2001. **72**: p. 133.
21. Dey, S., S.K. Dwivedi, y D. Swarup, *Lead concentration in blood, milk and feed of lactating buffalo after acute lead poisoning*. Vet Rec, 1996. **138**(14): p. 336.
22. Dwivedi, S.K., S. Dey, y D. Swarup, *Lead in blood and milk from urban cattle and buffalo*. Vet Human Toxicol, 1995. **37**: p. 471.
23. Hu, H. y M. Hernandez-Avila, *Invited commentary: lead, bones, women, and pregnancy--the poison within?* Am J Epidemiol, 2002. **156**(12): p. 1088-91.
24. Markowitz, M.E., M. Sinnett, y J.F. Rosen, *A randomized trial of calcium supplementation for childhood lead poisoning*. Pediatrics, 2004. **113**(1 Pt 1): p. e34-9.
25. Agdex, *Lead poisoning in cattle*, in Agdex. 1992. p. 663.
26. Guitart, R. y R. Mateo, *El Empleo de Plomo en Deportes como Causa de Intoxicación y de Contaminación*. Apuntes de Ciencia y Tecnología, 2006. **21**.
27. Olivero-Verbel, J., D. Duarte, M. Echenique, J. Guette, B. Johnson-Restrepo, y P.J. Parsons, *Blood lead levels in children aged 5-9 years living in Cartagena, Colombia*. Sci Total Environ, 2007. **372**(2-3): p. 707-16.
28. Méndez-Batán, J. *Metales pesados en la alimentación animal*. in XVII Curso de Especialización FEDNA. Metales Pesados en la Alimentación Animal. 1999. Orense.
29. Neathery, M.W., J.L. Varnadoe, W.J. Miller, C.T. Crowe, A.S. Fielding, y D.M. Blackmon, *Effects of high dietary lead on the metabolism of intravenously dosed selenium-75 in dairy calves*. J Dairy Sci, 1990. **73**(4): p. 1107-12.
30. Alcocer-Vidal, V.M., A.F. Castellanos-Ruelasa, F. Herrera-Chalé, L.A. Chel-Guerrero, y D.A. Betancur-Ancona, *Detection of heavy metals and DDT in the muscles and organs of cattle in Yucatan, Mexico*. Téc Pecu Méx, 2007. **45**: p. 237.
31. Jeng, S.L., S.J. Lee, y S.Y. Lin, *Determination of cadmium and lead in raw milk by graphite furnace atomic absorption spectrophotometer*. J Dairy Sci, 1994. **77**(4): p. 945-9.
32. Okada, A.I., M.A. Sakuma, D.F. Maio, S. Dovidauskas, y O. Zenebon, *Evaluation of lead and cadmium levels in milk due to environmental contamination in the Paraíba Valley region of southeastern Brazil*. Rev. Saúde Pública, 1997. **31**: p. 143.

33. Martínez-Gómez, A.M., F. Villafañe-Arévalo, y S.J.A. López *Intoxicación Aguda Con Plomo En Bovinos; Reporte de Caso*. [Fecha de acceso: 14 marzo de 2008]; Disponible en: www.produccion-animal.com.ar.
34. Méndez, A., J. Pérez, A.I. Fernández, J.A. Marín, J.C. Gómez, M.J. Bautista, y M.A. Sierra, *Intoxicación por Plomo en Ganado de Lidia*, in *X Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria*. 1998, Universidad de Santiago de Compostela.
35. Waldner, C., S. Checkley, B. Blakley, C. Pollock, y B. Mitchell, *Managing lead exposure and toxicity in cow-calf herds to minimize the potential for food residues*. *J Vet Diagn Invest*, 2002. **14**(6): p. 481-6.
36. Carrasco, L., A. Núñez, J. Gómez-Laguna, A.I. Raya, B. Huerta, C. Borge, y A. Perea *Intoxicación Por Plomo En Cerdo Ibérico*. *Av Tecnol. porc* [Fecha de acceso: 18 de marzo 2008]; Disponible en: <http://www.avancesentecnologiaporcina.com/contenidos/intoct6.htm>.
37. O'Hara, T.M., L. Bennett, C.P. McCoy, S.W. Jack, y S. Fleming, *Lead poisoning and toxicokinetics in a heifer and fetus treated with CaNa2 EDTA and thiamine*. *J Vet Diagn Invest*, 1995. **7**(4): p. 531-7.
38. Mata, V.L., L. Sánchez, y M.T.y.B.d.l.a.U.d.Z. Calvo, *Plomo en leche y otros alimentos*. *Artículos*, 1996. **104**(10): p. 1.
39. Wisconsin Department of Health and Family Services, *Sources and toxicology of lead exposure. Cap. 4*. 2003, Wisconsin Department of Health and Family Services,.
40. Svoboda, L. y P. Kalac, *Contamination of two edible agaricus spp. mushrooms growing in a town with cadmium, lead, and mercury*. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2003. **71**(1): p. 123-30.
41. Hernández, L., *Envenenamiento por plomo*. *Pub Med*, 1976: p. 136.
42. Green, J.A., *El Estudio del Plumbismo en Doñana y otros Humedales Andaluces; Informe 3 : Resultados Provisionales sobre Abundancia de Perdigonos en los Humedales Andaluces, y Contaminación por Plomo en Aves Acuáticas*. 2002, Consejería de Medio Ambiente Andalucía, Consejo Superior de Investigaciones Científicas: Adalucía.
43. Suarez-R, C. y V. Urios, *La Contaminacion por Saturnismo en las Aves Acuaticas del Parque Natural de el Hondo y su Relacion con los Hábitos Alimenticios*. *Humedales Mediterráneos*, 1999. **1**: p. 83.
44. Gangoso, L., P. Álvarez-Lloret, A. Rodríguez-Navarro, y J.A. Donázar *Consecuencias de la Intoxicación por Plomo en el Alimoche (Neophron Percnopterus): Una Aproximación Comparativa Entre Poblaciones Insulares y Continentales*. 2006 [Fecha de acceso: 21 marzo 2008]; Disponible en: www.alimochefuerteventura.com/documentos/Intoxicacion_plomo_guirres.pdf.
45. Oskarsson, A., I. Palminger Hallen, J. Sundberg, y K. Petersson Grawe, *Risk assessment in relation to neonatal metal exposure*. *Analyst*, 1998. **123**(1): p. 19-23.

46. Brodtkin, E., R. Copes, A. Mattman, J. Kennedy, R. Kling, y A. Yassi, *Lead and mercury exposures: interpretation and action*. Cmaj, 2007. **176**(1): p. 59-63.
47. Skerratt, L.F., R. Speare, L. Berger, y H. Winsor, *Lyssaviral infection and lead poisoning in black flying foxes from Queensland*. J Wildl Dis, 1998. **34**(2): p. 355-61.
48. Xiang, L.X. y J.Z. Shao, *Role of intracellular Ca²⁺, reactive oxygen species, mitochondria transmembrane potential, and antioxidant enzymes in heavy metal-induced apoptosis in fish cells*. Bull Environ Contam Toxicol, 2003. **71**(1): p. 114-22.
49. Bower, N.W., S.A. McCants, J.M. Custodio, M.E. Ketterer, S.R. Getty, y J.M. Hoffman, *Human lead exposure in a late 19th century mental asylum population*. Sci Total Environ, 2007. **372**(2-3): p. 463-73.
50. NRDC *Healthy milk healthy baby, Chemical Pollution and mothers milk*. 2001 [Fecha de acceso; Disponible en: <http://www.nrdc.org/breastmilk/envpoll.asp>.
51. Mazliah, J., S. Barron, E. Bental, y I. Reznik, *The effect of chronic lead intoxication in mature chickens*. Avian Dis, 1989. **33**(3): p. 566-70.
52. Hoff, B., H.J. Boermans, y J.D. Baird, *Retrospective study of toxic metal analyses requested at a veterinary diagnostic toxicology laboratory in Ontario (1990-1995)*. Can Vet J, 1998. **39**(1): p. 39-43.
53. Arnold, G.H. *Why is lead toxic? Molecular Mechanism of lead poisoning*. 2001 [Fecha de acceso: 10 de enero 2008]; Disponible en: <http://www.pediatrics.org>.
54. Lam, T.V., P. Agovino, X. Niu, y L. Roche, *Linkage study of cancer risk among lead-exposed workers in New Jersey*. Sci Total Environ, 2007. **372**(2-3): p. 455-62.
55. March, G.L., T.M. John, B.A. McKeown, L. Seleo, y J.C. George, *The effects of lead poisoning on various plasma constituents in the Canada goose*. J Wildl Dis, 1976. **12**(1): p. 14-9.
56. Yongchang, Q., Z. Ying, D. Weber, y E. Tiffany-Castiglioni, ., Department of Veterinary Integrative Biosciences, Texas A&M University, College Station, Texas., *A 78-kDa glucose-regulated protein is involved in the decrease of interleukin-6 secretion by lead treatment from astrocytes*. 2007.
57. Piñeiro, A.E., E. Lokhardt, P.N. Quiroga, S. L., L.C. M., V.E. C., y R.O. E., *Lead Immunotoxicology: VI.- Relationship Between Plumbemia And Thiroid Hormones (T3, T4, T4L And TSH) Among Mostly Lead-Exposed Populations*. Acta Toxicol Argent, 1998. **6**(2): p. 39.
58. Zhichang, S.L. y W. Zheng, *Early lead exposure increases the leakage of the blood-cerebrospinal fluid barrier, in vitro*. Human & Experimental Toxicology, 2007. **26**: p. 159.
59. Burrows, G.E. y R.E. Borchard, *Experimental lead toxicosis in ponies: comparison of the effects of smelter effluent-contaminated hay and lead acetate*. Am J Vet Res, 1982. **43**(12): p. 2129-33.

60. Miller, T.E., K.A. Golemboski, R.S. Ha, T. Bunn, F.S. Sanders, y R.R. Dietert, *Developmental exposure to lead causes persistent immunotoxicity in Fischer 344 rats*. Toxicol Sci, 1998. **42**(2): p. 129-35.
61. Rocke, T.E. y M.D. Samuel, *Effects of lead shot ingestion on selected cells of the mallard immune system*. J Wildl Dis, 1991. **27**(1): p. 1-9.
62. Thomson, R.G., *Reliability of acid-fast inclusions in the kidneys of cattle as an indication of lead poisoning*. Can Vet J, 1972. **13**(4): p. 88-9.
63. Roncal, C., W. Mu, S. Reungjui, K.M. Kim, G.N. Henderson, X. Ouyang, T. Nakagawa, y R.J. Johnson, *Lead, at low levels, accelerates arteriopathy and tubulointerstitial injury in chronic kidney disease*. Am J Physiol Renal Physiol, 2007. **293**(4): p. F1391-1396.
64. Vargas, H., C. Castillo, F. Posadas, y B. Escalante, *Acute lead exposure induces renal haeme oxygenase-1 and decreases urinary Na excretion*. Human and Experimental Toxicology, 2003. **22**(5): p. 237-244.
65. Taupeau, C., J. Poupon, D. Treton, A. Brosse, Y. Richard, y V. Machelon, *Lead reduces messenger RNA and protein levels of cytochrome p450 aromatase and estrogen receptor beta in human ovarian granulosa cells*. Biol Reprod, 2003. **68**(6): p. 1982-8.
66. Wisconsin Department of Health and Family Services, *Lead toxicity on reproductive health, fetal development, and breast milk*. Cap. 13
2003, Wisconsin Department of Health and Family Services.
67. Radostits, O.M., C.C. Gay, D.C. Blood, y K.W. Hinchcliff, *Tratado de las enfermedades del Ganado Bovino, Ovino, Porcino, Caprino y Equino, Vol. II*. Vol. II. 2002, México: Mcgraw-Hill.
68. Movassaghi, A.R., M.R. Aslani, y A.S. Sadeghi. *Pathologic Study Of The Protective Effects Of Thiamine On Experimental Lead Poisoning In Rabbit*. in *24th Meeting*. 2006. Ferdowsi University of Mashhad, Iran: School of Veterinary Medicine Ferdowsi University.
69. Shrewsbury, C.L., F.G. King, E. Barrick, H.J. A., y D.L. P., *Diagnosis Of Poisoning Of Beef Calves By Lead Paint*. J Anim Sci, 1945. **4**: p. 20.
70. Vikoren, T., K. Handeland, G. Stuve, y B. Bratberg, *Toxic nephrosis in moose in Norway*. J Wildl Dis, 1999. **35**(1): p. 130-3.
71. Papaioannou, N., I. Vlemmas, N. Balaskas, y T. Tsangaris, *Histopathological lesions in lead intoxicated dogs*. Vet Hum Toxicol, 1998. **40**(4): p. 203-7.
72. Casteel, S.W., *Metal toxicosis in horses*. Vet Clin North Am Equine Pract, 2001. **17**(3): p. 517-27.
73. Roels, S., P. Tavernier, K. Baert, K. Hermans, F. Pasmans, y K. Chiers. *Lead Intoxication By Ingestion Of Lead Shot In Racing Pigeons (Columba Livia)*. in *24th Meeting of the European Society of Veterinary Pathology*. 2006. Edinburgh, Scotland: European Society of Veterinary Pathology
74. Gould, D.H., *Polioencephalomalacia*. J Anim Sci, 1998. **76**(1): p. 309-14.
75. Lumeij, J.T., *Clinicopathologic aspects of lead poisoning in birds: a review*. Vet Q, 1985. **7**(2): p. 133-8.

76. Galey, F.D., B.D. Slenning, M.L. Anderson, P.C. Breneman, E.S. Littlefield, L.A. Melton, y M.L. Tracy, *Lead concentrations in blood and milk from periparturient dairy heifers seven months after an episode of acute lead toxicosis*. J Vet Diagn Invest, 1990. **2**(3): p. 222-6.
77. Kirk, R.S., R. Sawyer, y H. Egan, *Composición y análisis de los alimentos de Pearson*. 2a ed. 1996, México: CECSA.
78. Pappas, F., M. Stefanidou, S. Athanasis, G. Alevisopoulos, y A. Koutselinis, *Lead content of fresh milk samples from different sites in Athens*. Vet Hum Toxicol, 2001. **43**(5): p. 290-2.
79. Boczkowzki, *On the need for analysis of the occupational health education system*. Med Pr, 1995. **46**: p. 415.
80. Lamm, S.H. y J.F. Rosen, *Lead contamination in milks fed to infants: 1972-1973*. Pediatrics, 1974. **53**(2): p. 137-41.
81. Secretaría de Salubridad y Asistencia, *NOM-091-SSA1. Bienes y Servicios Leche pasteurizada de vaca. Disposiciones y especificaciones sanitarias*. 1994, Gobierno de México.
82. Younes, B., A.A. Al-Meshari, A. Al-Hakeem, S. Al-Saleh, F. Al-Zamel, F. Al-Shammari, y A. Alwarthan, *Lead concentration in breast milk of nursing mothers living in Riyadh*. Ann Saudi Med, 1995. **15**(3): p. 249-51.