

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA

FACULTAD DE OBSTETRICIA Y PUERICULTURA



**EFEECTO DEL PLOMO EN EL PERIODO DE PREÑEZ DE RATAS Y
CRIAS. *Rattus Norvegicus* WISTER -AREQUIPA
ABRIL-AGOSTO-2016**

**PRESENTADO POR LOS BACHILLERES:
LENNY YUDITH DIAZ NARBA
ANGELO MIJAEL ESPINOZA VARGAS**

**Para obtener el título profesional de
LICENCIADOS en Obstetricia**

Arequipa – Perú

2016

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a DIOS porque gracias a su misericordia y amor hemos llegado a concluir nuestra carrera

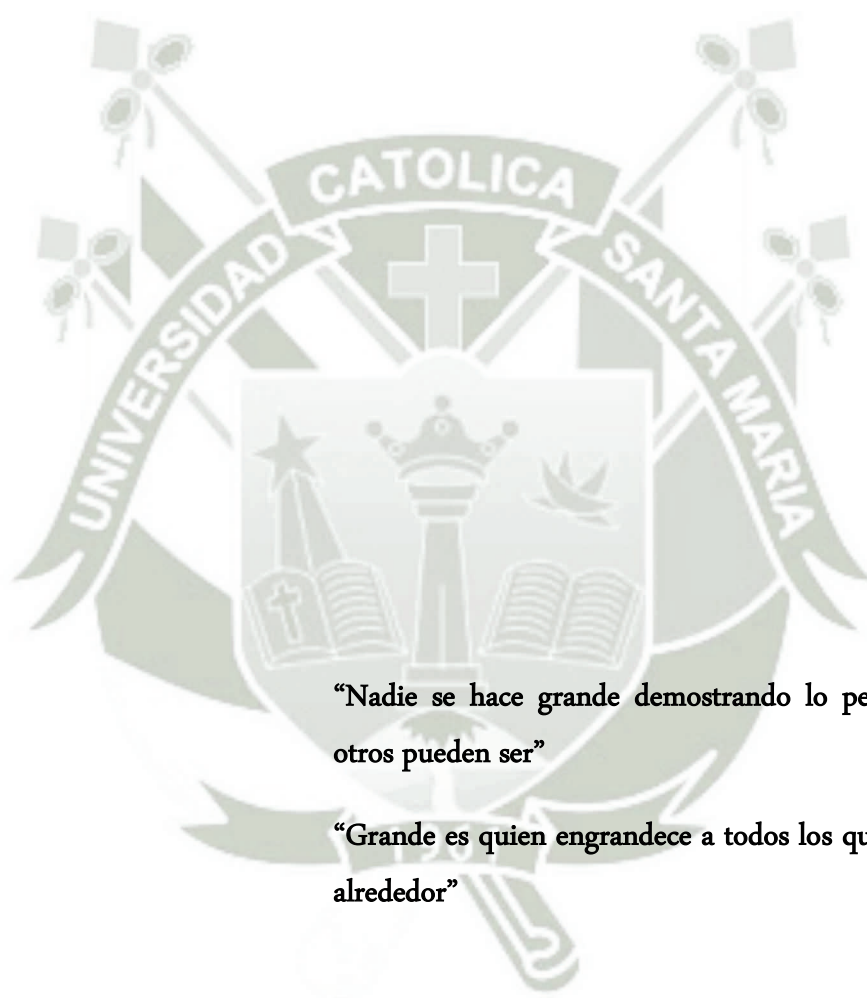
A NUESTRA FAMILIA

A mi esposo Alfredo Paye Machaca por su apoyo incondicional y a mis hijos, a mi hermana Sujei Diaz Narva, cuñada Marleny Paye Machaca, por estar siempre a mi lado

A mis padres Miguel Ángel Espinoza Pinto y María del Carmen Vargas Rosas gracias a ellos logré esta importante meta

A NUESTROS PROFESORES

Ricardina Flores Flores y Janet Escobedo Vargas que se han tomado el arduo trabajo de transmitirnos sus diversos conocimientos y cada uno de ellos que forman parte de nuestra carrera



**“Nadie se hace grande demostrando lo pequeños que
otros pueden ser”**

**“Grande es quien engrandece a todos los que tiene a su
alrededor”**

A mi Granero

INDICE

RESUMEN	6
RESULTADOS:	7
SUMMARY	8
INTRODUCCIÓN	10
CAPITULO I	12
1. PROBLEMA DE INVESTIGACION	13
1.1 ENUNCIADO	13
1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	13
1.3 JUSTIFICACIÓN	15
2. OBJETIVOS	17
3. MARCO TEORICO	17
3.1 PLOMO	17
3.2 LUGARES DONDE SE PUEDE ENCONTRAR EL PLOMO	18
3.3 TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS.	20
3.4 TOXICOCINETICA DEL PLOMO	20
3.5 TOXICODINAMIA DEL PLOMO	24
3.6 EFECTOS NEUROTÓXICOS POR PLOMO	26
3.7 EFECTO DEL PASAJE TRANSPLACENTARIO DEL PLOMO Y EMBARA;	27
3.8 CUADRO CLÍNICO DE LA INTOXICACIÓN POR PLOMO	28
3.9 SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS CON LA TOXICIDAD DEL PLOMO	31
3.10 EMBRIOLOGIA DE LA RATA NORVEGICUS WISTER	32
3.11 FISILOGIA REPRODUCTORA	41
4. ANTECEDENTES INVESIGATIVOS	45
5. HIPOTESIS	49
CAPITULO II	50
1. TECNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACION	51
1.1. TÉCNICA	51
1.2. INSTRUMENTO:	52
1.3. MAT.VERIFICACIÓN:	52

2.	CAMPO DE VERIFICACION	53
2.1.	UBICACIÓN ESPACIAL	53
2.2.	UBICACIÓN TEMPORAL	53
2.3.	UNIDADES DE ESTUDIO	54
3.	ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	54
3.1.	ORGANIZACIÓN	54
3.2.	RECURSOS	55
4.	ESTRATEGIA PARA MANEJAR LOS RESULTADOS.....	56
4.1.	PLAN DE PROCESAMIENTO.....	56
5.	CRITERIOS PARA EL MANEJO DE RESULTADOS.....	56
5.1.	ESTRATEGIA PARA MANEJAR RESULTADOS.....	57
	CAPITULO III	58
	DISCUSIÓN	77
	CONCLUSIONES.....	80
	RECOMENDACIONES.....	82
	BIBLIOGRAFIA BASICA	83
	ANEXOS.....	90
	Anexo 1: modelo de instrumento.....	91
	Anexo 2: ubicación de las ratas.....	93
	Anexo 3: procedimientos de intoxicación por plomo.....	94
	Anexo 4: fotos.....	95
	Anexo 5: otros.....	97

RESUMEN

En las últimas décadas se ha incrementado la preocupación mundial sobre las repercusiones que tienen los contaminantes ambientales en la salud del ser humano, siendo uno de ellos el plomo. Uno de los grupos de más alto riesgo está integrado por el binomio madre-feto, de acuerdo a diversos estudios que sugieren que la exposición *in útero* de plomo, pueden comprometer el desarrollo durante la vida intrauterina y la niñez temprana.

Objetivo: determinar el efecto del plomo en ratas durante el periodo de preñez *Rattus Norvergicus* Wister y crías, expuestas a concentración de 0.06, 0.16, 0.26 g de plomo por vía inhalatoria y vía digestiva.

Material y métodos:

Estudio de diseño experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo realizado en la ciudad de Arequipa, entre abril y agosto 2016. Se utilizó 16 ratas del género *Rattus Norvergicus* Var. WISTER, entre 200 a 300 g con una edad promedio de 20 semanas, que fueron distribuidas en 4 grupos. Se intoxicó con plomo a 12 ratas preñadas durante todo su ciclo de embarazo (28 días), y 4 ratas de control. El plomo utilizado fue dispersado en el ambiente y en la comida de las ratas para su inhalación, y en el agua por la vía oral, en concentraciones de 0.06, 0.16, 0.26 g/m³ para los grupos experimentales.

Cada semana se midió los niveles de plomo en la sangre de los tres grupos expuestos por 5 semanas. Se respetó el código de ética de la investigación en animales de experimentación. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado de homogeneidad y para las variables numéricas se realizó el análisis de la varianza de un factor de variación y la prueba de especificidad de Tukey, todo el análisis se trabajó con un nivel de significancia del 5%. El proceso de la información se realizó mediante el software estadístico SPSS Versión 21.

RESULTADOS:

Ratas preñadas expuestas a concentración de 0.06, 0.16, 0.26 g de plomo por vía inhalatoria y vía digestiva presentaron menor peso, circunferencia abdominal, y hemoglobina corpuscular media (HCM) que las ratas no expuestas a plomo, siendo éstos menores en las ratas expuestas a 0.26 g. La irritabilidad nerviosismo, debilidad muscular y estreñimiento se presentó en mayor proporción en ratas que recibieron 0.26 g de plomo,

El número de crías fue menor a medida que se incrementó la concentración de plomo, las ratas expuestas a 0.26 g de plomo tuvieron en promedio 5 crías mientras que las ratas que no recibieron plomo tuvieron en promedio 9.5 crías siendo éstas diferencias significativas.

El 50% de las ratas que recibieron 0.06 g de plomo tuvieron parto pre-término, así mismo el 75.0% y el 100% de las ratas expuestas a 0.16 g y 0.26 g de plomo también tuvieron parto pre término. El mayor promedio de la talla y la circunferencia craneana en las crías se encontró en el grupo no expuesto al plomo.

Conclusión: La intoxicación con plomo a diferentes concentraciones en ratas durante el periodo preñez presentó alteraciones en la evolución del embarazo y demostró que ocasiona parto pre-término y otras alteraciones más.

PALABRAS CLAVES: *Plomo, intoxicación, gestación, ratas.*

SUMMARY

In the recent decades it has increased worldwide concern about the implications of environmental pollutants on human health, one of them the lead. One of the highest risk groups is made by the mother-fetus binomial according to various studies suggesting that exposure in utero lead, can compromise the development in utero and early childhood.

Objective: To determine the effect of lead in rats during the pregnancy *Rattus Norvegicus* Wister and offspring exposed to concentrations of 0.06, 0.16, 0.26 g of lead by inhalation and digestive tract.

Material and methods: Experimental study, prospective, longitudinal, comparative held in the city of Arequipa design, between April and August 2016. 16 rats of the genus *Rattus Norvegicus* Var, was used. Wister, 200 to 300 g with an average age of 20 weeks, which were distributed in 4 groups. He was poisoned with lead to 12 pregnant rats throughout their pregnancy cycle (28 days), and 4 control rats. Lead used was dispersed in the atmosphere and the food of rats for inhalation, and water orally in concentrations of 0.06, 0.16, 0.26 g for the experimental groups.

Every week lead levels measured in the blood of the three groups exposed for 5 weeks. the code of ethics of research in experimental animals was respected. the chi-square test of homogeneity was used and for numerical variables analysis of variance of a factor of variation and specificity test of Tukey was performed for comparison of categorical variables throughout the analysis worked with a level significance of 5%. The information processing was performed using SPSS statistical software version 21

RESULTS:

Pregnant rats exposed to concentrations of 0.06, 0.16, 0.26 g of lead by inhalation and digestive tract showed less weight, abdominal circumference, and mean corpuscular hemoglobin (MCH) than rats not exposed to lead, these being lower in rats exposed to 0.26 g. The nervousness, irritability, muscle weakness and constipation occurred in greater proportion in rats receiving 0.26 g of lead, The

number of pups was lower as lead concentration was increased, the rats exposed to 0.26 g of lead were on average 5 young while rats that received no lead had an average of 9.5 babies being these significant differences. 50% of the rats receiving 0.06 g of lead had preterm delivery, also 75.0% and 100% of rats exposed to 0.16 g and 0.26 g of lead also had preterm delivery. The highest average height and head circumference in the offspring was found in the group not exposed to lead.

Conclusion: Lead poisoning at different concentrations in pregnant rats showed alterations in the course of pregnancy and showed that causes preterm labor.

KEYWORDS: Lead, poisoning, pregnancy, rats.



INTRODUCCIÓN

La contaminación ambiental de plomo es un tema muy importante ya que el uso de este metal aumenta constantemente en la actividad humana y ha llevado a través de los Tiempos a crecientes descargas de dicho metal hacia los diferentes componentes Ambientales, aumentando y diversificando progresivamente las condiciones de exposición a niveles cada vez más altos de dicho metal donde se encuentra plomo orgánico e inorgánico, plomo orgánico se encuentra en la naturaleza y El plomo inorgánico, está bajo la forma de diversos compuestos, es usado en numerosos tipos de industrias y actividades

El plomo es un metal pesado, por lo que el nivel plasmático en el ser humano lo ideal debería ser cero. En la actualidad es prácticamente imposible encontrar alguna persona en la que no se detecten niveles de plomo en sangre. (17)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como intoxicación los valores de plumbemia de más de 15 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en sangre. Para el Center of Disease Control (CDC) el nivel de intoxicación es mayor o igual a 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ en sangre. (17).

Cerca de 1,6 millones de personas en Perú podrían estar expuestas a suelos contaminados de plomo según la Organización Mundial de la Salud .2012 (39)

El plomo causante de una variedad de efectos tóxicos en el organismo como neurológico, hematológico, endocrino, gastrointestinales, renales, Dichas alteraciones son más perjudiciales en el niño, embarazadas, ya que afectan a organismos en pleno desarrollo neuro-psíquico. (17)

La exposición a plomo inorgánico ya sea por vía pulmonar o digestiva durante los primeros años de vida, puede producir daños duraderos en la función cerebral.

En las mujeres en etapa de gestación, los fetos en desarrollo están expuestos al plomo, ya sea por la exposición de las madres o por la movilización de los depósitos de plomo en el esqueleto materno, acumulados durante años de exposición previa.

Se ha demostrado que niveles séricos entre 5 y 9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ dan como resultado reducción del coeficiente intelectual, disminución de la agudeza auditiva, retraso

del desarrollo psicomotor y disminución del crecimiento, valores entre 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ hasta 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ producen anemia, disminución del metabolismo de la vitamina D y disminución de la velocidad de conducción nerviosa periférica y niveles superiores a 70 $\mu\text{g}/\text{dl}$ producen nefropatía, encefalopatía, coma y la muerte. (17)

En el Perú la historia por la contaminación plúmbica, la plumbosis siempre ha estado vinculada a la minería. Las industrias que presentan mayores riesgos de la presencia de Plomo son: Alfarería, antidetonantes para gasolina, baterías (acumuladores), cobertura de cables, construcción (cañería), imprenta, municiones, pigmento para pinturas.

Es por ello que realizamos este estudio en ratas para demostrar que efectos puede causar el plomo en las madres durante el periodo de preñez y a las crías.



CAPITULO I PLANTEAMIENTO TEORICO



1. PROBLEMA DE INVESTIGACION

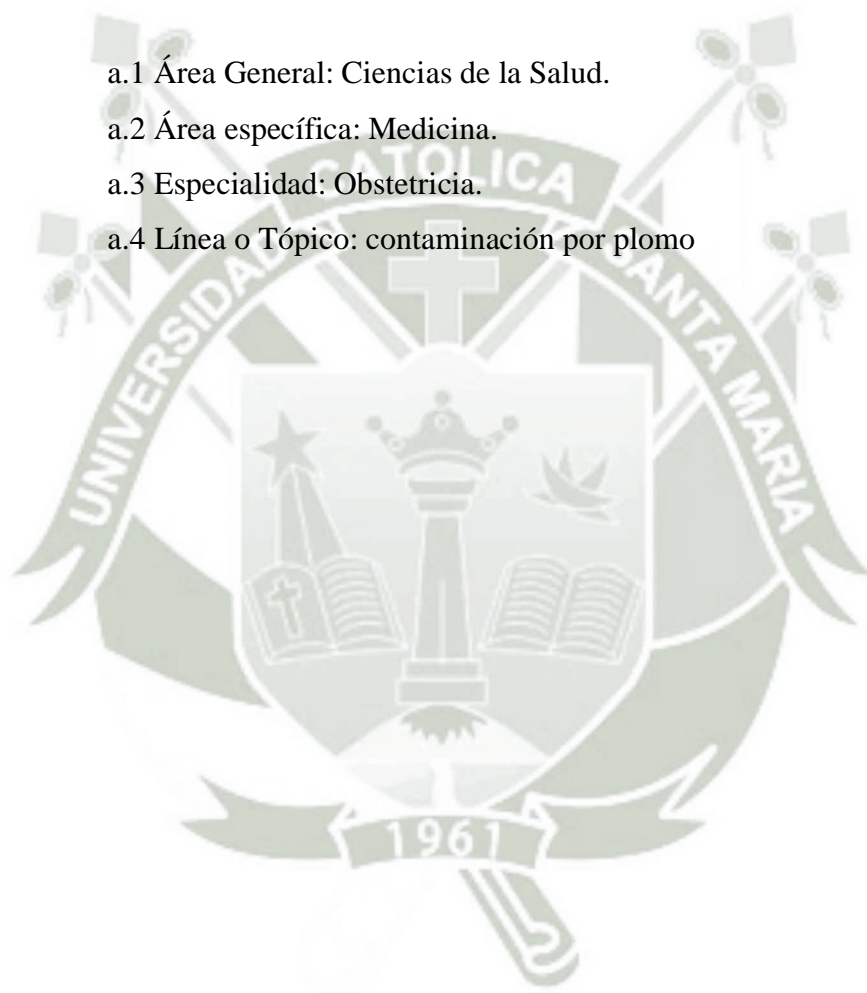
1.1 ENUNCIADO

EFFECTO DEL PLOMO EN EL PERIODO DE PREÑEZ DE RATAS Y CRIAS. *Rattus Norvegicus* WISTER–AREQUIPA – 2016

1.2 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

a. Área del conocimiento

- a.1 Área General: Ciencias de la Salud.
- a.2 Área específica: Medicina.
- a.3 Especialidad: Obstetricia.
- a.4 Línea o Tópico: contaminación por plomo



b. Operacionalización de Variables

VARIABLES	INDICADORES	SUBINDICADORES
VARIABLE ESTIMULO: Administración De Plomo	SI	0,06 g/m3 0,16 g/m3 0,26 g/m3
	NO	Control
VARIABLE RESPUESTA : Características de preñez en la madre	Signos y síntomas patológicos	Irritabilidad nerviosismo Diarrea. Inmovilidad Debilidad muscular Estreñimiento
	Efectos hematológicos	Plomo en sangre Hemoglobina hematocrito aumento de plaquetas
	Efecto sobre parámetros antropométricos de las ratas preñadas	Peso Circunferencia abdominal
	Efectos en la Evolución del embarazo	Aborto (0-11 días) Preñez pre termino (11-18 días) Preñez a término (18-26 días)
Características en las crías	Prematurez RCIU	Numero de crías Talla y circunferencia craneana

c. Interrogantes básicas

1. ¿Cuál es el efecto del plomo en ratas madres durante el periodo de preñez expuestas a concentración de 0.06, 0.16 y 0.26 g/m³ de plomo Vía Inhalatoria, Vía Digestiva?
2. ¿Cuál es el efecto más frecuente que se presenta en las crías de las ratas expuestas al plomo durante el periodo de preñez a concentraciones de 0.06, 0.16 y 0.26 g/m³?
3. ¿Existen diferencias en las variables estudiadas entre ratas expuestas y no expuestas al plomo a concentración de 0.06, 0.16 y 0.26 g/m³?

d. Tipo y nivel de investigación

Según los objetivos de estudio: Laboratorio

e. Nivel de investigación

Longitudinal- Experimental-Prospectivo-explicativo

1.3 JUSTIFICACIÓN

Relevancia Social:

Este trabajo con lleva mucho beneficio a la sociedad como se sabe la intoxicación por plomo son causa de enfermedades y de muerte para cientos de personas por año. En su gran mayoría son el resultado de exposiciones accidentales, de Personas residentes en zonas cercanas a fuentes mineras o industriales emisoras de plomo, Residentes vecinos a vías o carreteras con alto tránsito vehicular. Personas oriundas de regiones donde haya contaminación elevada del ambiente por plomo.

Las mujeres embarazadas, lactantes, niños pequeños, personas mayores y las que sufren de anemia, problemas neurológicos, renales, cardiovasculares, retraso mental, trastornos del desarrollo físico y puede

en niveles mayores de plomo, llegar a producir trastornos de la audición.
(38)

Relevancia científica: Entonces el presente trabajo pretende demostrar lo que podría pasar con la embarazada expuesta al plomo porque en los antecedentes investigativos se encontraron los siguientes síntomas: Daños severos al cerebro (encefalopatía) (100 ug/dl), Dolores de cabeza, problemas de concentración y de memoria, dificultades con el sueño, cambios de carácter repentinos (60-70 ug/dl), Dolor de estómago, estreñimiento, diarrea, falta o pérdida de apetito (50-70 ug/dl), Problemas en el sistema nervioso; reducción de glóbulos rojos (50 ug/dl), Efectos dañinos al feto; presión arterial alta (10-15 ug/dl). Hay casos cuyo envenenamiento es tan severo que pueden resultar en convulsiones, coma o muerte.

También es muy importante enfatizar en que existen casos en los cuales el plomo daña nuestro organismo aun cuando no hay síntomas presentes. (18)

Relevancia contemporánea: La exposición al plomo y la consecuente intoxicación constituyen un problema de salud pública en todo el mundo, particularmente en los países en desarrollo, siendo la población infantil, las madres embarazadas la más susceptible, Este metal tóxico no tiene ninguna función fisiológica conocida en los seres humanos, por lo que el nivel plasmático ideal debería ser cero. El envenenamiento por plomo afecta múltiples sistemas del organismo humano, en especial el nervioso central y periférico, hematopoyético, renal, endocrino, óseo, gastrointestinal y cardiovascular. (21)

2. OBJETIVOS

- 2.1 Identificar efecto del plomo en ratas durante el periodo de preñez expuesta a concentración de 0.06, 0.16 y 0.26 g/m³ de plomo Vía Inhalatoria, Vía Digestiva.
- 2.2 Determinar efecto más frecuente que se presenta en las crías de las ratas expuestas al plomo a concentración de 0.06, 0.16 y 0.26 g/m³.
- 2.3 Comparar la evolución en ratas durante el periodo de preñez expuesta y no expuesta al plomo a concentración de 0.06, 0.16 y 0.26 g/m³.

3. MARCO TEORICO

3.1 PLOMO

El plomo es un metal blando, gris-azuloso, que se encuentra en pequeñas cantidades en todas partes del ambiente. El plomo: número atómico 82: peso atómico 207.19; gravedad específica 11.34 es un metal pesado, blando que abunda en el ambiente, se encuentra naturalmente en la corteza terrestre a concentraciones de 13 mg/kg. Las fuentes más importantes son las rocas ígneas y metamórficas, es utilizado por la Humanidad desde tiempos remotos por su facilidad de manejo y fundición, también desde esos tiempos podemos reconocer las consecuencias de su ingreso al organismo. **(49)**

El plomo se puede combinar con varias otras sustancias para formar numerosos compuestos de plomo. Algunos empleos de hoy que usan plomo incluyen la fabricación de municiones, baterías, compuestos químicos, explosivos, cristalería, y productos metálicos. Para prevenir la herrumbre y la corrosión, el plomo también es usado en contenedores, tubos, y en la pintura que se usa en la mayoría de los puentes de acero. **(17)**

En el Perú la contaminación del aire incluye una cantidad de partículas suspendidas entre las cuales figura el plomo. La ingesta durante varios meses de pequeñas cantidades de este puede causar problemas en la salud.

De hecho el exceso de plomo reduce la inteligencia de los bebés y aumenta la conducta agresiva además de que puede provocar anemia e hipertensión bajo peso al nacer.

El plomo acumulado durante años en los huesos de la madre embarazada puede pasar al feto provocando una reducción de su inteligencia y bajo peso al nacer. (29)

3.2 LUGARES DONDE SE PUEDE ENCONTRAR EL PLOMO

3.2.1. El Aire

El polvo de plomo llega al aire cuando:

- Se queman carbón y aceite.
- Se emiten desechos industriales por las chimeneas.
- Se queman desechos.
- Se fuma cigarrillo. (6-7-8)

3.2.2. El Suelo

El plomo llega al suelo a través de:

- Partículas de pintura con pigmento de plomo que se desprenden de las paredes de edificios.
- Pesticidas hechos a base de plomo.
- El polvo acumulado del escape de humo de los vehículos motorizados. (6-7-8)

3.2.3. El Agua

El suministro de agua, como los ríos y los lagos, se puede contaminar con plomo por:

- Desechos industriales
- Polvo que cae del aire

3.2.4. La Pintura

Las casas más viejas (construidas de 1915 a 1935) tienen la cantidad más alta de plomo en la pintura. La pintura que se está cayendo de las paredes puede emitir polvo con contenido de plomo en la casa. Los niños que se llevan los dedos u objetos a la boca pueden ingerir fácilmente este polvo. **(6-8-50)**

3.2.5. Las áreas de trabajo

Las personas que trabajan con plomo están expuestas a más altos niveles de plomo que el público en general. Las compañías mineras, las plantas manufactureras que fabrican baterías, productos de plomo, baldosas o cerámica, químicos, acero o municiones exponen a sus trabajadores al plomo. El plomo también se usa en los talleres de reparación de radiadores, en la construcción o en la demolición, en las pinturas y plásticos y en los campos de tiro. Los trabajadores pueden cargar plomo en la ropa o en el cuerpo, lo puede llevar a su casa y su carro. Por eso, es importante bañarse y dejar toda la ropa y equipo de trabajo en el sitio de trabajo para prevenir contaminación de su carro y su casa. **(32-8)**

3.2.6. Los Pasatiempos

Las pinturas y el vidriado de cerámica pueden contener plomo. La fabricación de objetos de vidrio de color requiere el uso de plomo. La carga y fundición de balas y el manejo de pesas de una balanza también son actividades que exponen a la gente a polvo y vapores de plomo. La reparación de casas viejas también puede exponer a sus residentes a altos niveles de plomo en la pintura y plomería. **(32)**

3.2.7. Los Alimentos

Es posible que contengan plomo los alimentos cultivados en terrenos que tengan plomo, o en áreas donde el aire está contaminado con plomo. Los alimentos empacados en envases soldados con plomo, o almacenados en cerámica vidriada con plomo pueden contener también demasiado plomo. (19)

3.2.8. Los Combustibles

El plomo se ha vuelto muy utilizado en las industrias de muchos países y se ha vuelto casi indispensable en la fabricación de gasolina; el tetrametil de plomo ((CH₃)₄Pb) es utilizado como aditivo para el combustible y cumple una función antidetonante, lo que aumenta la eficiencia del motor. El plomo es expulsado hacia el medio ambiente en forma de humo, el cual contamina el aire y afecta directamente a todos los seres vivos. (20)

3.3 TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS.

Es importante determinar el tamaño de las partículas de polvo de plomo industrial, el cual depende del proceso que origina el polvo. El polvo fino con partículas de un tamaño respirable se produce durante procesos de pulverizado y mezcla de colores de plomo, el trabajo abrasivo del material de relleno de plomo en las carrocerías de automóviles y el lijado en seco de las pinturas de plomo. Los gases de escape de motores de gasolina producen partículas de cloruro y bromuro de plomo de 1 µm de diámetro.

3.4 TOXICOCINETICA DEL PLOMO

3.4.1. Vías de Absorción

3.4.1.1. Vía respiratoria: Es la vía de entrada más importante penetración por inhalación de vapores, humos y partículas de polvo. EL 50 % Pb depositado en los pulmones se encuentra en sangre circulante tras aproximadamente 50

horas, pasando un porcentaje a tejidos o siendo eliminados, el grado de absorción de plomo por esta vía depende de la concentración ambiental. **(31-5-6)**

La velocidad a que se absorbe el plomo depende de su forma química y física y de las características fisiológicas de la persona expuesta especialmente relacionadas con la edad y el estado nutricional. **(33-6)**

En la industria, la principal vía de entrada es la respiratoria. Puede absorberse por las vías aéreas superiores, pero la proporción mayor se absorbe a nivel alveolar. Se absorbe bien en forma de humos o partículas finas que son fagocitadas por los macrófagos alveolares. **(34-5)**

3.4.1.2. Vía oral: Las partículas de polvo de plomo son ingeridas directamente a través de la manos, alimentos bebidas, cigarrillos contaminados por en el medio ambiente sea casa, trabajo o en la calle. Constituyen la segunda vía de entrada en importancia, de plomo en el organismo, hay también un porcentaje de plomo que después de haber sido inhalados es posteriormente vertido al tubo digestivo por los mecanismos de aclaramiento pulmonar. **(9)**

La absorción gastrointestinal depende de la solubilidad del tipo de sal y del tamaño de las partículas. Los adultos no absorben por esta vía más del 20-30% de la dosis ingerida pero en los niños y las embarazadas se alcanzan hasta un 50%.

También se incrementa en condiciones de ayuno y en casos de déficit de hierro o calcio **(10)**. Debe tenerse en cuenta que factores como una mala higiene en el trabajo, el hábito de fumar durante el mismo (contaminación del tabaco o de

las manos) y una mala higiene personal pueden aumentar considerablemente la exposición, sobre todo por vía oral. **(33,10)**

Del 5 al 10% del plomo ingerido por esta vía pasa a sangre siendo el resto eliminado por las heces. Por otra parte la absorción de plomo por esta vía es más elevada en la mujer que en el hombre. **(31-5-9)**

3.4.1.3. Vía cutánea: La absorción por esta vía es débil en el caso del plomo inorgánico al contrario que en el del plomo orgánico. **(31-5-9)**

La absorción cutánea tiene escasa importancia aunque pueden absorberse las formas orgánicas. Además, el plomo de los proyectiles termina solubilizándose y distribuyéndose desde los tejidos donde han quedado alojados.

3.4.2. Distribución

En el organismo humano, el plomo inorgánico no se metaboliza, se absorbe, se distribuye y se excreta directamente. **(10)**

La facilidad con que este metal penetra y se distribuye en el organismo obedece a que emplea, entre otros, los mecanismos de transporte para la absorción de calcio, zinc, magnesio y otros metales requeridos por el organismo. **(22)**

Una vez en la sangre, el plomo se distribuye en tres compartimentos: la sangre, los tejidos blandos (riñón, médula ósea, hígado y cerebro) y el tejido mineralizado (huesos y dientes).

El tejido mineralizado contiene aproximadamente el 95% de la carga corporal total de plomo en los adultos. **(34-22)**

El plomo en los tejidos mineralizados se acumula en sub-compartimentos que difieren en la velocidad de reabsorción del plomo.

En el hueso existe un componente lábil, que intercambia rápidamente el plomo con la sangre, y un reservorio inerte. El plomo de este reservorio representa un riesgo especial, pues es una fuente endógena de plomo. **(33)**

El hueso es el territorio preferente de acumulación, en sustitución del calcio. A nivel Local no genera ningún problema, pero si puede ser origen de reaparición de toxicidad crónica por movilización. El tiempo de vida media del plomo en la sangre es de 25 días en el adulto, 10 meses en el niño, 40 días en los tejidos blandos, 90 días en el hueso trabecular y 10-20 años en el cortical. **(33-34-10)**

Cuando el organismo se encuentra en condiciones de estrés, como durante el embarazo, la lactancia o una enfermedad crónica, este plomo normalmente inerte puede mobilizarse mucho más y aumentar los niveles de plomo en sangre. Debido a la existencia de estos depósitos de plomo móviles, deben transcurrir varios meses o incluso años para observar una disminución significativa en los niveles sanguíneos de plomo, incluso tras la eliminación de la fuente de exposición.

El 99% del plomo en la sangre está asociado con los eritrocitos; el 1 % restante está presente en el plasma, donde está disponible para ser transportado a los tejidos.

3.4.3. Eliminación

El plomo en la sangre que no se retiene se excreta principalmente a nivel renal o por aclaramiento biliar al tracto gastrointestinal **(5-6)**. La eliminación urinaria normal es de 30 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. No está claro qué proporción del plomo detectado en

3.5 TOXICODINAMIA DEL PLOMO

Se ha visto que el plomo altera la expresión genética, la transducción de señales, y el sistema calcio mensajero (35-3-47). Los principales blancos del plomo son una serie de sistemas enzimáticos con grupos tiol, sobre todo dependientes de zinc. Entre los de mayor expresión clínica destacan dos enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo: La delta-aminolevulínico deshidrasa (ALA-D) y la ferroquelatasa. Su inhibición por el plomo interfiere con la síntesis del hemo y se traduce en un aumento de la coproporfirina urinaria y un aumento de la protoporfirina zinc eritrocitaria. Otros sistemas enzimáticos afectados se relacionan con alteraciones en la integridad de las membranas celulares.

Estos dos tipos de efecto tienen como consecuencia una anemia normocrómica y normocítica que presenta un punteado basófilo característico en los hematíes. Este punteado está constituido por agregados de ARN degradado, normalmente eliminado por la enzima pirimidina-5-nucleotidasa, que se encuentra inhibida. (34-47)

Por su capacidad para sustituir el calcio y otros cationes divalentes en la maquinaria molecular, los efectos del plomo abarcan prácticamente la totalidad del ambiente celular, lo que permite rastrear sus secuelas desde la matriz extracelular hasta el núcleo. Muchos de estos efectos son producto de la interacción directa del plomo con el componente celular en cuestión, otros son resultado del mal funcionamiento de procesos más complejos como la regulación genética, la síntesis de proteínas o el metabolismo energético, por lo cual se amplifica su efecto a proteínas y sistemas que estructuralmente no son susceptibles a su acción. (35-47)

Los mecanismos de daño más importantes causados por el plomo son:

3.5.1. Interferencia con la homeostasis del calcio:

La similitud química del plomo con el calcio, le permite interferir con diversas vías metabólicas en la mitocondria y en sistemas de segundos mensajeros que regulan el metabolismo energético, así como en los canales de Ca^{++} dependientes de voltaje, que intervienen en la neurotransmisión sináptica, a los que inhibe, y en las proteínas-quinasas dependientes de calcio, que activa.

(34-35-47) Diversos sistemas de neurotransmisión afectados por el plomo son los regulados por la acetilcolina, dopamina, norepinefrina, GABA y glutamato. (34-47)

La interferencia con el Ca^{++} , en las células endoteliales de los capilares cerebrales, podría explicar la encefalopatía aguda, ya que produce una disrupción de la integridad de las uniones intercelulares fuertes que caracterizan a la barrera hematoencefalica y da lugar a un edema cerebral. Las alteraciones del desarrollo psicomotor en los niños, relacionadas con exposiciones a bajas dosis de plomo, están condicionadas por la mayor permeabilidad al tóxico de los capilares inmaduros junto a las mencionadas alteraciones en la neurotransmisión, de mayor impacto en fases de desarrollo de la organización del sistema nervioso central. (34-47)

3.5.2. Alteraciones de fosforilación oxidativa:

Las alteraciones renales están relacionadas con disfunciones en fosforilación oxidativa mitocondrial. Se observan además cuerpos de inclusión nucleares formados por complejos plomo-proteína. El Plomo disminuye la eliminación renal de ácido úrico produciendo la “gota saturnina”. (34-47)

3.5.3. Alteración de la actividad de la ATPasaNa⁺ - K⁺:

Una disminución de la actividad de la ATPasaNa⁺ - K⁺ y un aumento de la bomba de intercambio Na⁺ - Ca⁺⁺ produce cambios en la contractilidad del músculo liso vascular que desemboca en la hipertensión frecuentemente presente en la intoxicación crónica en el adulto. A ella pueden contribuir los cambios en el sistema renina angiotensina. (34-47-14)

El plomo interfiere con la ATPasaNa⁺ - K⁺ de la membrana del glóbulo rojo, lo que determina un aumento de la fragilidad y disminución de la supervivencia de los hematíes.

3.5.4. Inhibición de la vía metabólica del grupo hemo:

El plomo inhibe la capacidad para producir hemoglobina al interferir con varios pasos enzimáticos en la vía metabólica del grupo hemo. La ferroquelatasa, que cataliza la inserción del hierro en la protoporfirina IX, es bastante sensible al plomo. La disminución en la actividad de esta enzima produce aumento en la concentración del sustrato, es decir, la protoporfirina zinc eritrocitaria. (34-14)

3.6 EFECTOS NEUROTÓXICOS POR PLOMO

El efecto neuropatológico más prominente causado por el plomo en exposición aguda es la encefalopatía por edema intersticial generalizado. Este cambio es resultado de alteraciones en la microvasculatura y las propiedades de la barrera del endotelio capilar. Los astrocitos, parte integral de la barrera hemato-encefálica (BHE), también son afectados por el plomo, posiblemente por alteraciones en la homeostasis del Ca⁺⁺ o por activación de la proteinquinasa C, estos cambios comprometen la integridad y la función de la barrera hemato-encefálica. (35, 10, 11-47)

3.7 EFECTO DEL PASAJE TRANSPLACENTARIO DEL PLOMO Y EMBARAZO

La transferencia de plomo de la madre al feto se inicia a partir de la semana doce de gestación, continuando durante todo el embarazo; la concentración en sangre de cordón umbilical es generalmente del (80-100) % del nivel de plomo de la sangre materna. La exposición transplacentaria al feto, puede producir efectos perjudiciales, como ser: nacimientos prematuros, de menor tamaño, disminución de la capacidad mental en el niño, dificultades en el aprendizaje y una interferencia en el desarrollo físico y mental durante el primer año de vida. **(30-9)**

La ingesta durante varios meses de pequeñas cantidades de este puede causar problemas en la salud. De hecho el exceso de plomo reduce la inteligencia de los bebés y aumenta la conducta agresiva además de que puede provocar anemia e hipertensión. **(40)**

El plomo es un neurotóxico conocido. Los fetos y los recién nacidos son muy vulnerables a la exposición al plomo, dado que su barrera hematoencefálica aún no está formada por completo. De ahí, la gran importancia de supervisar los niveles de plomo en sangre antes de nacer y durante la infancia más temprana. **(20)**

3.7.1. Efectos sobre la reproducción y el desarrollo feto

Los depósitos maternos de plomo atraviesan la barrera placentaria y representan un riesgo para el feto. Se ha descrito una mayor frecuencia de abortos y muertes fetales en mujeres expuestas a procesos relacionados con el plomo. Es claro que el plomo no sólo afecta a la viabilidad del feto, sino también su desarrollo. Algunas de las consecuencias sobre el desarrollo fetal son, entre otras, un menor peso al nacer y un mayor número de nacimientos prematuros. El plomo es teratógeno en animales; sin embargo, la

mayoría de estudios en humanos no han logrado demostrar una relación entre niveles de plomo y malformaciones congénitas.

Los efectos del plomo sobre el aparato reproductor masculino en humanos no están bien caracterizados. Pueden existir efectos testiculares, como disminución del recuento y la motilidad espermática. **(37-49)**

Las mujeres que tienen altos niveles de plomo en el cuerpo pueden tener problemas para quedar embarazadas o pueden tener abortos espontáneos. Los hombres pueden quedar estériles. El plomo es especialmente peligroso para los niños que van a nacer. Puede causar partos prematuros, bajo peso al nacer, dificultades para aprender y RCIU. **(18 -14)**

3.8 CUADRO CLÍNICO DE LA INTOXICACIÓN POR PLOMO

3.8.1. Exposición aguda

Generalmente no se da en la industria. Puede producirse por ingestión accidental o voluntaria de una sal de plomo (p. ej: acetato de plomo). Algunos de los síntomas pueden ser cefalea, irritabilidad, dolor epigástrico y abdominal, náuseas y vómito. En algunos casos más severos puede haber alteraciones de la función renal (albuminuria, cilindruria, oliguria) y alteración a nivel hepático **(23-36-21-14)**. La encefalopatía aguda es una de las consecuencias más serias en esta intoxicación y es la más común en niños.

Los signos más característicos incluyen somnolencia, alteraciones del comportamiento, vómito esporádico, ataxia, apatía, confusión, coma y convulsiones, pueden llevar a la muerte en 3 o 4 días **(23-35-47)**. Este cuadro puede ser mucho más complicado en niños. **(36-14)**

3.8.2. Exposición Crónica

3.8.2.1. Efectos neurológicos

El destino más sensible es el sistema nervioso. En niños, se han descrito deficiencias neurológicas con niveles de exposición que antes no se consideraban nocivos. La toxicidad del plomo en la infancia puede tener efectos permanentes. En general se produce una deficiencia continua en el desarrollo neurológico, que se manifiesta como una puntuación de Coeficiente Intelectual más baja y una deficiencia cognitiva. En niños expuestos se observa un menor rendimiento en clase, un mayor índice de absentismo, mayores dificultades para leer, carencias de vocabulario y problemas de psicomotricidad fina, tiempo de reacción y alteraciones de la coordinación mano-ojos. También se ha observado una disminución en la agudeza auditiva, especialmente a altas frecuencias. Esto puede contribuir a los problemas de aprendizaje o al mal comportamiento en clase. **(10-40)**

Los adultos también presentan efectos sobre el sistema nervioso central con niveles relativamente bajos de plomo en sangre, que se manifiestan en cambios de conducta sutiles, fatiga y problemas de concentración. La exposición crónica genera principalmente lesiones a nivel del sistema nervioso periférico, con manifestaciones sensitivas y motoras, las cuales son mucho más claras y frecuentes en adultos. Se ha descrito neuropatía periférica y disminución en la velocidad de conducción nerviosa en trabajadores del plomo asintomáticos. La neuropatía por plomo se produce por daño de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, con degeneración de las terminales axónicas. La parálisis evidente, con caída de la muñeca, se

manifiesta como un signo tardío de la intoxicación por plomo.

3.8.2.2. Efectos hematológicos

Algunos signos hematológicos de la intoxicación por plomo pueden simular otras enfermedades o trastornos. Se considera que el plomo puede inducir dos tipos de anemia, a menudo acompañadas con inclusiones basófilas de los eritrocitos jóvenes. Una exposición severa aguda se asocia con anemia hemolítica. En casos de exposición crónica, el plomo produce anemia, porque interfiere con la síntesis del núcleo heme y disminuye el promedio de vida de los eritrocitos. La anemia es hipocrómica y normocítica o microcítica asociada a reticulocitosis. Es importante tener en cuenta que la anemia no es una manifestación inicial de la intoxicación por plomo, esta se manifiesta cuando los niveles de plomo en sangre permanecen significativamente altos durante períodos prolongados. **(30-37-10-49)**

3.8.2.3. Efectos endocrinos

Existe una correlación inversa entre los niveles de plomo en sangre y los niveles de vitamina D. Teniendo en cuenta que la vitamina D es responsable en gran parte del mantenimiento de la homeostasis de calcio intra y extracelular, es probable que el plomo impida el crecimiento y la maduración celular y el desarrollo de huesos y dientes. **(10-49)**

3.8.2.4. Efectos gastrointestinales

Se produce una alteración de la contractilidad en la musculatura lisa intestinal, la cual produce el típico cuadro

gastrointestinal, con dolor tipo cólico, anorexia, vómitos y estreñimiento. (34)

3.8.2.5. Efectos renales

Un efecto directo de la exposición prolongada al plomo es la nefropatía. La afección se encuentra a nivel de la alteración de la función de los túbulos proximales, se manifiesta como aminoaciduria, glicosuria e hiperfosfaturia (similar al síndrome de Fanconi). También se ha visto una asociación entre la exposición al plomo y la hipertensión, lo cual puede estar mediado por mecanismos renales. Puede desarrollarse gota debido a la hiperuricemia inducida por plomo, y una disminución selectiva de la excreción fraccional de ácido úrico, la cual precede a la disminución del aclaramiento de creatinina. (33-10-49)

3.9 SIGNOS Y SÍNTOMAS ASOCIADOS CON LA TOXICIDAD DEL PLOMO

La toxicidad leve son los siguientes:

- Mialgias
- Parestesias
- Fatiga leve
- Irritabilidad
- Letargo
- Molestias abdominales ocasionales (12-49)

Toxicidad moderada son los siguientes:

- Fatiga general
- Dificultad para concentrarse
- Agotamiento muscular
- Temblor
- Cefalea

- Dolor abdominal difuso
- Vómitos
- Pérdida de peso
- Estreñimiento **(11-4)**

Toxicidad grave son los siguientes:

- Encefalopatía, que puede producir convulsiones, alteraciones de la conciencia, coma y muerte
- Ribete azul (gris azulado) en las encías, “Ribete de Burton”
- Cólicos (intermitentes o cólicos abdominales graves) **(11-4)**

3.10 EMBRIOLOGIA DE LA RATA NORVEGICUS WISTER

3.10.1. Estadio Theiler: Etapa 1 ovulo de una célula.

Ovulo de una célula fertilizada (embrión) zona pelúcida presente (mostrada en rojo) 0-0,9 DPC (rango 0-2,5) escala gráfica en micras. **(55)**

3.10.2. Estadio Theiler: Etapa 2 ovulo dividiéndose.

Etapa de división del óvulo, zona pelúcida presenta (mostrada en rojo), primera escisión ocurre alrededor de las 24 horas 1 dpc. (Rango 1. 3,5), 2-4 células escala grafica en micras. **(55)**

3.10.3. Estadio Theiler: Etapa 3 Morula

De 4 a 16 células en estado embrionario de precoz a completa mórula compactada, Zona pelúcida (mostrada en rojo). Embriones en el oviducto hacia la unión útero–tubárica 2 dpc (rango 1- 3,5), 4 - 6 células.

3.10.4. Estadio Theiler: Etapa 4 Blastocisto (ICM aparente)

El embrión progresa de mórula a blastocisto pero aun dentro de la zona pelúcida. (Mostrada en rojo). Existe evidencia anterior de la cavidad blastocistica 3 dpc (rango 2-4), 16 – 40 células compactadas. Todas en escala grafica en micras.

En la etapa de blastocisto (zona – intacta). Hay una masa celular interna distinta, y una capa externa de células tropectodérmicas. Usualmente localizadas en la luz del útero. (55)

3.10.5. Estadio Theiler: Etapa 5 Blastocisto (Zona libre)

Blastocisto (zona libre), invariablemente localizada dentro de la luz uterina 4 dpc (rango 3-5,5) escala grafica en micras. (55)

3.10.6. Estadio Theiler: Etapa 6 fijacion del Blastocisto.

Blastocito implantado, primera evidencia de células embrionarias ectodérmicas abriendo las superficies blastocistica de la masa celular interna 4-5 dpc (rango 4-5,5) etapa witschi B. crata, etapa cornegic 4 (humano), escala grafica en micras. (55)

3.10.7. Estadio Theiler: Etapa 7 implantación y formación del ovulo cilíndrico.

El cono ectoplacental aparece, un rápido incremento en el número de las células de la masa celular interna conduciendo la formación del epiblasto con subsecuente (crecimiento del huevo cilíndrico). Las células proximales o viscerales), (lado opuesto del capa trofoblastica) tienen forma cuboidal, línea de endodermo primaria de tropectodermo mural 5 dpc (rango 4,5 – 6), witschi etapa 10 crat, Carnegie estado 5 (humano) escala gráfica. (55)

3.10.8. Estadio Theiler: Etapa 8 diferenciación del huevo cilíndrico.

Sitio de implantación 2x3 mm. El tejido materno es invadido por el trofoblasto (primario) células gigantes y el cono ectoplacental es invadido por sangre materna. Diferenciación del huevo cilíndrico en región intra-embionaria y región extraembionaria y la formación de la cavidad proamniótica. La membrana de REICHERT, que es no celular y secretada por el endodermo distal de primera aparición 6 dpc (rango 5-6,5) witschi estado 10-11 (rata), Carnegie estado 5 (humano) escala grafica en micras. (55)

3.10.9. Estado Theiler 9: Reacción Endometrial Avanzada

El estado avanzado de ovulo cilíndrico con la primera evidencia de un eje embrionario. Hay una clara distinción morfológica entre el ectodermo embrionario y el ectodermo extra-embionario el cono ectoplacental es además invadido por sangre materna y la luz original de la cripta uterina desaparece.

Más tarde en este estado la gastrulación empieza, produciendo las primeras células del mesodermo 6.5 dpc (rango 6.25 - 7.25) Dows y Davies ps – Es pre rasgo a rasgo precoz Witschi estado (rata). Carnegie estado 6-7 (humano – tabla estado). Escala grafica en micras. (55)

3.10.10. Estadio Theiler 10: Amnios

La gastrulación continúa a lo largo de toda la subdivisión de este estado MS: tejido en el extremo posterior de las protuberancias de la línea primitiva de dentro de la cavidad pre-amniótica y forman el pliegue amniótico posterior LSOB: en el mesodermo del pliegue posterior amniótica pequeñas cavidades se unen para formar una sola cavidad la exoceloma LSEB: aparece el primer brote alantoide, la gastrulación continua y el nodo se hace visible 7 dpc

(rango 6.5 - 7.5) Downs y Davies MS –LS mediados o finales consecutivas. Witschi estado 12 (rata). (55)

3.10.11. Estadio Theiler 11: Placa Neural-Etapa Presomita

NP: la cavidad amniótica es sellada ahora con tres cavidades amnióticas exoceloma y ectoplacental hendidura, la placa neuronal es definida anteriormente y el proceso de la cabeza se está desarrollado. En la línea media, sub adyacente a la ranura neural, la placa notocordal es visible. LPN: la yema alantoidea se alarga. EHF: la parte superior de la placa neuronal empieza a agrandarse para formar los pliegues de la cabeza. LHF: los pliegues de la cabeza continúan agrandándose y el bolsillo del intestino anterior se empiezan a formar 7.5 DPC (rango 7.25 – 8) DOWNS AND DAVIES OB .EB/ LB-EHF-LHF

Witschi estado 12 y 13 (rata). Estado Carnegie / (humano –tabla estado). Escala grafica en micras. (55)

3.10.12. Theiler Estadio 12 –Primeros Somitas

El embrión sin cesar con primera aparición de un par de somitas 1-4 somitas: El alantoides se extiende además dentro del exoceloma y los componentes maxilares del primer circo braquial se vuelven prominentes. El surco preótico es visible en el 2-3 simita embrionario. La placa cardiogénica comienza a formarse la bolsa del intestino proximal es visible 5-7, los pliegues de la cabeza son particularmente prominentes y el cierre neuronal se produce en la región del 4to y 5to somita extendida en ambas direcciones desde este sitio las placodas ópticas son evidencia primero y se convierten en almohadillas para formar los posos ópticos. El corazón rudimentario se desarrolla rápidamente .el ambiente hace contacto con el corion a final de este estado. Ausente: el segundo arco braquial y mayor a 7 somitas. (55)

3.10.13. Estadio Theiler 13: Convirtiéndose En Embrión

Este es un periodo corto iniciado con la transformación del embrión con 6 a 8 pares de somitas, el primer arco braquial tiene componentes maxilares y mandibulares, pero el proceso maxilar no es visible hasta después (ts 16). Un segundo arco braquial es ahora evidente. Hay una evidencia de una regionalización del corazón y el tubo neural se cierra desde un punto opuesto a la vía de la salida a la parte proximal de la cola.

Ausente: Tercer arco braquial 8.5 dpc (rango 8-9.25). 8-12 pares de somitas. Witschi estado 15 (ratas). Estado Carnegie 10 (humano - estado tabla). Todo es escala grafica en micras. (26-52-53-54-55)

3.10.14. Estadio Theiler 14 –Formación y Cierre Delo Neuroporo

La extremidad rostral dl tubo neuronal cierra el embrión usualmente con 15 y 18 pares de somitas y define su estado. La fosa ótica progresivamente se vuelve más cerrado pero no se cierra el proceso mandibular del primer arco bronquial es clara mente visible. El tercer arco branquial se vuelve visible después esta etapa una cada vez más prominente cresta en a la pared lateral del cuerpo, aproximadamente al nivel de la 8va - 12ava somitas indica el sitio del futuro brote de la extremidad anterior. (52-53-54-55)

3.10.15. Estadio Theiler 15 –Formación Del Neuroporo Posterior, Brote de la Extremidad Anterior

El neuroporo posterior, forma condensación del brote de la extremidad anterior se pone de manifiesto cerca de 8-12 par de somitas una distinta condensación de la brote de la extremidad posterior, parece justo al final dela etapa. La vesícula del lóbulo frontal se subdivide en: telencefalico y diencefálico vesículas 9.5 dpc (rango 9 - 10.25). 21-29 pares de somitas. Witschi estado 17 -

19 (rata) Carnegie etapa 12 (humano - todo en escala). grafica en micras. (52-53-54-55)

3.10.16. Estadio Theller 16 - Clouse de Neuropone Posterior, Brote Extremidad Posterior y el Brote de Altura

La extremidad del brote se escondió se hacen visibles en el nivel de los somitas 23avo – 28avo. El brote de altura aparece como un muñón corto y el tercero y cuarto arcos branquiales son claramente cóncavos. La bolsa de Rathke y los procesos nasales comienzan a formarse. Al final de esta etapa la neuroporo posterior comienza a cerrarse.

Ausente: delgada y larga de altura 10 dpc (rango 9.5-10). 30-34 pares de somitas. Witschi etapa 20-21 rata. Carnegie etapa 13 (Atlas) 14 atlas, atlas 15 (tabla etapa humana). Todas las barras de escala en micras.

3.10.17. Estadio Theiler 17 - Con Muecas Lentas Profundos

Las señas de identidad más evidentes son la profundización del pozo lente, con una reducción de su poro exterior como la apertura, y la primera aparición de la hernia fisiológica umbilical. El arco branquial primero está visiblemente dividido en componentes de TI maxilar y mandibular. Existe avanzada desarrollo del cerebro y el tubo de la cola se alarga y adelgaza. Fosas nasales: Ausente 10.5 dpc (rango 10 - 11,25). 35-39 pares de somitas. Witschi etapa 24-25 ratas. Carnegie etapa 13 atlas, 14 atlas, 15 atlas, (tabla humanos etapa), todos los bares de miedo en micras. (52-53-54).

3.10.18. Estadio Theiler 18 - Finalización de la Vesícula Óptica

La característica reconocible externamente primario es el cierre progresivo de la vesícula del cristalino. Los somitas en la región cervical ya no son visibles y el rápido crecimiento del cerebro es

fosas nasales comienzan a formar. Ausente: lomas auditiva, Witschi etapa 25 -26 (rata). Carnegie etapa 13 (Atlas), 14 (Atlas), 15 (Atlas) (tabla-etapa humana).todas las barras de escala en micras. (52-53-54)

3.10.19. ESTADIO THEILER 19: DE VESÍCULA DE LENTE COMPLETAMENTE SEPARADA DE LA SUPERFICIE

La vesícula del cristalino se vuelve completamente cerrado y separado de y el ectodermo. Los márgenes periféricos del ojo quedan bien definidos. las extremidades anteriores se ve que se divide en dos regiones, la parte proximal que consiste en el futuro del anillo óseo y el brazo y la más periférica parte que forma una placa circular de mano o en forma de paleta (anterior reposapiés). Los márgenes medial y lateral de la fosa ótica se unen la reducción de la entrada de una estrecha rendija y el auditorio montículos se hacen visibles.

Ausente: pigmentación de la retina, los signos de los dedos 11.5 dpc (rango 11-12,25).45-47 pares de somitas witschi etapa 26-27 (rata).Carnegie etapa 16 (atlas), (tabla humanos etapa) .todas las barras de escala en micras. (52-53-54)

3.10.20. Estadio Theiler 20 Primeros Signos de los Dedos

La placa de mano (placa para el pie anterior) ya no es circular sino que se desarrolla ángulos. Que corresponden a los futuros dígitos. La placa para el pie posterior también es distinguible de la parte inferior de la pierna. Es posible ver la pigmentación de la capa pigmentada de la retina a través de la córnea transparente. La lengua y las vesículas cerebrales son claramente visibles. Ausente: 5 hileras de barbas, placa de la mano con sangría 12 dcp (rango 11 0,5-13) 48-51 pares de somitas Witschi etapa 28 (rata) Carnegie

etapa 17 (atlas), (tabla etapa humana). Todas las barras de escala en micras.

3.10.21. Estadio Theiler 21 Reposapiés -Anterior Sangría

Los bordes distales del pie plaste anterior y posterior están ahora sangría y las anchuras y ubicaciones de dígitos pueden discernir. El codo y la muñeca son ahora identificables. El pabellón de la oreja se desarrolla y forma una cresta en ángulo recto con la cabeza rápidamente, cinco filas de vibrisas son visibles, así como un folículo piloso prominente sobre el ojo y la otra sobre la oreja, la vesícula óptica ha perdido lumen, la hernia umbilical fisiológica es prominente.

Ausentes: los folículos del pelo, los dedos separados distalmente 13 dpc (rango 12,5-14) 52-55 pares de somitas witschi etapa 29-30 (rata) Carnegie etapa 18 (Atlas), 19 (Atlas), (tabla-etapa humana). Todas las barras de escala en micras. (55)

3.10.22. Estadio Theiler 22 - Dedos Separan Distal

Dedos individuales son visibles en el estribo anterior y no son profundas, muescas entre los dedos de los pies que no están aún separados. Los huesos largos de las extremidades están presentes y hay pelos de los folículos de las regiones pectorales, pélvicas y el tronco. El pabellón sin volvió hacia delante y la hernia umbilical es visible. Ausentes: los folículos pilosos de la región cefálica 14dpc (rango de 13,5 a 15) 56-60 pares de somitas Witschi fase 3 de rata Carnegie etapa 20 atlas, 21 atlas, 22 atlas, 23 atlas (tabla etapa humana)

Todas las barras de escala en micras. (55)

3.10.23. Estadio Theiler 23- de los Pies Separados

Los dedos de los pies se separan y son claramente divergentes, no convertirse en paralelos hasta más tarde. Folículos pilosos están presentes en la región cefálica, pero no en la periferia de las vibras. El pabellón cubre más de mitades del meato auditivo externo y los párpados siguen abiertas.

Ausente: clavo primordial, dedos 2-5 paralelo 15 dpc Mayor de 60 pares de somitas Witschi etapa 32 ratas período fetal humano. Todas las barras de escala en micras.

3.10.24. Estadio Theiler 24 - Reposición de Hernia Umbilical

Dedos 2-5 son casi paralelos, primordios uñas son visibles en los dedos de los pies. Los párpados se han fusionado en la mayoría de los casos al final de la etapa y el pabellón cubre casi por completo el meato auditorio. La hernia umbilical externa está desapareciendo y hay un correspondiente aumento en el tamaño del saco peritoneal.

Ausente: dedo y dedos de los pies unidos 16 dpc 60 pares de somitas Witschi etapa 33 ratas. Todas las barras de escala en micras.

3.10.25. Estadio Theiler 25 - La Piel Arrugada

La piel tiene arrugas engrosadas y formadas y las venas subcutáneas son menos visibles. Los dedos y de los pies se han convertido en paralelos y la hernia umbilical tiene los párpados desaparecidos, se han fusionado. Barbas son sólo visibles.

Ausentes: oreja se extienden sobre meato auditivo, largos bigotes 17 dpc. Witschi etapa 34 ratas. Todas las barras de escala en micras. (52-53-54)

3.11 FISILOGIA REPRODUCTORA

El fotoperiodo ejerce una gran influencia sobre el hipotálamo, lo que significa que también afecta al ciclo estral. La subida de hormona luteinizante (LH) Está fuertemente vinculada al ritmo circadiano y suele ocurrir a la última hora de la tarde. El estrés y el amamantamiento suprimen la secreción de LH y en consecuencia, la ovulación (Maeda 2000). (51-52)

3.11.1. Fases del ciclo Estral:

- **Pro-estro:** El Pro-estro dura aproximadamente 12 horas, en esta etapa el pH vaginal es de 5.4, la vagina se torna seca y se comienza a producir la cornificación de las células de las paredes de esta, los ovarios están en plena producción folicular. El diámetro de la luz uterina es de 5 mm.
- **Estro:** Dura de 9 -15 horas, la vagina se ve cornificada y seca, el pH vaginal es de 4.2 y aparece un flujo vaginal abundante y caseoso. Los estrógenos circulantes provocan cambios en el útero y aparece el deseo de apareamiento, aumenta la producción de Fsh y Lh en los 2 días siguientes. El estro se caracteriza por cambios conductuales en el animal, se ve que la rata corre más que de costumbre, sacude las orejas y en presencia de otra rata presenta lordosis. La ovulación ocurre 8 -11 horas después de la aparición del estro.
- **Meta-estro:** Se divide en 2 etapas. El meta-estro I que dura 15 horas, se produce el pico de Lh y la consecuente ovulación múltiple y espontánea, este pico está relacionado con las horas luz que recibe el animal, si recibe 12 horas de luz al día y una temperatura ambiente de 20 -22 °C se verá favorecida la función reproductiva. El pico de Lh determina el final de la producción de estrógenos y comienzo de la producción de

progesterona por los cuerpos lúteos, la progesterona determinara el comportamiento materno de la rata. El meta-estro II dura 6 horas, en esta etapa la vagina se ve húmeda y los óvulos liberados se encuentran en el oviducto.

Tipo y época del ciclo	duración del ciclo	duración del celo	Momento de ovulación
Poliestro , aparece en cualquier momento	4 - 6 días , pseudo-preñez dura 13 días	9 - 20 horas	8 - 11 horas a partir de la ovulación

- **Diestro:** Dura 57 horas. El pH vaginal es de 6.1, el diámetro de la luz uterina es de 2.5 mm, los cuerpos lúteos producen abundante progesterona que desbloquea la producción de Fsh y Lh, esto inicia nuevamente el ciclo con el desarrollo de nuevos folículos. (51-52)

3.11.2. Copula

Se produce en el estro, está influido por feromonas que se encuentran en la orina del macho intacto ya que en la orina de machos castrados o pre púberes no se haya esta feromona. Antes de la copula el macho muerde la cabeza y el cuerpo de la hembra, así también realiza una inspección de la región ano genital de la hembra, el macho monta a la hembra y realiza movimientos pélvicos rápidos, el semen es depositado en la vagina, en la entrada de la cerviz, el semen depositado contiene una secreción que forma un tapón vaginal para que el semen depositado no salga de la vagina.

El estímulo de la copula produce contracciones en el útero y oviductos, en un primer momento las contracciones son fuertes lo que provoca la inactivación de los espermatozoides que llegaron primero a las ampollas, posteriormente las contracciones son suaves y recién allí es cuando llegan los espermatozoides con capacidad reproductiva integra al oviducto para que se lleve a cabo la fecundación de los óvulos allí presentes. Estas contracciones están reguladas por los estrógenos circulantes en la hembra.

3.11.3. Gestación y parto:

La gestación dura 22- 24 días, la placenta es discoidea y hemocorial.

Los ovarios son indispensables para mantener la gestación, si se procede a una ovariectomía en cualquier etapa de la gestación, indefectiblemente se producirá un aborto o que se producirá la reabsorción de los fetos por que la placenta no produce la suficiente progesterona para mantener la gestación.

El crecimiento de los cuernos uterinos es visible a los 13 días de gestación, y los embriones se disponen de manera uniforme en ambos cuernos uterinos, después se separan por una distancia corta para su desarrollo individual del embrión

Nacen en promedio 9 crías (8-12) por parto, la cantidad de crías, la edad de la madre y sus condiciones físicas determinan el tiempo del parto.

La placenta es devorada de inmediato por la ratas que ayuda con los dientes a la salida de la cría de la bolsa, así la madre estimula a la cría, lo lame y limpia para eliminar el contenido liquido de las vías respiratorias del recién nacido. Los recién nacidos tienen un peso de 5-6 gramos

- Lactación:

La inmunidad pasiva que da la madre al hijo se da por 2 vías, la primera es mediante el saco vitelino y la segunda por el calostro.

La composición de la leche de la rata es:

- Proteínas: 7- 12 %
- Azúcares: 3 -3.5 %
- Grasa: 10 -15 %
- Agua: 70 -74 %

Las hembras aptas para la lactación producen 2 feromonas para la atracción de la cría, la primera es producida en el ciego de la madre y sale por las heces de la misma, la segunda se produce en la piel del abdomen y esta estimula a las crías para que mamen del pezón de la madre.

El destete se da a los 20 días post parto y las crías presentan ya un peso entre 30 y 40 gramos.

Las ratas son poliéstricas continuas, sus periodos más comunes son los de 4 días. Los factores ambientales pueden producir variaciones en el desarrollo normal de los ciclos, estos factores como horas luz, temperatura y humedad ambiental producen variaciones en las concentraciones de estradiol circulante.

Las ratas son más propensas a presentar pseudo-preñez ya que presentan índices altos de fertilidad y el periodo de receptividad es más largo, en promedio la pseudo-preñez dura 13 días. **(51-52)**

3.11.4. Lactación:

La inmunidad pasiva que da la madre al hijo se da por 2 vías, la primera es mediante el saco vitelino y la segunda por el calostro.

La composición de la leche de la rata es:

- Proteínas: 7- 12 %
- Azúcares: 3 -3.5 %
- Grasa: 10 -15 %
- Agua: 70 -74 %

Las hembras aptas para la lactación producen 2 feromonas para la atracción de la cría, la primera es producida en el ciego de la madre y sale por las heces de la misma, la segunda se produce en la piel del abdomen y esta estimula a las crías para que mamen del pezón de la madre.

El destete se da a los 20 días post parto y las crías presentan ya un peso entre 30 y 40 gramos.

4. ANTECEDENTES INESIGATIVOS

Autor: Alejandra del Pilar Díaz Gómez

Título: “ALTERACIONES NEUROLÓGICAS POR EXPOSICIÓN A PLOMO EN TRABAJADORES DE PROCESOS DE FUNDICIÓN, SOACHA, 2011”

Fuente: Universidad Nacional de Colombia Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología Bogotá, Colombia 2011.

Resumen: “La exposición ocupacional a plomo constituye un importante problema toxicológico y de salud pública en nuestro país, siendo una causa importante de morbilidad en trabajadores expuestos, quienes en ocasiones no tienen conocimiento sobre el riesgo que implica trabajar con este metal y las consecuencias que puede traer para su salud.

La elevada presencia de alteraciones clínicas neurológicas en esta población, 66,18%, es M decir, 7 de cada 10 trabajadores, asociado a la presencia de síntomas neurológicos en el 77,94% de los trabajadores y al hallazgo de niveles altos de ZPP en el 61,19%, es decir 6 de cada 10 personas, sugiere que estos

trabajadores pueden estar presentando un cuadro clínico compatible con la intoxicación crónica por plomo.

La identificación oportuna de trabajadores en riesgo por exposición crónica a plomo en ambiente laboral mediante pruebas de tamizaje como la empleada en este estudio, puede permitir la identificación temprana y la prevención de las posibles complicaciones que puedan generarse por dicha exposición. Las valoraciones periódicas deben verificar el grado de afectación de la salud de la población por esta causa, de manera que puedan tomarse las medidas necesarias en cuanto a tratamientos.

Es importante generar conciencia en los trabajadores y los empleadores sobre el riesgo para la salud que implica trabajar con plomo, ya que muchos de los evaluados desconocen esta problemática. En este aspecto también hay que enfatizar en la educación sobre el uso de elementos de protección personal, ya que lo que se evidenció en el trabajo de campo es que no hay uso de estos, o no son bien utilizados, o no son apropiados. 55 Alteraciones neurológicas por exposición a plomo en trabajadores de procesos de fundición, Soacha, 2011".
(47-14)

Autores: Fontana D, Lascano María, Sola Nancy, Martínez Samanta

Título: “INTOXICACIÓN POR PLOMO Y SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO”

Fuente: Revista de Salud Pública, Córdoba (Argentina), (XVII) 1:49-59, abr. 2013

Resumen: “La intoxicación con Pb es un problema de salud pública, de abordaje integral y complejo y que, sin duda, está lejos de ser considerado superado, a pesar de algunas acciones implementadas. Los riesgos asociados a la intoxicación laboral han disminuido notablemente en los últimos años puesto que la población ocupacionalmente expuesta es monitoreada con regularidad por miembros del equipo de salud de las ART (Aseguradoras de Riesgo de Trabajo). Sin embargo, en la actualidad son los niños quienes constituyen la

población más vulnerable. A esto contribuye, no sólo sus hábitos y parámetros tóxicos cinéticos, sino también el desconocimiento de los efectos neurotóxicos de niveles de Pb en sangre que, hasta hace un par de meses, eran considerados seguros por agencias de regulación internacionales. La solución a este problema requiere de una concientización y educación de la población, mediante la implementación de políticas de salud pública continuadas en el tiempo, identificación y bio-remediación de áreas contaminadas y el seguimiento epidemiológico de esta su población mediante la bio-marcadores de exposición y de lesión bioquímica. De manera preocupante, los factores medioambientales que conducen a la exposición riesgosa para la salud de la población, en general se ven potenciados en nuestro país por la falta de disponibilidad de la farmacoterapia más aceptada internacionalmente.

La evaluación clínica de nuevas terapias, como por ejemplo la asociación quelante/antioxidante y la disponibilidad cierta de los medicamentos considerados más eficaces y seguros, son medidas que necesitarían urgente atención”. (15)

Autor: Pedro A. Poma

Título: “INTOXICACIÓN POR PLOMO EN HUMANOS”

Fuente: revistas Anuales de la Facultad de Medicina; 2008; 76: pg. .387-9.

Resumen: “Podemos decir que, en los últimos 20 años, en los EE UU, la proporción de niños con niveles de plomo en sangre de ≥ 10 $\mu\text{g/dL}$ ha bajado más de 80%, después de la eliminación del plomo de la gasolina, de la soldadura de plomo en latas que contienen alimentos y en las pinturas y otros productos de consumo. Ahora, son raras las muertes o los casos de niños con síntomas debidos a la intoxicación con plomo. La dedicación de todos los sectores envueltos en la eliminación de este problema ha dado resultados”. (25)

Autor: Robert Dieter.

Título: “EXPLICAR EL POR QUÉ MUCHOS NIÑOS NACEN CON TENDENCIA A DESARROLLAR ASMA Y OTRAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS”

Fuente: Revista New Scientist, nueva york ,2005; 22 (7): pg. .7-9.

Resumen: “Sabe que el plomo puede producir daño cerebral. Este metal puede también dañar el sistema inmunológico cuando el feto está en el útero. Sometieron a ratas embarazadas a niveles de plomo semejantes a los que consume el ser humano cuando ingiere agua que es distribuida a través de cañerías de plomo. Las ratas que nacieron en estas circunstancias presentaron un evidente daño de su sistema inmunológico. “Si lo mismo es cierto para la mujer embarazada”, dicen los autores, esto podría explicar el por qué muchos niños nacen con tendencia a desarrollar asma y otras enfermedades alérgicas.

Agregaron pequeñas cantidades de plomo al agua de bebida de ratas embarazadas, a niveles equivalentes a los que consumen los seres humanos en cuyas casas hay

Pinturas con plomo o cañerías de plomo.

Aun cuando el sistema inmune de las ratas madres permanece normal, sus crías muestran diversas alteraciones inmunológicas. “Esto parece indicar que aun niveles muy bajos de plomo durante el desarrollo embrionario se daña al sistema inmunológico, que parece muy vulnerable”. Esto obligaría a tomar medidas precautorias muy estrictas al respecto.” (24)

Autores: Guillén D, Escate F, Rivera F.

Título: “PLOMO EN SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL DE NEONATOS: NACIDOS EN UN HOSPITAL DEL NORTE LIMA”

Fuente: Rev. Perú. Med. Exp. Salud publica vol.30 no.2 Lima abr. 2013.

Resumen: “Se ha descrito una alta frecuencia de neonatos contaminados con plomo en sangre de cordón umbilical hijos de madres primigestas residentes de

los distritos de la zona norte de Lima. Se observó niveles tóxicos de intoxicación por plomo en los RN cuyas madres tuvieron mayor tiempo de residencia en estos distritos. Se requieren nuevas investigaciones para determinar, con mayor precisión, si vivir al norte de Lima es un factor de riesgo para intoxicación plúmbica”. (16)

5. HIPOTESIS

Dado que la intoxicación por plomo es un problema de salud pública y la evidencia de poblaciones afectadas por niveles tóxicos de plomo en sangre, confirma que hay que seguir trabajando desde una visión pluridisciplinar y que puede traer consecuencias para el niño y para la madre gestante. Es posible que en ratas preñadas expuestas a intoxicación de plomo, presenten signos y síntomas de intoxicación y que las crías presenten prematuridad, RCIU en comparación con ratas preñadas no expuestas al plomo.





CAPITULO II

PLANTEAMIENTO

OPERACIONAL

1. TECNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACION

1.1. TÉCNICA

Observación experimental

VARIABLES	INDICADORES	TECNICAS	INTRUMENTOS
VARIABLE ESTIMULO : Administración De Plomo	SI NO		
VARIABLE RESPUESTA : Características de preñez en la madre	Signos y síntomas patológicos Efectos hematológicos Efecto sobre parámetros antropométricos de las ratas preñadas Efectos en la Evolución del embarazo	Observación experimental	Ficha de observación
Características en las crías	Alteraciones en las crías de ratas		

1.2. INSTRUMENTO:

Ficha de observación

1.3. MAT.VERIFICACIÓN:

a) Utilería de escritorio:

1. Cinta scotch
2. Pintura para señalar.
3. Pencil para señalar.
4. Papel bon e impresiones.
5. Papel milimetrado
6. Cartulina
7. Cinta milimetrada

b) Materiales y o/ equipos de cómputo, programas

Balanza	Plomo	4 Guantes de cuero
2 Cinta milimetrada	Cajas de cartón	6 guantes de goma
Jaula con alambres de plomo	2 sacos de Comida: Ratinina, Cebada, maíz y trigo	6 barbijos
30 Bebedores de roedores	Ratas 24: 16 hembras y	Plástico 8 metros
		Bolsas para basura

2. CAMPO DE VERIFICACION

2.1. UBICACIÓN ESPACIAL

2.1.1. Precisión del lugar

La investigación se realizó en el ámbito general de:

- País: Perú.
- Región: Arequipa.
- Provincia: Arequipa.
- Distrito: mariano melgar.

Y en el ámbito específico villa militar José Gálvez

2.1.2. Caracterización del lugar

Fue en la Villa militar José Gálvez, en el distrito de Mariano melgar, Arequipa, el cual se caracterizó por ser un lugar que conto con seguridad, con lugares limpios y adecuados para el experimento de intoxicación de plomo .

2.2. UBICACIÓN TEMPORAL

2.2.1. Cronología

La investigación se realizó desde abril hasta agosto del 2016 donde se analizó el efecto del plomo durante el periodo de preñez y en las crías.

2.2.2. Visión temporal

Prospectivo.

2.2.3. Corte Temporal

Longitudinal.

2.3. UNIDADES EXPERIMENTALES

Conformación de grupos:

Estuvo conformado por 4 grupos, cada grupo de 4 ratas. Total 16 ratas, identificadas cada grupo con un color diferente .Ratas tipo Norvegicus Wister hembras de 5 meses sanas.

3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

3.1. ORGANIZACIÓN

3.1.1. Autorización

Se emitió una solicitud a la facultad de Obstetricia y puericultura, para la obtención de las ratas del bioterio, y al gobierno regional para la información de cuadros estadísticos estándares de calidad de aire. Solicitud al biólogo para cuantificación de plomo en sangre. Y al veterinario para extraer la sangre de las ratas ,y a nuestra asesora para ver el procedimiento de dicho trabajo

3.1.2. Prueba Piloto

Para este trabajo investigativo, Las ratas se obtuvo del bioterio de la Universidad Católica Santa María, pedido por el centro investigativo de la facultad de obstetricia y puericultura, una cantidad de 16 ratas hembras, y se llevó a mariano melgar, donde estuvieron en una habitación de 6 m L x 5m H x 6m A. se les colocó en una jaula 200 cm L x 95cm H x 45 cm A, cada rata contaba con su propio espacio y se brindó 5 comidas diarias ,que contenían una dieta balanceada como ratinina,olluco,manzanas,trigo,ect. (ANEXO)

Y se comenzó con el procedimiento que consto de la siguiente forma: El plomo fue dispersado en el ambiente y la comida de los ratas para su inhalación, y en el agua por la vía oral, en cantidades; para 1 primer grupo (0,06g), para el segundo grupo (0,16g), para el tercer grupo (0,26g), excepto las ratas de control. A la 5ta semana juntamos las ratas expuestas y no expuestas con los machos para el apareo durante 7 días. Una vez preñadas las ratas rechazaban a los machos y se comenzó a individualizar, cada una en diferente espacio de 1 m³ y fueron identificadas cada grupo de diferentes colores y cada día fueron expuestas al plomo las 12 ratas por 24 horas diarias, durante todo el periodo de preñez, tanto por vía inhaladora y oral, debido a que el trabajador o personas que estén cerca a este metal están expuestas durante este tiempo. A partir de la quinta semana a décima, se procedió a sacar sangre para medir los niveles de plomo y observar los efectos que presentaron en las madres y crías.

3.2. RECURSOS

a. Humanos

Autores: LENNY YUDITH DIAZ NARBA, ANGELO MIJAEL ESPINOZA VARGAS

b. Físicos

En cuanto a recursos físicos se utilizo

- Fichas de observación:

Que fueron utilizadas como fuente para la elaboración de las tablas y grafico del presente trabajo de investigación con las siglas CIATPYPE.

4. ESTRATEGIA PARA MANEJAR LOS RESULTADOS

4.1. PLAN DE PROCESAMIENTO

a.-Tipo de procesamiento

En el presente trabajo de investigación se optó por un procesamiento mixto (procesamiento electrónico, procesamiento manual-experimental y observacional).

b.-Operaciones de la sistematización

Se realizó un plan de tabulación y un plan de graficación, en el plan de tabulación se utilizó tablas de entrada simple y doble entrada, estos además son numéricos y literales; y en el plan de graficación se utilizó gráficos de barras.

Los datos registrados en el protocolo de recolección de datos, fueron calificados, tabulados para su análisis e interpretación.

5. CRITERIOS PARA EL MANEJO DE RESULTADOS

A. A nivel de recolección:

Vaciado manual del protocolo de recolección de datos a la matriz de datos.

B. A nivel de sistematización:

Para el procesamiento de los datos se procedió a tabular manualmente los datos recogidos, para luego convertirlos al sistema digital, para su posterior análisis estadístico, en el programa Estadístico SPSS 20.0 for Windows.

C. A nivel de estudio de datos:

Basados en los resultados obtenidos del Software SPSS y el análisis estadístico correspondiente

5.1. ESTRATEGIA PARA MANEJAR RESULTADOS

5.1.1. Sistematización de datos

5.1.1.1. Tipo de sistematización: Manual y electrónica, observacional.

5.1.2. Plan de operación

Estadística Descriptiva:

Se realizaron tablas de distribución de frecuencias para las variables cualitativas en estudio y las medidas de tendencia central y variabilidad para las variables cuantitativas

Estadística Analítica:

Para el contraste de la hipótesis de las variables cuantitativas se realizó el análisis de las varianzas y para la prueba de especificidad de tukey con un nivel de significancia de la hipótesis 5%, para los contrastes de variables cualitativas se aplicó la prueba de Chi Cuadrado (X^2), con un nivel de significancia al 5%, finalmente la representación gráfica se realizó mediante barras de gráfica



CAPITULO III

RESULTADOS

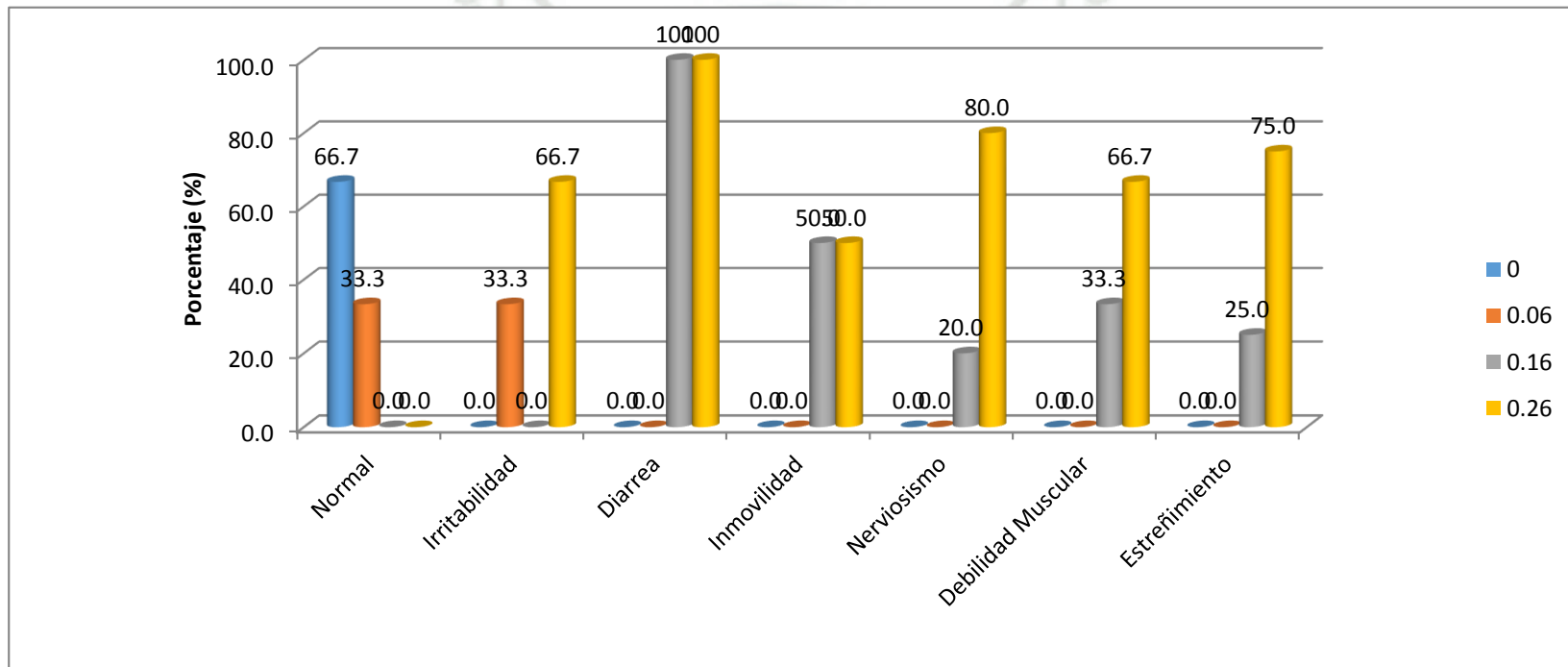
TABLA N°. 1
SINTOMAS Y SIGNOS EN LAS RATAS DURANTE EL PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO

Síntomas y signos	DOSIS DE PLOMO (g)								Total	
	0,0		0,06		0,16		0,26			
	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%	N°.	%
Irritabilidad	0	0,0	2	33,3	0	0,0	4	66,7	6	100
Diarrea	0	0,0	0	0,0	4	100	0	0,0	4	100
Inmovilidad	0	0,0	0	0,0	2	50,0	2	50,0	4	100
Nerviosismo	0	0,0	0	0,0	1	20,0	4	80,0	5	100
Debilidad muscular	0	0,0	0	0,0	2	33,3	4	66,7	6	100
Estreñimiento	0	0,0	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4	100

Fuente: Ficha de observación

La tabla N°. 1, muestra que las ratas que presentaron irritabilidad el 33,3% estuvieron expuestas a 0,06 g de plomo y el 66.7% de ellas recibieron 0.26 g de plomo. La irritabilidad se presentó en mayor proporción en ratas que recibieron 0.26 g de plomo Asimismo el 100% de las ratas que recibieron 0.16 g de plomo presentaron diarrea; en cuanto a la inmovilidad se encontró en el 50% de las ratas expuestas a 0.16 g y 0.26 g de plomo. El nerviosismo en las ratas se encontró en el 20.0% de las rata expuestas a 0.16 g y el 80.0% de las ratas que recibieron 0.26 g de plomo. En cuanto a la debilidad muscular el 33.3% estuvieron expuesto a 0.16 g de plomo y el 66.7% de los que recibieron 0.26 g de plomo. Finalmente podemos observar que el 25.0% de las ratas expuestas a 0.16 g de plomo y el 75.0% de las ratas expuestas a 0.26 g de plomo presentaron estreñimiento.

Gráfico N°. 1
SINTOMAS Y SIGNOS EN LAS RATAS DURANTE EL PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO



Fuente: Ficha de observación propia

EFFECTOS HEMATOLÓGICOS

TABLA N°. 2

HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA EN LAS RATAS DURANTE EL PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PLOMO

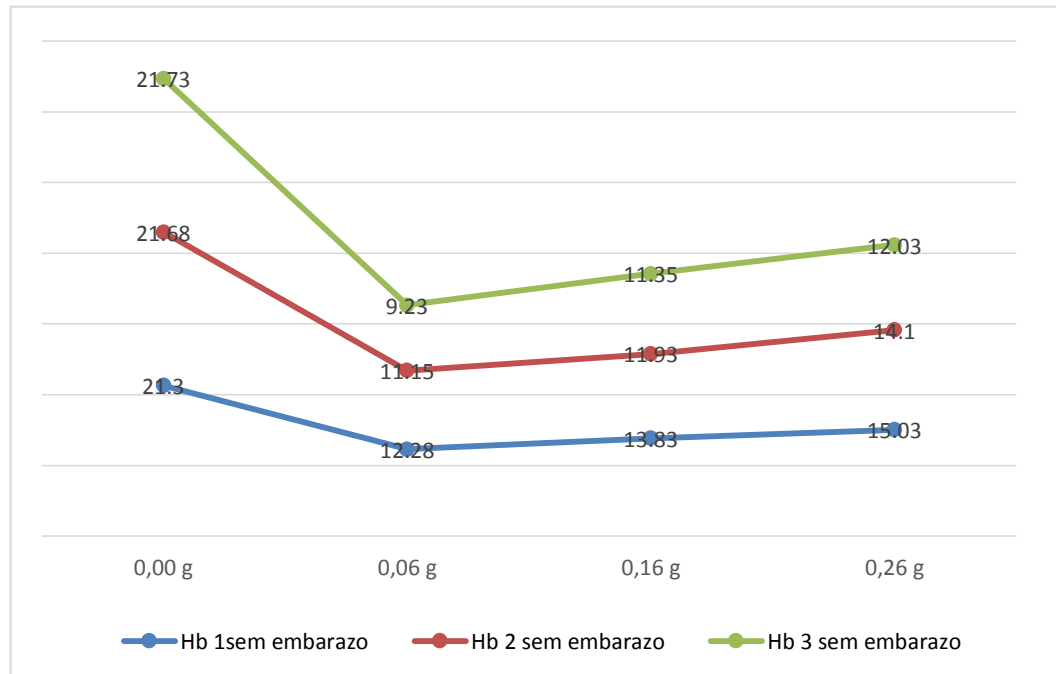
Grupo		Hb. 1 sem. embarazo	Hb. 2 sem embarazo	Hb. 3 sem embarazo
0,0 g	Media	21,30	21,68	21,73
	D.S	0,55	0,13	0,13
	N	4	4	4
0,06 g	Media	12,28	11,15	9,23
	D.S.	0,19	0,19	0,26
	N	4	4	4
0,16 g	Media	13,83	11,93	11,35
	D.S.	0,24	0,10	0,30
	N	4	4	4
0,26 g	Media	15,03	14,10	12,03
	D.S	0,13	0,14	0,13
	N	4	4	4
F		615.483	4526.57	2590.69
significancia		P<0.05	P<0.05	P<0.05

Fuente: Ficha de observación propia

La tabla N°. 2, según el análisis de varianza se observa que el promedio de la hemoglobina a la semana 1, 2 y 3 de embarazo en las ratas expuestas a las concentraciones de plomo presentó diferencias estadísticas significativas ($P < 0.05$). La prueba de Tukey muestra que el mayor promedio de hemoglobina a la semana 1, 2 y 3 se encontró en las ratas de control, comparando con las ratas que estuvieron expuestas al plomo.

Gráfico Nro.2

**HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA EN LAS RATAS DURANTE
EL PERIODO PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES
DE PLOMO**



Fuente: Ficha de observación propia

TABLA N°.3
HEMATOCRITO EN LAS RATAS DURANTE EL PERIODO DE PREÑEZ
SOMETIDAS A DIFERENTES CONCETRACIONES DE PLOMO

Grupo		Hto 1 sem embarazo	Hto 2 sem embarazo	Hto 3 sem embarazo
0,0 g	Media	62,90a	65,03a	65,18^a
	D.S.	1,87	0,38	0,38
	N	4	4	4
0,06 g	Media	36,83b	33,45b	27,68b
	D.S.	0,57	0,57	0,79
	N	4	4	4
0,16 g	Media	41,48c	35,78c	34,05c
	D.S	0,71	0,29	0,90
	N	4	4	4
0,26 g	Media	45,07d	42,30b	36,02d
	D.S.	0,38	0,42	0,28
	N	4	4	4
F		615,48	4526,57	2590,69
Significancia		P<0.05	P<0.05	P<0.05

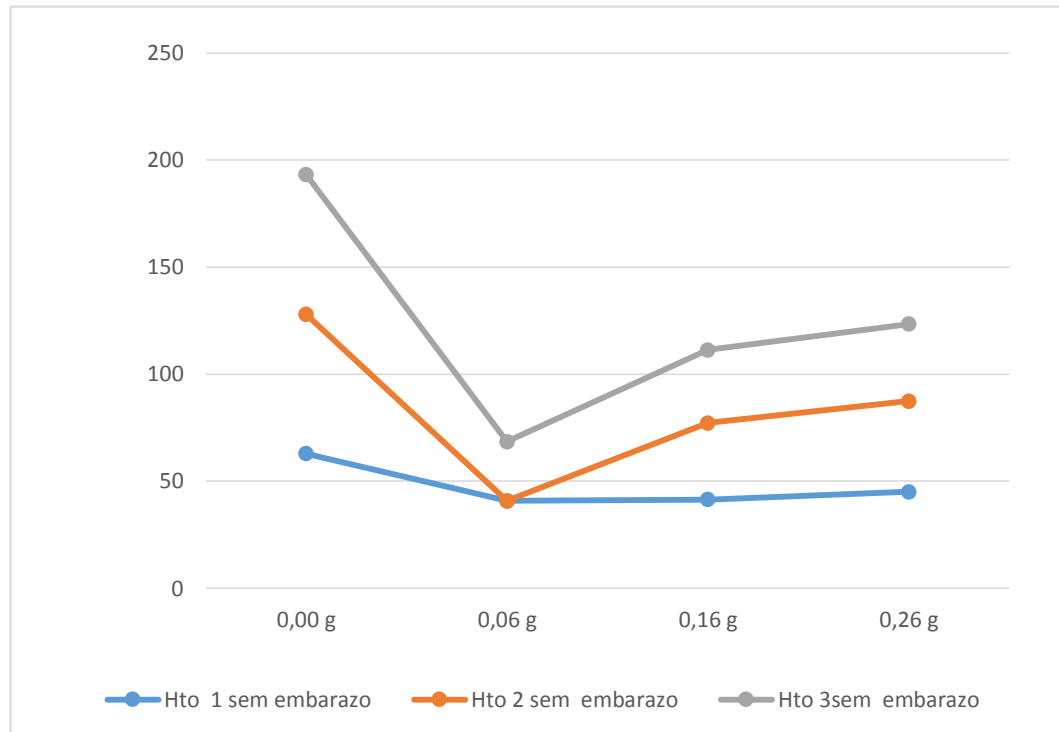
Fuente: Ficha de observación

La tabla N° 3, según el análisis de varianza se observa que el promedio del hematocrito a la semana 1, 2 y 3 en las ratas expuestas a las concentraciones de plomo presento diferencias estadísticas significativas ($P<0.05$).

La prueba de Tukey muestra que el mayor promedio de hematocrito se detectó en el grupo que no recibió plomo.

Gráfico Nro.3

**HEMATOCRITO EN LAS RATAS DURANTE EL PERIODO DE PREÑEZ
SOMETIDAS A DIFERENTES CONCETRACIONES DE PLOMO**



Fuente: Ficha de observación propia

TABLA N°.4

**PLAQUETAS EN LAS RATAS DURANTE EL PERIODO DE PREÑEZ
SOMETIDAS A DIFERENTES CONCETRACIONES DE PLOMO**

Grupo		Plaquetas sem 8	Plaquetas sem 9
0,0 g	Media	166,25a	166,75a
	D.S.	0,96	1,26
	N	4	4
0,06 g	Media	167,75a	170,00b
	D.S.	0,96	0,82
	N	4	4
0,16 g	Media	180,75b	185,50c
	D.S.	0,96	0,58
	N	4	4
0,26 g	Media	205,25c	213,50d
	D.S.	3,77	2,38
	N	4	4
F		306.59	883.10
significancia		P<0.05	P<0.05

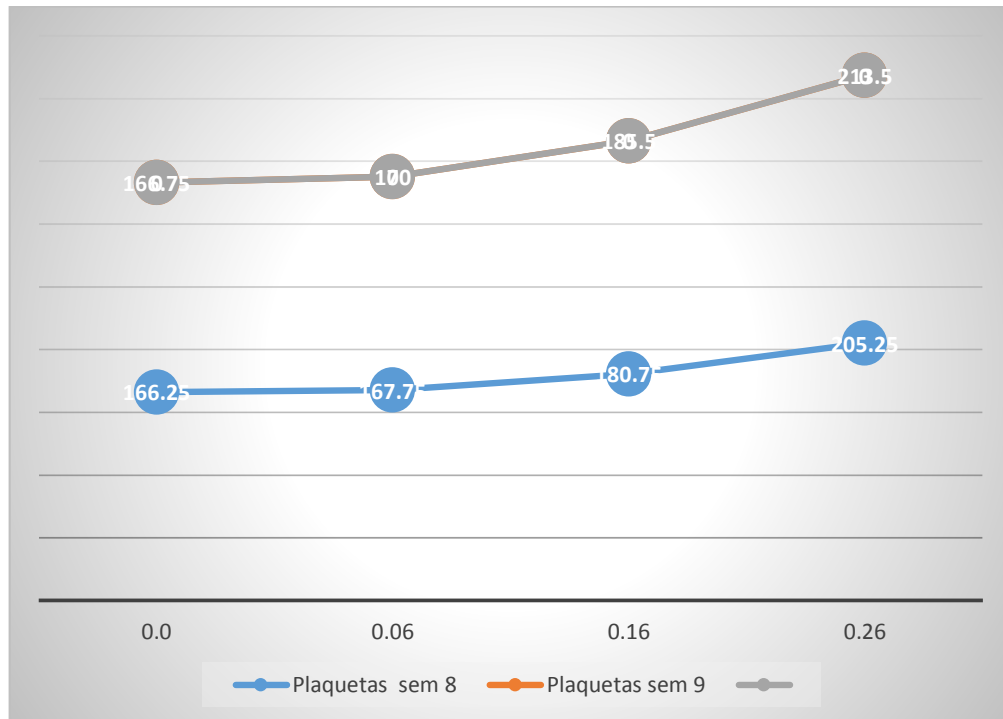
Fuente: Ficha de observación propia

La tabla N°4. , según el análisis de varianza se observa que el promedio de plaquetas a la semana 8 y 9 en las ratas expuestas a las concentraciones de plomo presento diferencias estadísticas significativas ($P<0.05$).

La prueba de tukey muestra que el mayor promedio de hematocrito a la semana 8 y 9 se encontró en las ratas expuestas a 0.26 g de plomo.

Gráfico Nro.4

**PLAQUETAS EN LAS RATAS DURANTE EL PERIODO DE PREÑEZ
SOMETIDAS A DIFERENTES CONCETRACIONES DE PLOMO**



Fuente: Ficha de observación

TABLA N°.5

**VALORES DE PLOMO EN SANGRE EN LAS RATAS DURANTE EL
PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO**

grupo		Pb5	Pb6	Pb7	Pb8	Pb9
0,0 g	Media	0,00a	0,00a	0,00a	0,00a	0,00a
	Desv. típ.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
	N	4	4	4	4	4
0,06 g	Media	3,00b	7,00b	10,50b	12,50b	14,25b
	Desv. típ.	1,41421	0,81650	0,57735	0,57735	0,50000
	N	4	4	4	4	4
0,16 g	Media	9,75c	13,75c	18,50c	22,75c	25,75c
	Desv. típ.	0,50000	0,50000	0,57735	0,50000	0,95743
	N	4	4	4	4	4
0,26 g	Media	18,75d	34,50d	37,00d	37,75d	45,50d
	Desv. típ.	0,50000	0,57735	0,81650	0,50000	0,57735
	N	4	4	4	4	4
F		442.80	2838.07	2930.00	4906.40	3942.00
Significancia		P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05

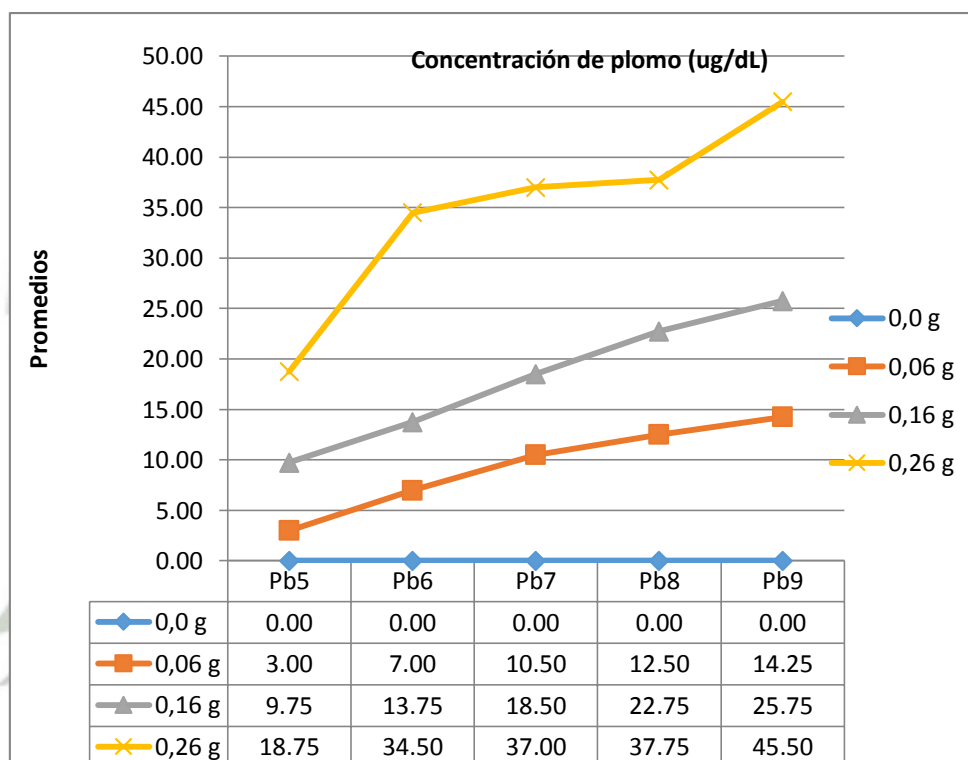
Fuente: Ficha de Observación propia

La tabla N°. 5, según el análisis de varianza se observa que el promedio del plomo en sangre en las ratas ya preñadas en las 5 semanas de evaluación expuestas a las diferentes concentraciones de plomo presentó diferencias estadísticas significativas ($P<0.05$).

Así mismo se muestra que la concentración de plomo en las cinco evaluaciones semanales, a mayor tiempo de exposición los valores de plomo en sangre se incrementaron.

Gráfico Nro.5

**VALORES DE PLOMO EN SANGRE EN LAS RATAS DURANTE EL
PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO**



Fuente: Ficha de observación propia

EFEECTO DEL PLOMO EN RATAS MADRES

TABLA N°. 6

**CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL Y PESO DE LA RATAS DURANTE
EL PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO**

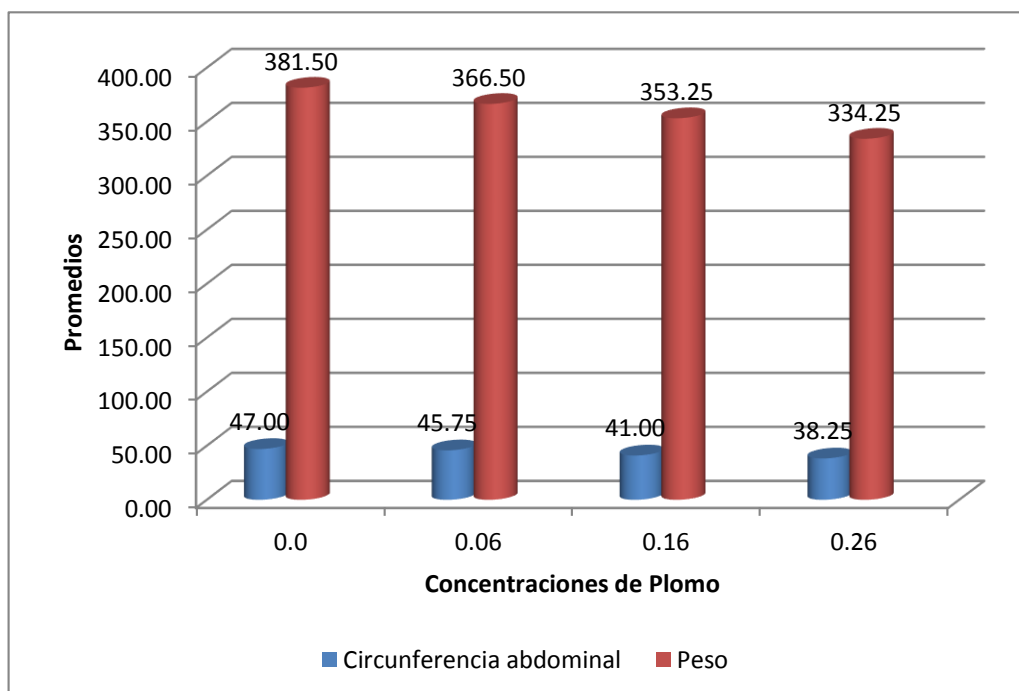
Concentración de Plomo		circunferencia abdominal	Peso
0,0 g	Media	47,0a	381,50a
	D.S	0,82	8,70
	N	4	4
0,06 g	Media	45,75b	366,50b
	D.S	0,96	1,73
	N	4	4
0,16 g	Media	41,00c	353,25c
	D.S	0,82	1,50
	N	4	4
0,26 g	Media	38,25d	334,25d
	D.S	0,96	4,27
	N	4	4
F		84,42	64,97
significancia		P<0.05	P<0.05

Fuente: Ficha de observación

La tabla N°. 6, según el análisis de varianza se observa que el promedio de la circunferencia abdominal y el peso de los grupos de ratas expuestas a las concentraciones de plomo presentó diferencias estadísticas significativas ($P < 0.05$). La prueba de Tukey muestra que el mayor promedio de circunferencia abdominal se encontró en el grupo de ratas que no recibieron plomo, de la misma manera se encontró que el mayor promedio de peso fue encontrado también en el grupo que no estuvo expuesto a plomo.

Gráfico Nro.6

**CIRCUNFERENCIA ABDOMINAL Y PESO DE LA RATAS DURANTE
EL PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO**



Fuente: Ficha de observación propia

TABLA N°. 7

**EVOLUCION DEL EMBARAZO EN LAS RATAS DURANTE EL
PERIODO DE PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO**

Evolución del embarazo	DOSIS DE PLOMO (g)							
	0,0		0,06		0,16		0,26	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Aborto	0	0,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0
Pre término	0	0,0	2	50,0	3	75,0	4	100
A término	4	100	1	25,0	1	25,0	0	0,0
TOTAL	4	100	4	100	4	100	4	100

Fuente: Ficha de observación

$X^2=12.89$

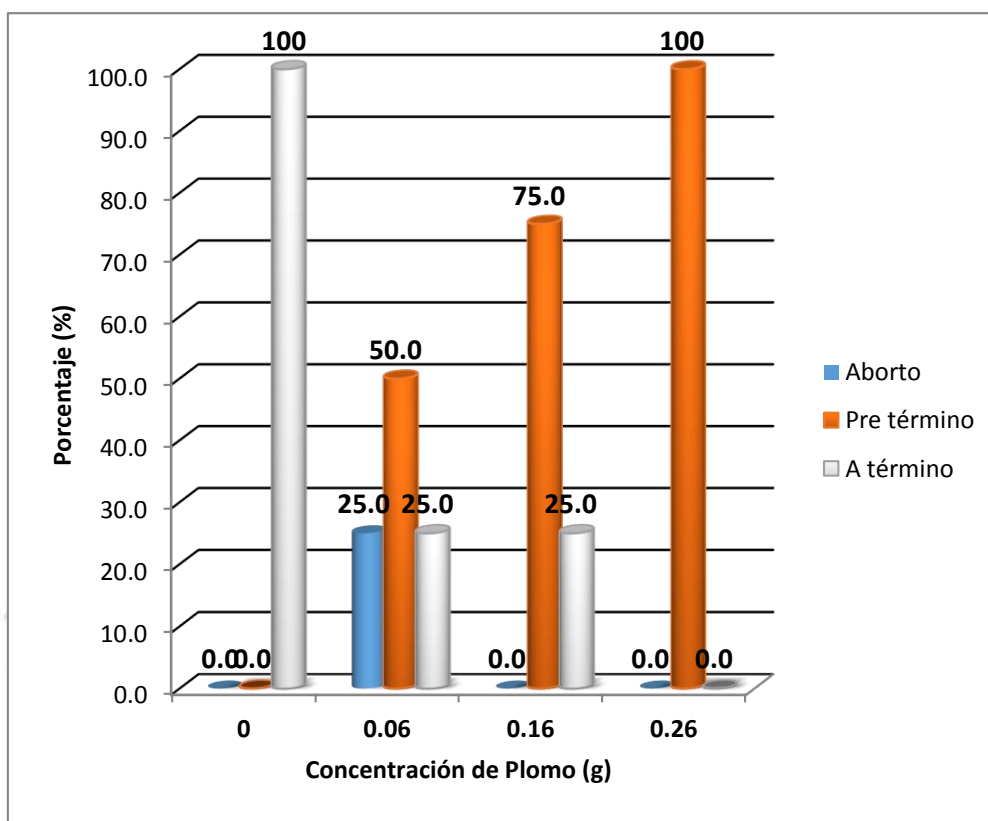
$P<0.05$

La tabla N°. 7, según la prueba de chi cuadrado ($X^2=12.89$) se muestra que la evolución del embarazo en las ratas expuestas a plomo presento diferencias estadísticas significativas ($P<0.05$).

Asimismo se muestra que el 50% de las ratas que recibieron 0.06 g de plomo tuvieron parto pre término, el 75.0% y el 100% de las ratas expuestas a 0.16 g y 0.26 g de plomo también tuvieron parto pre término.

Gráfico Nro.7

**EVOLUCION DEL EMBARAZO EN LAS RATAS DURANTE EL
PERIODO PREÑEZ SOMETIDAS A DIFERENTES
CONCENTRACIONES DE PLOMO**



Fuente: Ficha de observación propia

TABLA N° 8

**NUMERO DE CRÍAS DE LAS RATAS PREÑADAS SOMETIDAS A
DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PLOMO**

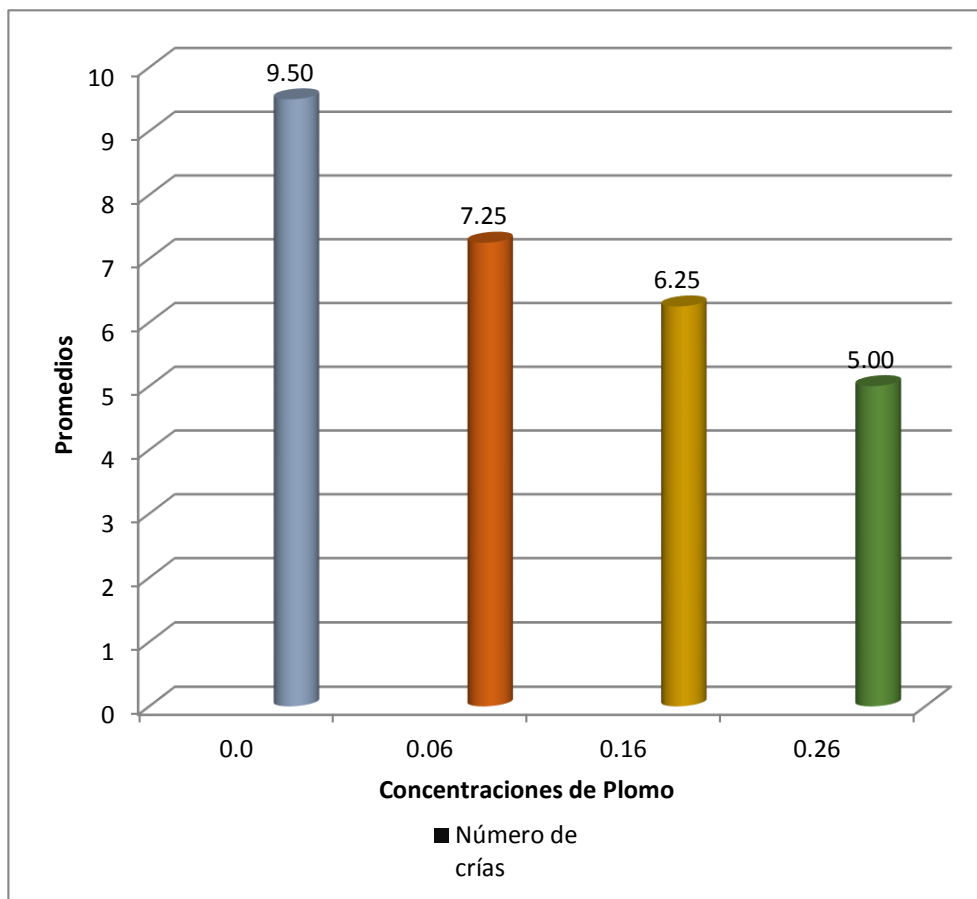
Concentración de Plomo		Número de crías
0,0 g	Media	9,50
	D.S	0,577
	N	4
0,06 g	Media	7,25
	D.S	0,96
	N	4
0,16 g	Media	6,25
	D.S	0,50
	N	4
0,26 g	Media	5,00
	D.S	0,82
	N	4
F		26.77
significancia		P<0.05

Fuente: Ficha de observación

El número de crías de las ratas preñadas sometidas a diferentes concentraciones de plomo fue menor a medida que se incrementó la concentración de plomo, tal es así que las ratas expuestas a 0.26 ug de plomo tuvieron en promedio 5 crías mientras que las ratas que no recibieron plomo tuvieron en promedio 9.5 crías. Siendo éstas diferencias significativas.

Gráfico Nro.8

**NUMERO CRIAS DE LAS RATAS PREÑADAS SOMETIDAS A
DIFERENTES CONCENTRACIONES DE PLOMO**



Fuente: Ficha de observación

TABLA N°.9

**TALLA Y CIRCUNFERENCIA CRANEANA EN LAS CRIAS DE LAS
RATAS SOMETIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE
PLOMO**

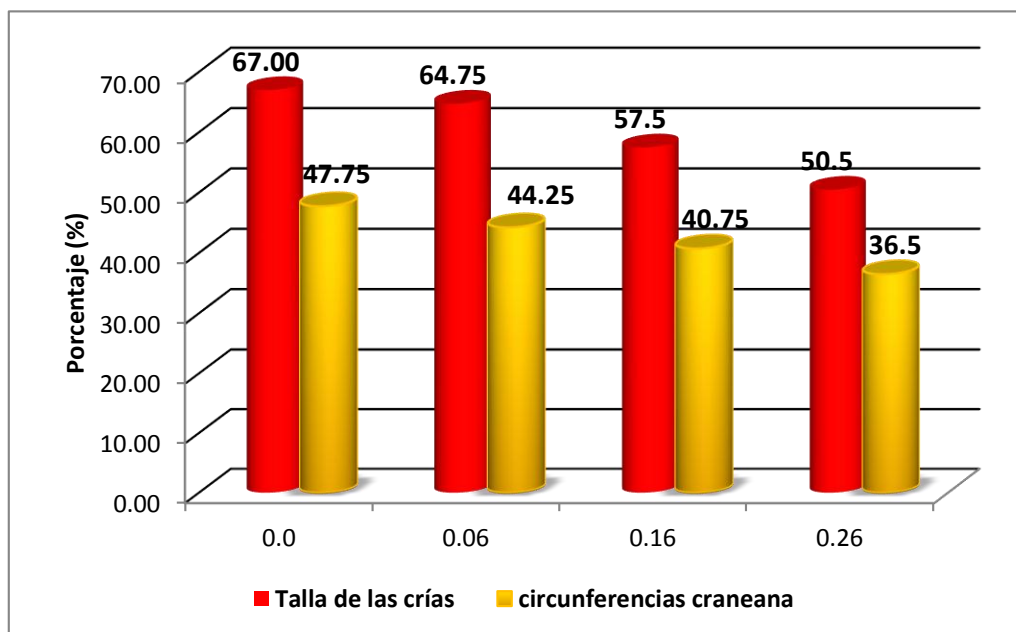
Concentración de Plomo		Talla de las crías	circunferencias craneana
0,0 g	Media	67,00a	47,75a
	D.S.	1,41	0,50
	N	4	4
0,06 g	Media	64,75b	44,25b
	D.S.	0,50	0,96
	N	4	4
0,16 g	Media	57,50c	40,75c
	D.S.	0,58	0,96
	N	4	4
0,26 g	Media	50,50d	36,50d
	D.S.	1,00	0,58
	N	4	4
F		250.16	153.48
significancia		P<0.05	P<0.05

Fuente: Ficha de observación

La tabla N°. 9, según el análisis de varianza se observa que el promedio de la talla y circunferencia craneana en las crías de los grupos de ratas expuestas a las concentraciones de plomo presentó diferencias estadísticas significativas ($P < 0.05$). La prueba de Tukey muestra que el mayor promedio de la talla y la circunferencia craneana en las crías se encontró en el grupo no expuesto al plomo.

Gráfico Nro.9

**TALLA Y CIRCUNFERENCIA CRANEANA EN LAS CRIAS DE LAS
RATAS SOMETIDAS A DIFERENTES CONCENTRACIONES DE
PLOMO**



Fuente: Ficha de observación

DISCUSIÓN

La investigación del efecto del plomo en ratas preñadas *Rattus Norvergicus* Wister, demuestra que hay un efecto negativo del plomo en ratas madres expuestas a concentración de 0.06, 0.16, 0.26 g. de plomo por vía Inhalatoria y Vía Digestiva, así como un efecto negativo en las crías de las ratas expuestas, en relación al peso corporal, HERNANDEZ (41) no encontró una variación significativa en el peso corporal medio de las ratas en relación con las ratas no expuestas. Otros autores como Adonaylo, El.Nekeety y Kang encontraron una disminución en el peso corporal en ratas expuestas con el grupo control. Resultados similares a lo encontrado en nuestro estudio donde el mayor promedio de circunferencia abdominal se encontró en el grupo de ratas que no recibieron plomo, de la misma manera se encontró que el mayor promedio de peso fue encontrado también en el grupo que no estuvo expuesto a plomo.

El promedio de la hemoglobina corpuscular media (HCM) en la semana 1, 2 y 3 de gestación según las diferentes concentraciones de plomo presentó diferencias estadísticas significativas, a medida que se incrementa la concentración del plomo la HCM fue descendiendo.

A la semana 4 de gestación el mayor promedio de hemoglobina se detectó en el grupo que no recibió plomo. Según FONTANA (42), el plomo ingresa al organismo principalmente por vía respiratoria y gastrointestinal y una vez en el torrente sanguíneo, se acumula dentro de los glóbulos rojos, donde interfiere en la síntesis del grupo hemo, ocasionando anemia. Según VALDIVIA (43) en el laboratorio suele ser frecuente la anemia que puede ser normocrómica ó hipocrómica, normocítica o microcítica.

En cuanto al número de crías de las ratas preñadas sometidas a diferentes concentraciones de plomo fue menor a medida que se incrementó la concentración de plomo, tal es así que las ratas expuestas a 0.26 g de plomo tuvieron en promedio 5 crías mientras que las ratas que no recibieron plomo tuvieron en promedio 9.5 crías. Siendo éstas diferencias significativas.

En cuanto a la evolución del embarazo el 50% de las ratas que recibieron 0.06 g de plomo tuvieron parto pre término, el 75.0% y el 100% de las ratas expuestas a 0.16 g y 0.26 g de plomo también tuvieron parto pre término.

Según MISURACA (44) el plomo afecta principalmente el sistema nervioso, los niveles de exposición altos pueden dañar seriamente el cerebro y los riñones y pueden causar la muerte, en mujeres embarazadas, los niveles de exposición altos pueden producir abortos. El plomo traspasa la barrera placentaria, siendo la concentración en la sangre del recién nacido similar a la materna.

En nuestro estudio se demostró también que el mayor promedio de la talla y la circunferencia craneana en las crías se encontró en el grupo no expuesto al plomo.

En el estudio de TERRONES (45) demostró que la exposición al plomo durante la vida intrauterina puede ocasionar en el feto efectos adversos perinatales tales como malformaciones congénitas, partos pre-término y bajo peso al nacer.

PEREZ (46) también demostró que niveles elevados de plomo causa disminución del crecimiento físico (bajo peso al nacer, déficit de talla, etc.), disminución del coeficiente intelectual, disminución de agudeza auditiva, daño renal, hipertensión, anemia, osteoporosis.

Estudios del efecto del plomo en los diferentes periodos de gestación en ratas han mostrado que el plomo interfiere dramáticamente en la etapa trofoblástica, disminuye el peso placentario, retardando el crecimiento en los cachorros e interfiere en la nutrición y cambio de oxígeno placentario, entre madres y cachorros. En mujeres gestantes expuestas al plomo por medio de sus trabajos se han reportado abortos, problemas en el parto y muerte fetal

En el estudio de DIAZ (14) el sistema nervioso es uno de los primeros sitios blanco de la toxicidad por plomo. Muchas alteraciones neurológicas características, cambios del comportamiento y patologías neurológicas han sido observadas en animales y humanos como resultado de exposición al plomo. Estos efectos son resultado de cambios adversos estructurales y funcionales en los diversos componentes del sistema nervioso. En el presente estudio se ha demostrado que las

ratas expuestas al plomo presentaron mayor irritabilidad, nerviosismo, debilidad muscular comparada con los no expuestos a plomo.

NAVA (48) encontró efectos tóxicos en el sistema nervioso central (SNC), ya que en el caso de la población adulta con exposición laboral, se observan alteraciones en la conducta como resultado de altos niveles de plomo en la sangre. Diferentes mecanismos están involucrados en la neurotoxicidad causada por el plomo; entre ellos la capacidad del metal para inhibir o mimetizar las acciones del calcio (Ca^{2+}) afectando la regulación de las funciones celulares mediadas por calcio.



CONCLUSIONES

PRIMERA

Ratas preñadas *Rattus Norvegicus tipo* Wister expuestas a concentración de 0.06, 0.16, 0.26 g de plomo por vía inhalatoria y digestiva, presentaron menor peso y circunferencia abdominal que las ratas no expuestas a plomo; a medida que se incrementó la concentración de plomo menores fueron los pesos y circunferencia abdominal, siendo los menores en las ratas expuestas a 0.26 g. Así mismo se demostró una disminución de los valores de hemoglobina siendo éste mayor en las ratas expuestas a 0.26 g plomo.

La irritabilidad, el nerviosismo, debilidad muscular y estreñimiento se presentó en mayor proporción en ratas que recibieron 0.26 g de plomo.

SEGUNDA

Crías de ratas preñadas *Rattus Norvegicus tipo* Wister fueron expuestas a concentración de 0.06, 0.16, 0.26 g de plomo por vía inhalatoria y digestiva se observó que el número por camada fue menor a medida que se incrementó la concentración de plomo, las ratas expuestas a 0.26 de plomo tuvieron en promedio 5 crías mientras que las ratas que no recibieron plomo tuvieron en promedio 9.5 crías siendo éstas diferencias significativas.

En cuanto a la evolución del embarazo en los grupos expuestos a plomo el 50% de las ratas que recibieron 0.06 g de plomo tuvieron parto pre-término, el 75.0% y el 100% de las ratas expuestas a 0.16 g y 0.26 g de plomo también tuvieron parto pre-término.

El mayor promedio de la talla y la circunferencia craneana en las crías se encontró en el grupo no expuesto al plomo.

TERCERA

Ratas preñadas *Rattus Norvegicus* tipo Wister expuestas a concentración de 0.06, 0.16, 0.26 g de plomo por vía inhalatoria y digestiva y las no expuestas, se observó que las expuestas a concentraciones de plomo tuvieron una evolución anormal de acuerdo a los niveles de plomo en que fueron expuestas en los aspectos Psicomotores y exámenes de laboratorio, notándose más en las que recibieron 0.26 g. En comparación con las no expuestas a concentraciones de plomo.



RECOMENDACIONES

Dado al poco interés del ambiente por parte del gobierno, es necesario comunicar sobre los efectos que causa el plomo a las mujeres y público en general los siguientes:

PRIMERA

Se recomienda que se debería iniciar programas de promoción y prevención en las madres gestantes, mujeres en edad fértil, niños, público en general, para evitar futuros daños en su salud y de los recién nacidos

Se debe indicar a las mujeres o familia en general el cuidado en el periodo de embarazo que no estén expuesta a fuentes de plomo para evitar los riesgos

Advertir a las mujeres que estén expuesta a fuentes de plomo los signos y síntomas que puedan presentar

SEGUNDA

Explicar cómo el plomo puede afectar a su hijo durante el embarazo si están expuestas a materiales con plomos

Poner en conocimiento en qué lugares se puede encontrar más concentraciones de plomo para que tomen medidas

TERCERA

A las autoridades para a los programas preventivos promocionales a que se oriente a la población sobre los riesgos que pueden presentar a través de paneles, material educativo sobre todo a personas expuestas, por ejemplo: trabajadoras de estaciones de combustible, en contacto con pintura, en los carros, talleres mecánicos, agua, etc.

A Promoción de la salud para verificar en los domicilios los utensilios o material que los expone al plomo, por ejemplo pilas en desuso, etc.

BIBLIOGRAFIA BASICA

BIBLIOGRAFIA

1. INSTITUTO NACIONAL PARA LA SEGURIDAD Y LA SALUD OCUPACIONAL, exposición de plomo en el trabajo, pag 1-3, Estado de Washington, 2002.
2. DAMMERT, L.A & MOLINELLI, A.F. Panorama de la minería en el Perú (OSINERGMIN) pag.11, Perú, 2009.
3. ALEGRE J, LOVO M, ZAMORA .R. Determinación del contenido de plomo en alimentos cárnicos y lácteos. Editorial ciencias médicas, Antigua Cuscatlán, 2010.
4. CABALLERO, A. "HIGIENE DE LOS ALIMENTOS." La Habana: Editorial Ciencias Médicas. (2008).
5. PADILLA M, NIEVES R, MARTÍNEZ C .Protocolo de vigilancia sanitaria específica para los/as trabajadores/as expuestos/as a plomo: Editor, ministerio de sanidad y consumo, España.2003
6. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Grupo de trabajo de salud laboral de la comisión de salud pública del consejo interterritorial del sistema nacional de salud. Protocolos Sanitarios Específicos de Vigilancia Médica de Trabajadores (II).Exposición a Metales: Plomo. Documentos Técnicos de Salud Pública nº 16 2000.
7. TRASOBARES, I. Plomo y Mercurio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con factores de exposición: Tesis Doctoral, Madrid, 2009.
8. ROSA VILLANUEVA O. exposición mantenida a bajas dosis de plomo. (tesis doctoral) Madrid, Medicina Preventiva y Salud Pública 2007.

9. LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE BIOQUÍMICA CLÍNICA Y PATOLOGÍA MOLECULAR (SEQC). La determinación de plomo y cadmio en sangre y su relación con fuentes de exposición. Madrid, octubre de 2010.
10. LAUWERYS, R. Toxicología Industrial e Intoxicaciones Profesionales. ed. Masson. 1994, Barcelona, España.
11. MAGOS, L, SUZUKI, T. Toxicology of Metals. Ed. CRC press.2000. Estados Unidos. Sección V. Neurotoxicology of Metals. 14.
12. KLAASSEN, C. Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 5ta edición. Ed McGraw Hill.1996, Estados Unidos. Capítulo 23. ToxicEffects of Metals.
13. BAKER; FALLON; KOOLHAAS. Embriología de los roedores, EE.UU: Interscience Publishers; 1999
14. DÍAZ G, Alejandra. Alteraciones Neurológicas por Exposición a Plomo en Trabajadores de Procesos de Fundición. Tesis de grado. Bogotá, Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Toxicología, Universidad Nacional de Colombia, 2011.
15. FONTANA D, Lascano M; SOLA, Nancy; MARTÍNEZ, Samanta. Intoxicación por plomo y su tratamiento farmacológico: Revista de Salud Pública, (XVII) 1:49-59, abr. 2013.
16. GUILLÉN D, ESCATE F, RIVERA F. Plomo en sangre de cordón umbilical de neonatos: nacidos en un hospital del norte lima: Rev. Perú. med. exp. Salud pública vol.30 no.2 Lima abr. 2013.

HEMEROGRAFIA

17. RODRÍGUEZ A, ESPINAL G. niveles de plomo en sangre y factores de riesgo asociados en niños de 2 a 10 años en el barrio villa franciscas santo domingo república dominicana. *Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal* vol. XXXIII, núm. 4, octubre-diciembre 2008; 33 (4): pp. 595-609.
18. BLEECKER, M, et al. Differential effects of Lead Exposure on Components of Verbal Memory. *Occupational Environmental Medicine*. 2005; 62:181–187. ATSDR, Tabla adaptada de Toxicological Profile for Lead. (1989).
19. ALEGRE J, LOVO M, ZAMORA .R. Determinación del contenido de plomo en alimentos cárnicos y lácteos. *Revista ciencias médicas, Antiguo Cuscatlán*, 2010.123-126
20. LLOP, Sabrina. Los recién nacidos están expuestos a bajos niveles de plomo; Centro Superior de Investigación en Salud Pública (Valencia), Instituto de Salud Carlos III (Madrid), 2001 ,409 (11): 2298-2305
21. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades 4770 Buford Hwy NE Atlanta, GA 30341 USA. 20 de agosto de 2007.
22. GARZA A, et al. Cellular Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Medical Science Monitoring*, 2006; 12(3): RA57-65
23. WEUVE, J, et al. Study Examination in Older Men: the Normative Aging Lead Exposure and the Mini-Mental Status Polymorphism and the Relation Between Low Level. *Occupational Environmental Medicine*.2006; 63;746-753.
24. DIETER, Robert. Explicar el por qué muchos niños nacen con tendencia a desarrollar asma y otras enfermedades alérgicas .*revista New Scientist*, Nueva York, 2005; 22 (7):pg. .7-9
25. A POMA, Pedro. Intoxicación por plomo en humanos: revista Anales de la Facultad de Medicina; 2008; 76: pg. .387-9.

26. SOCIEDAD CHILENA DE ANATOMÍA. Aspectos Morfológicos del Desarrollo Embrionario de la ATM en Ratas (*Rattus norvegicus albinus*) Tratadas con Fluoxetina. *Revista cielo*: 2009, vol.27, n.3, pp. 899-903.
27. PEBE G, VILLA H, ESCATE L, CERVANTES G. Niveles de plomo sanguíneo en recién nacidos de la oroya. *Rev. Perú MedExp Salud Pública*. 2008; 25(4): 355-60
28. FERNANDEZ FJ, GONZALES C, AMEINEROS LAGOS E. Intoxicación crónica por plomo: Aran ediciones, s.l.: An. Med. interna (madrid). 2002; vol. 19, N°3, pp. 130-132.
29. ASCIONE A. I, intoxicación por plomo en pediatría, *Archivo Pediatría*; Uruguay 2009 72(2): 133-138.
30. KRIEG, E, et al. The Relationship Between Blood Lead Levels and Neurobehavioral in NHANES III and Related Occupational Studies. *PublicHealthReports*. Mayo–Junio 2005. Vol 120. 240-251
31. CHÁVEZ R, Jorge L. Artículo publicado en *Seguridad Minera* N°42 setiembre de 2005, Jefe de operaciones y Jefe de Departamento de Medicina Ocupacional
32. FERRER, A. Intoxicación por metales, *Anales del sistema sanitario Navarra*.Vol.26Supl 1.2003
33. BRODKIN, E, et al. Lead and mercury exposures: interpretation and action. *Canadian Medical Association*. Enero 2, 2007. 176(1) 59-63.
34. FERRER, A. Intoxicación por Metales. *ANALES Sis San Navarra* 2003; 26 (Supl. 1): 141-153.
35. GARZA A, et al. Cellular Mechanisms of Lead Neurotoxicity. *Medical Science Monitoring*, 2006; 12(3): RA57-65 .
36. JÄRUP, L. Hazards of Heavy Metal Contamination. *British Medical Bulletin*, 2003. Vol 68: 167-182.

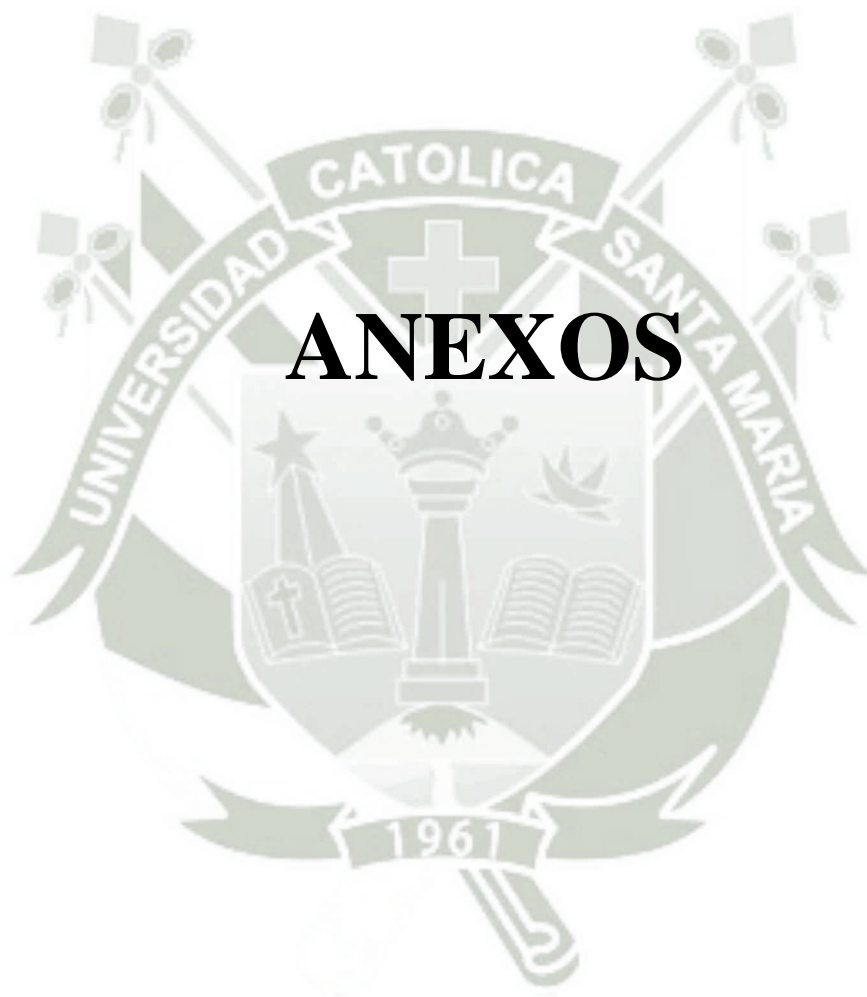
37. GIDLOW, D. Lead Toxicity. Occupational Medicine 2004; 54: 76-81. 10. JÄRUP, L. Hazards of Heavy Metal Contamination. British Medical Bulletin, 2003. Vol 68. 167-182.
38. PEDRO A Poma¹. Intoxicación por plomo en humanos, An.fac.med.v.69. n.2 Lima . jun. 2008
39. ANÓNIMO, Casi 1,6 millones de peruanos podrían vivir en suelos contaminados de plomo, el mundo, América Latina: 2012., Diciembre 5.seccion A. P. 1.
40. FRAMIS, María. Leche y queso, a diario. Salud y Medicina. El Mundo 280. 2006 SmithKlineBeecham
41. HERNANDEZ M. Estudio de los efectos del plomo en roedores desde una perspectiva quimiométrica. Tesis Licenciado en Ciencias Químicas.. Universidad Papaloapan. Coaxaca. Mayo 2013.
42. FONTANA D., LASCANO V., SOLÁ N., MARTINEZ S.y col. Intoxicación por plomo y su tratamiento farmacológico. Córdoba. Argentina. Revista de Salud Pública (XVII)1:49-59 Ab.2013
43. VALDIVIA M. Intoxicación con plomo Rev. Soc. Per. Med. Inter. 18(1) 2005.
44. MISURACA P. Determinación del plomo, aluminio en sangre, riñón, hígado, pulmón, cerebro, cerebelo de ratas expuestas por vía respiratoria Tesis de Grado. Química. Universidad Simón Bolívar. Sartenejas. Febrero 2007.
45. TERRONES M. , SERRANO L, AVELAR F., ROSAS A. y col. Estudio comparativo entre las concentraciones de cadmio y de plomo en placentas de embarazos normales y placentas de embarazos con oligoamnios idiopático. Investigación y Ciencia. Universidad Autónoma de Aguas Calientes. Número 42, (11-17), Septiembre-Diciembre 2008
46. PEREZ,M., LÒPEZ V. Prevalencia de niveles elevados de plomo en sangre de niños menores de 3 años y factores asociados?. Enero 2009. Oaxaca

47. DIAZ, A. Alteraciones Neurológicas por Exposición a Plomo en Trabajadores de Procesos de Fundición, Soacha, 2009 . Universidad Nacional de Colombia. Tesis para el Grado Académico de Magister en Toxicología. Bogotá, Colombia. 2011
48. NAVA-RUIZ C., MÉNDEZ-ARMENTA M., RÍOS C. Efecto del plomo sobre aprendizaje y memoria de ratas adultas, en un modelo subagudo. Arch Neurocién (Mex) Vol. 17, No. 2: 89-95; 20



INFORMATOGRAFIA

49. GINO DECANINI. NORMA DOLORES A, DIANA DE LEON C. relación entre tiempo y tipo de exposición con niveles sanguíneos. MONTERREY , N . L . ENER O D E 1991. <http://eprints.uanl.mx/6896/1/1080128572.pdf>
50. Agency for Toxic Substances and Disease Registry.Toxicological profile for lead.U S Department of Health and Human Services, Public Health Service 2007.Disponible en URL: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.html> [Consultado 3 Octubre 2009.
51. VEGA M. Reproducción de animales en el laboratorio, portal veterinario,<http://www.portalveterinaria.com/sections.php?op=viewarticle&artid=7>(26 de febrero del 2004).
52. CABRERA P, RICON U, ALVAREZ C, PANIS.Estres : factores modificantes del ciclo de la rata, http://acmor.org.mx/sites/default/files/Proyecto_Estres.pdf.(18 mayo del 2004).
53. MELLISHO, E. Manual de la laboratorio de reproducción animal: desarrollo fetal y placentación roedores,http://tarwi.lamolina.edu.pe/~emellisho/Reproduccion_archivos/Practica%206-desafetal.pdf.(2010).
54. CABADA O, Marcelo. Implantación de embriones de mamíferos, División Biología del Desarrollo. http://www.gfmer.ch/Educacion_medica_Es/Pdf/Implantacion-Cabada.PDF (2006)
55. Fuente anónima .EMBRIOLOGIA DE LAS RATAS.



ANEXOS

ANEXO 1:
MODELO DE INSTRUMENTO

FICHA DE OBSERVACIÓN								
	Fecha y mes	Circunferencia abdominal	peso	Signo y síntomas	Medición Pb en sangre	aborto	Preñes pre termino	Preñes a termino
COLOR NEGRO(0,06 g)								
Rata 1								
Rata 2								
Rata 3								
Rata 4								
COLOR AZUL (0,16 g)								
Rata 1								
Rata 2								
Rata 3								
Rata 4								

FICHA DE OBSERVACION								
	Fecha y mes	Circunferencia abdominal	peso	Signo y síntomas	Medición Pb en sangre	aborto	Preñes pre termino	Preñes a termino
COLOR AMARILLO (0.26 g)								
Rata 1								
Rata 2								
Rata 3								
Rata 4								
COLOR VERDE (control)								
Rata 1								
Rata 2								
Rata 3								
Rata 4								

ANEXO 2

UBICACIÓN DE LAS RATAS



Bebedores de Agua

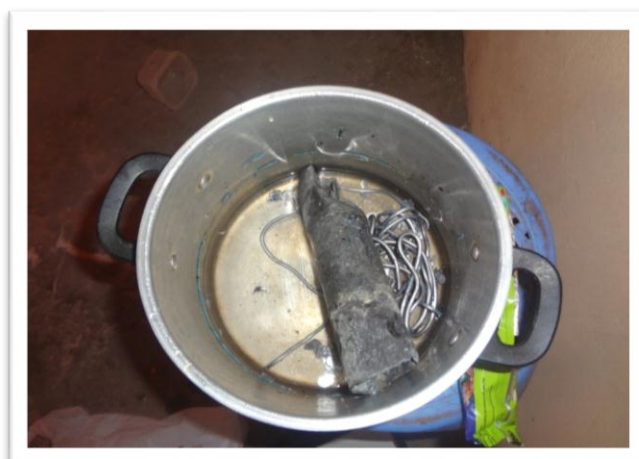


Comida



ANEXO 3

PROCEDIMIENTOS DE INTOXICACIÓN POR PLOMO



Olla donde se pone a fundir el plomo y se deja reposar

Peso de la concentración de plomo 0.06 g, 0.16 g, 0.26 g



ANEXO 4:

FOTOS





ANEXO 5: OTROS

Grupo	Circunferencia abdominal	Peso	Sintomas	Talla	Circunferencia	Evolucion	Numero Crias	Hb 8	Hb 9	Hb 10	Hto8	Hto9	Hto 10	Plt 8	Plt 9	Pb 5	Pb 6	Pb 7	Pb 8	Pb 9
0,0 g	46	370	Normal	67	48	A término	9	21.4	21.7	21.7	64.2	65.1	65.1	165	165	0	0	0	0	0
0,0 g	47	380	Normal	68	47	A término	10	20.5	21.5	21.6	61.5	64.5	64.8	167	167	0	0	0	0	0
0,0 g	47	390	Normal	68	48	A término	9	21.6	21.8	21.9	64.8	65.4	65.7	166	167	0	0	0	0	0
0,0 g	48	386	Normal	65	48	A término	10	21.7	21.7	21.7	61.1	65.1	65.1	167	168	0	0	0	0	0
0,06 g	45	366	Irritable	65	45	Aborto	8	12.4	11	9	37.2	33	27	168	170	5	7	11	12	14
0,06 g	46	365	Normal	64	44	Pre término	6	12.3	11.2	9.5	36.9	33.6	28.5	167	169	2	8	11	13	15
0,06 g	45	366	Normal	65	43	Pre término	7	12	11	9.4	36	33	28.2	169	171	3	6	10	12	14
0,06 g	47	369	Irritable	65	45	A término	8	12.4	11.4	9	37.2	34.2	27	167	170	2	7	10	13	14
0,16 g	41	352	Irritable	58	40	Pre término	6	14	12	11.6	42	36	34.8	180	185	10	14	19	23	26
0,16 g	42	352	Irritable	58	40	A término	6	13.5	11.8	11	40.5	35.4	33	181	186	9	13	18	22	25
0,16 g	40	354	Irritable	57	41	Pre término	7	14	12	11.2	42	36	33.6	180	186	10	14	19	23	25
0,16 g	41	355	Irritable	57	42	Pre término	6	13.8	11.9	11.6	41.4	35.7	34.8	182	185	10	14	18	23	27
0,26 g	39	335	Irritable	50	37	Pre término	6	15	14	12	45	42	36	200	210	19	35	37	38	45
0,26 g	39	337	Irritable	52	37	Pre término	5	15.2	14.3	12.2	45.6	42.9	36.4	209	215	18	34	38	38	46
0,26 g	37	328	Irritable	50	36	Pre término	5	14.9	14	12	44.7	42	36	206	214	19	35	37	37	45
0,26 g	38	337	Irritable	50	36	Pre término	4	15	14.1	11.9	45	42.3	35.7	206	215	19	34	36	38	46

Normal	Irrita bilidad	Diarrea	inmovi_ lidad	nervio_ sismo	Debilidad muscular	Estreñi_ miento
1
1
1
1
.	1
1
1
.	1
.	.	1	1	.	.	.
.	.	1	1	.	1	.
.	.	1	1	.	1	.
.	.	1	.	1	.	1
.	1	.	1	1	1	.
.	1	.	.	1	1	1
.	1	.	.	1	1	1
.	1	.	1	1	1	1