



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE  
LA SALUD**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE  
TECNOLOGÍA MÉDICA**

“EFECTO DEL PLOMO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA  
DE *Oryctolagus cuniculus* EVALUADO EN EL ÁREA DE  
RADIOLOGÍA DE LA CLÍNICA ALIVIARI, AREQUIPA – 2017”

Senayda Morales Livisi

**Arequipa – Perú**

**2018**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE  
LA SALUD**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE  
TECNOLOGÍA MÉDICA**

“EFECTO DEL PLOMO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA  
DE *Oryctolagus cuniculus* EVALUADO EN EL ÁREA DE  
RADIOLOGÍA DE LA CLÍNICA ALIVIARI, AREQUIPA – 2017”

Bachiller: Morales Livisi, Senayda

Tesis realizada a la Universidad Alas Peruanas para obtener  
el Título de Licenciada en Tecnología Médica en la  
especialidad de Radiología

Asesor Principal: Lic. TM. Jesús Roger Salazar Cordero

Asesor Metodológico: Dra. Yuli Victoria Rodríguez Sueros

Asesor de Redacción: Dr. Manuel Linares Pacheco

**Arequipa – Perú**

**2018**

Morales Livisi S. 2018. **EFFECTO DEL PLOMO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE *Oryctolagus cuniculus* EVALUADO EN EL ÁREA DE RADIOLOGÍA DE LA CLÍNICA ALIVIARI, AREQUIPA 2017/** Universidad Alas Peruanas. 86 páginas.

Asesor Principal: Lic. Jesús Roger Salazar Cordero

Disertación académica para la licenciatura en Tecnología Médica – UAP 2018.

**SENAYDA MORALES LIVISI**

“EFECTO DEL PLOMO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA  
DE *Oryctolagus cuniculus* EVALUADO EN EL ÁREA DE  
RADIOLOGÍA DE LA CLÍNICA ALIVIARI, AREQUIPA – 2017”

“Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de  
Licenciado en Tecnología Médica en la especialidad de Radiología por  
la Universidad Alas Peruanas”

Lic. TM. Heraldo Cortavitarate Pocco	Presidente	_____
Lic. TM. Jack Michell Marchena Oliva	Secretario	_____
Lic. TM. Christian Felipe Rodríguez Zamora	Miembro	_____

**Arequipa - Perú**

**2018**

Se dedica este trabajo a:

A. Dios, a nuestro Divino Niño Jesús, quien me acompaña cada minuto de mi vida

A quienes inspiraron mi espíritu para la conclusión de esta tesis universitaria en TECNOLOGIA MEDICA.

A mis padres quienes me dieron vida, educación, apoyo y consejos, gracias a ellos soy lo que soy.

A mis hermanos y sobrinos, quienes sin su ayuda nunca hubieran podido hacer esta tesis. A todos ellos se los agradezco desde el fondo de mi alma.

Para todos ellos hago esta dedicatoria

Se agradece por su contribución para el desarrollo de esta tesis a:

A Dios.

A la Universidad Alas Peruanas. Por haberme cobijado durante cinco años en sus aulas.

A la escuela profesional de Tecnología Médica en la especialidad de Radiología.

A mi Licenciado Jesús Salazar Cordero, por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza, en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación académica como profesional.

A todos y cada uno de mis profesores y Licenciados que han contribuido para mis conocimientos y actitudes.

“En pocos minutos no hubo dudas sobre ello. Los rayos que salían del tubo tenían un efecto luminiscente en el papel. Lo he probado con éxito a distancias cada vez mayores, incluso a dos metros. En principio parecía una nueva clase de luz invisible. Era claramente algo nuevo, algo no registrado”

**Wilhelm Röntgen**

## RESUMEN

El plomo (Pb), es un metal que aparentemente no tiene alguna función biológica y es ampliamente utilizado en diversas industrias como es el caso de combustibles, pinturas, baterías, minería, entre otros. Asimismo, estudios señalan la presencia de este metal en recursos naturales como el aire y agua, por lo que la población está expuesta a este contaminante.

El presente estudio se realizó en la clínica Aliviari de la ciudad de Arequipa, en el que se evaluó el efecto del Plomo sobre la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus* (conejos), haciendo uso del densitómetro de rayos X, el mismo que se determinó los días 0, 30 y 60 de la administración de diferentes dosis de Plomo (25, 50 y 100mg/Kg de peso); así mismo empleando el software del densitómetro, se realizó la comparación de la densidad mineral ósea de cada animal de experimentación según el tiempo de exposición.

Siendo el primer estudio de este tipo en nuestro país, se logró la determinación de la Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, haciendo uso del densitómetro de rayos X, realizando un ROY paralelo a la columna vertebral (L4, L3, L2 y L1), a fin de evitar sesgos al momento de comparar los datos.

Se logró determinar que a una dosis de plomo de 25 mg/Kg de peso, el efecto sobre la densidad mineral ósea es insignificante. Además, el Plomo a una dosis de 50 y 100 mg/Kg de peso, produce un efecto proporcional sobre la Densidad Mineral Ósea en *Oryctolagus cuniculus*, así mismo, se determinó que, a los 60 días de exposición al plomo se produce un mayor efecto sobre la densidad mineral ósea comparado con 30 días; es decir, a mayor tiempo de exposición, mayor es el daño producido a nivel óseo. Se concluye que el densitómetro óseo de rayos X permitió determinar la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus* (conejo), así mismo se logró determinar que, el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea es dependiente de la concentración y tiempo de exposición.

**Palabras Clave:** Plomo; Densitometría; *Oryctolagus cuniculus*



## ABSTRACT

Lead (Pb) is a metal that apparently has no biological function and it is widely used in several industries such as fuels, paints, batteries, mining, etc. In addition, some studies indicate the presence of this metal in natural resources such as air and water, so that the population is exposed to this pollutant.

This study was realized in the Aliviari clinic of Arequipa, in which, the effect of Lead on the bone mineral density (BMD) of *Oryctolagus cuniculus* (rabbits) was evaluated, using the X-ray densitometer. It was determined the days 0, 30 and 60 of the administration of different doses of Lead (25, 50 and 100mg/Kg of weight of rabbit). In addition, using the densitometer software, a comparison of the BMD of each experimental animal according to the exposure time was made.

Being the first study of this type in our country, the determination of the Bone Mineral Density of *Oryctolagus cuniculus* was achieved, making use of the X-ray densitometer, performing a ROY parallel to the spinal column (L4, L3, L2 and L1), In order to avoid biases when comparing the data.

Lead does not produce a significant effect at a dose of 25 mg / Kg of weight. In addition, lead at a dose of 50 and 100 mg / Kg of weight, produces a proportional effect on Bone Mineral Density in *Oryctolagus cuniculus*, likewise, it was determined that, after 60 days of exposure to lead, a greater effect was produced. on BMD compared to 30 days; that is, the longer the exposure, the greater the damage produced in the bone. It is concluded that the X-ray bone densitometer allowed to determine the BMD of *Oryctolagus cuniculus* (rabbit), Also it was determined that, the effect of the lead on the BMD is dependent on the concentration and time of exposure.

Keywords: Lead; densitometry; *Oryctolagus cuniculus*

## LÍSTA DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA .....</b>	<b>1</b>
<b>AGRADECIMIENTO.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>5</b>
<b>LÍSTA DE CONTENIDOS.....</b>	<b>6</b>
<b>LÍSTA DE TABLAS.....</b>	<b>10</b>
<b>LÍSTA DE FIGURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>14</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
<b>1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>14</b>
1.1. DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.....	14
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	15
1.3. HORIZONTE DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
1.4. JUSTIFICACIÓN .....	15
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3. VARIABLES .....</b>	<b>17</b>
3.1. IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES .....	17
3.2. OPERACIÓN DE VARIABLES.....	17
<b>4. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....</b>	<b>17</b>
4.1. A NIVEL INTERNACIONAL .....	17

<b>5. BASE TEÓRICA.....</b>	<b>18</b>
5.1. SISTEMA ÓSEO .....	18
5.1.1. <i>Huesos</i> .....	19
5.2. DENSIDAD MINERAL ÓSEA .....	26
5.2.1. <i>Absorciometría de rayos x dual</i> .....	26
5.3. PLOMO .....	29
5.3.1. <i>Fuentes de exposición</i> .....	29
5.3.2. <i>Lineamientos de exposición</i> .....	32
5.3.3. <i>Toxicocinética</i> .....	33
5.3.4. <i>Toxicidad</i> .....	35
5.3.5. <i>Medición del plomo en el organismo</i> .....	39
5.3.6. <i>Tratamiento por intoxicación al plomo</i> .....	40
<b>6. HIPÓTESIS Y VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>40</b>
6.1. HIPÓTESIS .....	40
<b>CAPÍTULO II .....</b>	<b>41</b>
<b>MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>41</b>
<b>1. NIVEL, TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>41</b>
1.1. NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN .....	41
1.2. TIPO DE LA INVESTIGACIÓN .....	41
1.3. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN .....	41
<b>2. DISEÑO MUESTRAL.....</b>	<b>41</b>
2.1. UNIDAD DE ESTUDIO .....	41
2.1.1. <i>Criterio de inclusión</i> .....	41
2.1.2. <i>Criterio de exclusión</i> .....	41

<b>3. POBLACIÓN Y MUESTRA.....</b>	<b>42</b>
3.1. POBLACIÓN .....	42
3.2. MUESTRA .....	42
<b>4. MATERIALES E INSTRUMENTOS.....</b>	<b>42</b>
4.1. MATERIAL BIOLÓGICO .....	42
4.1.1. <i>Animales de experimentación</i> .....	42
4.2. MATERIAL DE LABORATORIO .....	43
4.3. REACTIVOS.....	43
4.4. EQUIPOS.....	43
<b>5. VERIFICACIÓN DEL INSTRUMENTO.....</b>	<b>43</b>
<b>6. APLICACIÓN DE LA PRUEBA PILOTO .....</b>	<b>44</b>
<b>7. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS .....</b>	<b>44</b>
7.1. ADMINISTRACIÓN DE PLOMO A LOS ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN .....	44
7.2. DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA .....	46
7.2.1. <i>Procedimiento</i> .....	46
7.2.2. <i>Análisis post-proceso de densitometría</i> .....	47
7.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD .....	48
<b>8. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....</b>	<b>48</b>
8.1. TÉCNICAS ESTADÍSTICAS UTILIZADAS EN EL ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN .....	48
<b>9. ASPECTOS ÉTICOS CONTEMPLADOS.....</b>	<b>49</b>
<b>CAPÍTULO III .....</b>	<b>50</b>
<b>1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>50</b>
1.1. PRUEBA PILOTO DE DETERMINACIÓN DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE CONEJO .....	50
1.1.1. <i>Aspectos generales de los animales de experimentación</i> .....	50

1.1.2.	<i>Densidad mineral ósea de los animales de experimentación</i> .....	50
1.2.	EFFECTO DEL PLOMO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA DE <i>ORYCTOLAGUS CUNICULUS</i> .	52
1.2.1.	<i>Aspectos generales de Oryctolagus cuniculus</i> .....	52
1.2.2.	<i>Administración de Plomo a Oryctolagus cuniculus</i> .....	53
1.2.3.	<i>Determinación de la densidad mineral ósea de Oryctolagus cuniculus</i> .	54
1.2.4.	<i>Evaluación del efecto del Plomo sobre la densidad mineral ósea de Oryctolagus cuniculus</i> .....	60
	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>65</b>
	<b>RECOMENDACIONES</b> .....	<b>66</b>
	<b>ANEXOS Y APÉNDICES</b> .....	<b>67</b>
	ANEXO 1: ADMINISTRACIÓN DE PLOMO A <i>ORYCTOLAGUS CUNICULUS</i> , POR SEMANAS .....	68
	ANEXO 2: OPINIÓN DEL MÉDICO RADIÓLOGO DANIEL VERA MÁLAGA .....	73
	ANEXO 3: ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS DE LA DETERMINACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA. ....	74
	ANEXO 4: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	78
	ANEXO 5: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	79
	<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>80</b>

## LÍSTA DE TABLAS

<b>Tabla N° 1</b> Análisis de Variables _____	17
<b>Tabla N° 2</b> Aspectos generales de los animales de experimentación del grupo piloto _____	50
<b>Tabla N° 2</b> Resultados de la Densitometría Ósea del grupo piloto de <i>Oryctolagus cuniculus</i> _____	52
<b>Tabla N° 3</b> Aspectos generales de los animales de experimentación _____	53
<b>Tabla N° 4</b> Administración de Plomo a <i>Oryctolagus cuniculus</i> _____	53
<b>Tabla N° 5</b> Densidad Mineral Ósea del grupo control de <i>Oryctolagus cuniculus</i> _____	55
<b>Tabla N° 6</b> Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus c.</i> con 25mg de plomo por Kg _____	57
<b>Tabla N° 7</b> Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus c.</i> con 50 mg de plomo por Kg _____	58
<b>Tabla N° 8</b> Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus c.</i> con 100 mg de plomo por Kg _____	59
<b>Tabla N° 9</b> Efecto del Pb sobre la Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> _____	60
<b>Tabla N° 11</b> Administración de Plomo a <i>Oryctolagus cuniculus</i> , segunda semana _____	68
<b>Tabla N° 12</b> Administración de Plomo a <i>Oryctolagus cuniculus</i> , tercera semana _____	69
<b>Tabla N° 13</b> Administración de Plomo a <i>Oryctolagus cuniculus</i> , cuarta semana _____	70
<b>Tabla N° 14</b> Administración de Plomo a <i>Oryctolagus cuniculus</i> , quinta semana _____	71
<b>Tabla N° 15</b> Administración de Plomo a <i>Oryctolagus cuniculus</i> , sexta semana _____	72

## LÍSTA DE FIGURAS

<b>Figura N° 1</b> Estructura del hueso. _____	21
<b>Figura N° 2</b> Componentes de una unidad de estudio de densitometría. ____	28
<b>Figura N° 3</b> Modelo biológico del plomo en el hueso. _____	35
<b>Figura N° 4</b> <i>Oryctolagus cuniculus</i> , utilizado en el presente estudio_____	42
<b>Figura N° 5</b> Densitómetro óseo HOLOGIC EXPLORER _____	46
<b>Figura N° 6</b> Animal d experimentación en el densitómetro óseo HOLOGIC EXPLORER _____	47
<b>Figura N° 7</b> Placa radiográfica de <i>Oryctolagus cuniculus</i> . _____	51
<b>Figura N° 8</b> Análisis de densitometría ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> , prueba piloto _____	51
<b>Figura N° 9</b> Análisis de densitometría ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> , grupo experimental _____	54
<b>Figura N° 10</b> Análisis de densitometría ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> , grupo experimental. ROY paralelo a la columna lumbar L4, L3, L2 y L1 ____	55
<b>Figura N° 11</b> Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> (grupo control), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con plomo. Los valores representan el promedio $\pm$ desviación estándar; (n=3). 56	
<b>Figura N° 12</b> Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> (grupo con 25mg Pb/Kg), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con Pb. Los valores representan el promedio $\pm$ desviación estándar; (n=3).57	
<b>Figura N° 13</b> Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> (grupo con 50mg Pb/Kg), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con Pb. Los valores representan el promedio $\pm$ desviación estándar; (n=3).58	

**Figura N° 14** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus* (grupo con 100 mg Pb/Kg), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con Pb. Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).59

**Figura N° 15** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, al inicio del estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).\_\_\_\_\_61

**Figura N° 16** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, después de 30 días de iniciada el estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).  
\_\_\_\_\_61

**Figura N° 17** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, después de 60 días de iniciada el estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).  
\_\_\_\_\_62

**Figura N° 18** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, al inicio del estudio, y después de 30 y 60 días de iniciada el estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).\_\_\_\_\_63



## INTRODUCCIÓN

El amplio uso del plomo en diversas industrias, trajo consigo la presencia de niveles considerables de plomo en el medio ambiente, por lo que la población está expuesta a este metal y eventualmente se producirían diversos efectos sobre la salud; así mismo, según literatura se conoce que uno de los principales reservorios del plomo en el organismo, es el sistema óseo; sin embargo, este problema de salud no ha sido ampliamente estudiado.

El presente estudio pretende evaluar el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea, asimismo, evaluar el efecto de la concentración del plomo sobre la densidad mineral ósea y establecer la influencia del tiempo de exposición a diferentes concentraciones de plomo, utilizando animales de experimentación (*Oryctolagus cuniculus*-Conejos) haciendo uso del densitómetro de rayos X; por lo que se inicia una línea de investigación evaluando los efectos de ciertos contaminantes, empleando las técnicas imagenológicas de diagnóstico como es el caso de la radiología.

Los resultados de la presente investigación permitirán conocer el tipo de daño que provoca el plomo sobre la densidad ósea, por lo que aportará datos fundamentales para estudios posteriores en personas que están expuestos a altas concentraciones de este contaminante.

# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1. Problema de Investigación

#### 1.1. Descripción de la realidad problemática

El plomo (Pb) es un elemento ubicuo y es uno de los primeros metales descubiertos por el hombre. Este metal posee propiedades como: alta maleabilidad, ductilidad, bajo punto de fusión y resistencia a la corrosión; las cuales han permitido su uso generalizado en diferentes industrias que están involucradas en la producción de automóviles, pinturas, cerámicas, plásticos, municiones, protectores de rayos X, aditivos de combustibles (tetraetilo de plomo), etc.<sup>1</sup>

Yo considero que los niveles de plomo en el medio ambiente, donde hay una exposición de la población a este metal, se encuentran niveles considerables en sangre del mismo.<sup>2</sup> Asimismo, se sabe que el plomo puede provocar daño oxidativo, genético, metabólico y enzimático; provocando alteraciones principalmente en los riñones, sistema nervioso, sistema reproductivo, etc.<sup>3</sup>

Se conoce que el hueso es el principal depósito de plomo en el organismo. La cantidad de plomo almacenado en los huesos puede llegar alrededor de 90 a 95% durante la adultez. Sin embargo, a pesar de la presencia significativa del plomo dentro del hueso, en comparación con cualquier otra parte del cuerpo; los efectos del mismo sobre el sistema óseo no han sido ampliamente estudiados.<sup>4</sup> Es por esto, que el presente estudio tiene como propósito evaluar el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus*.

## 1.2. Formulación del problema

### A. Problema principal

- ¿Cuál es el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus*?

### B. Problemas Secundarios

- ¿Se podrá determinar la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus*?
- ¿Cuál será el efecto de la concentración del plomo sobre la densidad mineral ósea?
- ¿Cómo influirá el tiempo de exposición al plomo de *Oryctolagus cuniculus*?

## 1.3. Horizonte de la investigación

A. **Campo:** Ciencias de la Salud

B. **Área:** Ciencias clínicas-radiología

C. **Línea:** Radiología

## 1.4. Justificación

Como se mencionó anteriormente, debido al extenso uso del plomo, existen niveles considerables de este metal en el medio ambiente, por lo que toda la población está expuesta y eventualmente se producirían diversos efectos sobre la salud. Las situaciones de mayor preocupación para la comunidad científica son ciertas ocupaciones laborales tales como la soldadura, minería, fabricación de baterías y otras en las que se emiten altos niveles de plomo; y el aire contaminado con compuestos de plomo, producto de los gases emitidos del parque automotor.

Se dice que el principal reservorio del plomo dentro del organismo es el sistema óseo, produciendo una descalcificación y posiblemente una disminución en la densidad ósea, variable que se puede medir mediante densitometría ósea. Sin embargo, este problema de salud no ha sido ampliamente estudiado; por lo que el presente estudio plantea evaluar el mencionado efecto en animales de experimentación (*Oryctolagus cuniculus*), haciendo uso de la técnica de densitometría ósea por rayos X.

Los resultados que se obtendrán permitirá iniciar una línea de investigación evaluando los efectos de ciertos contaminantes, utilizando las técnicas imagenológicas de diagnóstico como es el caso de radiología. Así mismo, los resultados del presente proyecto de investigación permitirán conocer el tipo de daño que provoca el plomo sobre la densidad ósea, por lo que aportará datos fundamentales para estudios posteriores en personas que están expuestas a altas concentraciones de este contaminante.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo general**

- Evaluar el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus*.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Determinar la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus*.
- Evaluar el efecto de la concentración del plomo sobre la densidad mineral ósea.
- Establecer la influencia del tiempo de exposición al plomo de *Oryctolagus cuniculus*.

### 3. Variables

#### 3.1. Identificación de variables

##### A. Variable Independiente:

Efecto del plomo en *Oryctolagus cuniculus*.

##### B. Variable Dependiente

Densidad mineral ósea

#### 3.2. Operación de variables

*Tabla N° 1 Análisis de Variables*

<b>Variables</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Sub-indicadores</b>	<b>Instrumentos de verificación</b>
Efecto del plomo	Dosis de plomo	Mg/kg de peso	Registro de notas
	Tiempo de exposición al plomo	Días de exposición	
Densidad mineral ósea	Densitometría ósea por rayos X	Cantidad de densidad mineral ósea (g/cm <sup>2</sup> )	

Fuente: Elaboración propia

### 4. Antecedentes investigativos

#### 4.1. A nivel internacional

Escribano, A. et al. Efecto del plomo sobre el desarrollo óseo y la masa ósea: un estudio morfológico, densitométrico e histomorfométrico en ratas. Madrid – España, Revista Internacional del Tejido Calcificado/Springer; 1997. Resultados: a)

La longitud del fémur no difirió entre los grupos, pero la longitud de la 5<sup>o</sup> vértebra lumbar fue mayor en el grupo control ( $P < 0.05$ ) b) La densidad mineral ósea de los fémures y las vértebras fueron significativamente más bajas en el grupo control en comparación con las ratas alimentadas con la dieta suplementada con plomo. Conclusiones: El plomo provoca una inhibición en el desarrollo óseo axial y un aumento densitométrico de la masa ósea, producido por la acumulación de plomo en el hueso.

Lu, H. et al. Efectos de la exposición subcrónica al acetato de plomo y al cloruro de cadmio en el hueso de rata: contenido de Ca y Pi, densidad ósea y evaluación histopatológica. China, Revista internacional de patología clínica y experimental; 2014. Resultados: La densidad mineral ósea (DMO) se midió en la tibia y el fémur por absorciometría de rayos X de doble energía, obteniéndose que la densidad mineral ósea de las ratas en el grupo experimental fue significativamente menor. Conclusiones: Los resultados indican que la exposición al plomo interfiere con la osificación normal, conduciendo así a la osteoporosis.

Bagchi, D. y Preuss, H. Efectos de la exposición aguda y crónica al plomo sobre la presión arterial y la densidad mineral ósea en ratas. Washington – EEUU, Revista de bioquímica inorgánica/Elsevier; 2005. Resultados: La densidad mineral ósea disminuyó de forma significativa en las ratas que estuvieron expuestas al plomo. Conclusiones: La acumulación temprana de plomo durante un periodo corto de tiempo, fue asociada con una disminución de la densidad mineral ósea al final de un año de exposición, encontrándose que un tratamiento de quelación no evita la disminución de la densidad mineral ósea.

## **5. Base teórica**

### **5.1. Sistema óseo**

El sistema óseo está formado por los huesos, los cartílagos y las articulaciones. Este sistema da forma y rigidez al cuerpo humano, proporciona protección a los

órganos internos y ofrece un marco de apoyo para la unión de los músculos, lo que facilita el movimiento. Los huesos también actúan como un sitio para la producción de células sanguíneas y una reserva de minerales, particularmente el calcio. Asimismo, las articulaciones son muy importantes porque hacen que los huesos duros y rígidos puedan tener diferentes tipos de movimientos en diferentes partes del organismo.<sup>7</sup>

### **5.1.1. Huesos**

El hueso es una forma especializada del tejido conectivo que constituye el esqueleto en humanos y otros vertebrados. Este tejido se caracteriza por la impregnación de sales de calcio y fosfato en su matriz extracelular.<sup>8</sup>

#### **5.1.1.1. Composición**

El hueso contiene sustancias orgánicas e inorgánicas. Las partes orgánicas del hueso incluyen: células vivas (osteoblastos y osteoclastos); sustancia fundamental, que consiste en glicoproteínas (proteínas modificadas con azúcares) y proteoglicanos (azúcares modificados con aminoácidos); y colágeno. El resto del hueso (alrededor del 65%) está compuesto por sales inorgánicas, principalmente fosfato de calcio.<sup>9</sup> Los componentes orgánicos, particularmente el colágeno, otorgan resistencia al hueso (capacidad para soportar la rotura cuando está estresado), mientras que los componentes inorgánicos le dan su dureza. Asimismo, el hueso es una estructura dinámica (presenta un cambio constante). Los osteoblastos son células que crean nuevo tejido óseo, mientras que los osteoclastos son células que descomponen el hueso. Esto permite que los huesos crezcan, se curen y se adapten a las condiciones cambiantes.<sup>9</sup>

#### **5.1.1.2. Estructura**

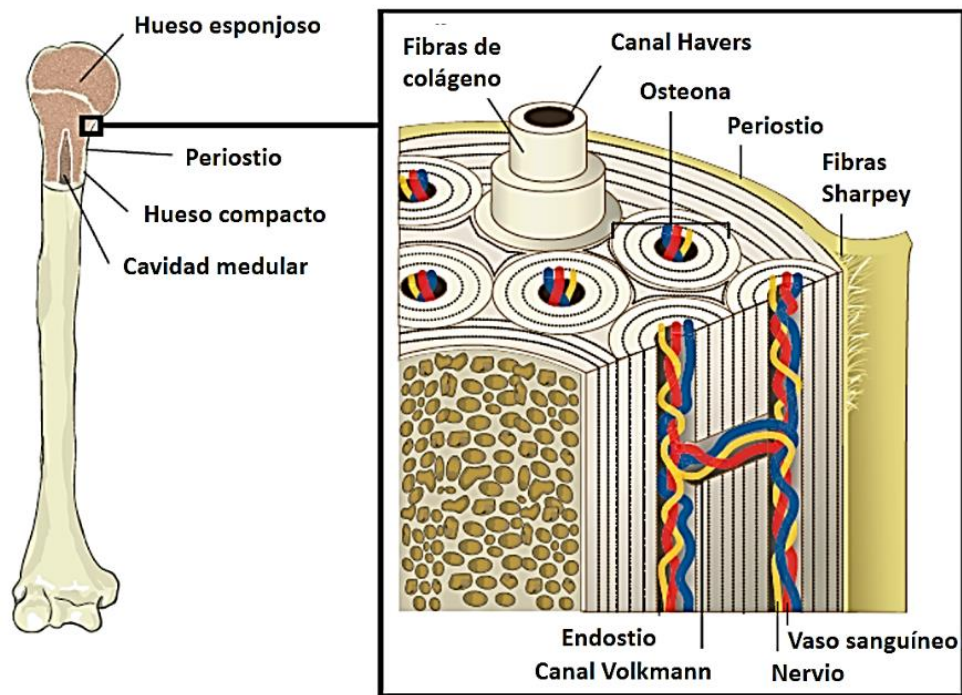
Un hueso parece ser una estructura sólida, como una roca. Sin embargo, el hueso vivo es en realidad una red compleja de canales y secciones

sólidas. Estos canales en su parte externa presentan una serie de anillos concéntricos que forman la osteona. La osteona tiene forma de cilindro y corre paralelo al eje largo del hueso. La abertura en el centro de la osteona se llama canal de Havers. Los vasos sanguíneos y los nervios pasan a través de los canales de Havers. La estructura de la osteona fortalece a los huesos. Las capas de anillos concéntricos constan de largas fibras de colágeno compuestas de tejido conjuntivo resistente. Estas fibras están dispuestas en una hélice, o espiral, en lugar de en línea recta. Se curvan alrededor del eje central del canal como un resorte. Esta estructura en espiral contribuye a la resistencia de la osteona. Alternando la dirección de las espirales de colágeno, la osteona se vuelve extremadamente fuerte. Por otro lado, existe un grupo de canales que se alejan de los canales Havers en ángulo recto. Estos son los canales de Volkmann, los cuales contienen vasos sanguíneos y nervios que ingresan al hueso desde el periostio.<sup>8</sup>

El periostio es una membrana doble que rodea el exterior de un hueso. La parte membranosa del periostio consta de dos capas. La capa exterior fibrosa y resistente sirve como revestimiento protector y la capa interna (capa osteogénica) es responsable del crecimiento y la remodelación de los huesos. En esta capa se encuentran dos tipos básicos de células: los osteoblastos, las células que forman los huesos y los osteoclastos, las células que destruyen los huesos.<sup>9</sup>

El periostio está anclado al hueso mismo por pedazos de colágeno llamados fibras de Sharpey. Por otro lado, los huesos largos tienen un núcleo hueco. Este núcleo está revestido por otra membrana, llamada endostio. Esta membrana también recubre los canales del hueso. Al igual que el periostio, el endostio contiene osteoblastos y osteoclastos, que permiten que los huesos crezcan tanto desde adentro como desde afuera. En la **Fig. 1** se muestra la estructura del hueso.<sup>9</sup>





*Figura N° 1 Estructura del hueso.*<sup>9</sup>

### 5.1.1.3. Funciones

#### 5.1.1.3.1. Soporte

Los huesos sirven como un marco al que se unen los otros órganos y tejidos del cuerpo. Los huesos de las piernas soportan el peso de todo el cuerpo, y cuando corremos o saltamos, aumentamos la fuerza en los huesos de las piernas muchas veces. La caja torácica debe mantener el peso del pecho alejado de los pulmones y el corazón para que puedan funcionar. Los huesos de los brazos, trabajando con los músculos, nos permiten recoger objetos mucho más pesados que nuestros propios brazos.<sup>10</sup>

#### 5.1.1.3.2. Protección

Los huesos actúan como una especie de armadura. En este caso, la armadura está cubierta con una capa de piel y músculo. Los huesos del cráneo, protegen los tejidos blandos del cerebro. Las vértebras rodean y

protegen la médula espinal. Si cualquiera de estos órganos se daña, el cuerpo deja de funcionar o puede quedar permanentemente dañado. La caja torácica protege los pulmones y el corazón del daño desde el exterior del cuerpo, y los huesos de la pelvis resguardan los órganos internos y, en las mujeres embarazadas, el desarrollo del feto.<sup>10</sup>

#### **5.1.1.3.3. Movimiento**

Aunque los músculos son cruciales para el movimiento, deben tener una estructura sólida contra la cual trabajar. Los extremos de los músculos esqueléticos están unidos a los huesos. Los huesos actúan como palancas, aumentando la fuerza de los músculos y permitiendo que partes específicas del cuerpo se muevan.<sup>10</sup>

#### **5.1.1.3.4. Formación de células sanguíneas**

Las células sanguíneas se forman a partir de células especiales en la médula ósea, el centro blando de muchos huesos. En un proceso llamado hematopoyesis, donde las células madre de la médula ósea dan lugar a las principales células de la sangre.<sup>10</sup>

#### **5.1.1.3.5. Depósito de minerales**

Los huesos contienen altas concentraciones de los elementos calcio y fósforo. Ambos elementos son esenciales. Sin suficiente calcio y fósforo en la dieta, los minerales necesarios se eliminarán o lixiviarán de los huesos. Esto causa que los huesos se debiliten, lo que puede provocar una deformidad o rotura. A medida que envejecemos, nuestros cuerpos se vuelven menos eficientes al incorporar calcio y fósforo (en forma de fosfato) a los huesos, con el resultado de que los huesos se vuelven más débiles y más quebradizos.<sup>10</sup>

#### **5.1.1.3.6. Comunicación**

Los pequeños huesos del oído interno transmiten las vibraciones desde el tímpano, a otras estructuras de la oreja, que estimulan los impulsos nerviosos que llegan a la parte del cerebro que procesa el sonido. Del mismo modo, el esqueleto juega un papel importante en nuestra capacidad de hablar. Un tipo especial de cartílago, el cartílago respiratorio, forma la laringe, o caja de la voz, que nos permite generar las vibraciones que eventualmente se convierten en sonidos y palabras.<sup>10</sup>

#### **5.1.1.4. Tipos**

Los 206 huesos del cuerpo humano se clasifican según su forma. Así tenemos a los huesos largos (húmero, radio, etc.), huesos cortos (carpiano, astrágalo, etc.), huesos planos (omóplato, esternón, etc.) y huesos irregulares (vertebras, esfenoides, etc.).<sup>9</sup>

Los huesos largos son mucho más largos que anchos. La porción central de un hueso largo, llamado el eje, está rodeada por los extremos. El eje de un hueso también se llama diáfisis, y los extremos se llaman epífisis. Todos los huesos de las piernas, excepto las rótulas y los tobillos, son huesos largos, y todos los huesos de los brazos, excepto los huesos de la muñeca, son huesos largos. Por el contrario, los huesos cortos, como los que se encuentran en la muñeca y el tobillo, son casi tan largos como anchos y gruesos. Asimismo, los huesos planos tienden a ser más anchos que gruesos. Los huesos planos incluyen el esternón, los omóplatos, las costillas, los huesos que forman la cabeza y la mandíbula. Finalmente, los huesos que no encajan perfectamente en una de las primeras tres categorías, son los huesos irregulares. Entre los huesos irregulares tenemos a los huesos de la cadera, las vértebras y los huesos del oído interno.<sup>9</sup>

### 5.1.1.5. Osteogénesis

Existen dos modos principales de formación de hueso u osteogénesis, y ambos implican la transformación de un tejido mesenquimal preexistente en tejido óseo. La conversión directa de tejido mesenquimal en hueso se llama osificación intramembranosa. Este proceso ocurre principalmente en los huesos del cráneo. En otros casos, las células mesenquimales se diferencian en cartílago, y este cartílago es luego reemplazado por hueso. El proceso por el cual se forma un intermedio de cartílago y se reemplaza por células óseas se llama osificación endocondral.<sup>11</sup>

La osificación intramembranosa es la forma característica en que se forman los huesos planos del cráneo. Durante la osificación intramembranosa en el cráneo, las células mesenquimales derivadas de la cresta neural proliferan y se condensan en nódulos compactos. Algunas de estas células se desarrollan en capilares; otros cambian su forma para convertirse en osteoblastos, células precursoras del hueso. Los osteoblastos secretan una matriz de colágeno-proteoglicano que puede unir sales de calcio. A través de esta unión, la matriz osteoide (prehueso) se calcifica. Los osteoblastos quedan atrapados en la matriz calcificada y se convierten en osteocitos: células óseas. A medida que avanza la calcificación, las espículas óseas salen de la región donde comenzó la osificación. Además, toda la región de las espículas calcificadas se rodea de células mesenquimales compactas que forman el periostio (una membrana que rodea el hueso). Las células en la superficie interna del periostio también se convierten en osteoblastos y depositan una matriz osteoide paralela a la de las espículas existentes. De esta manera, se forman muchas capas de hueso. Por otra parte, la osificación endocondral implica la formación de tejido cartilaginoso a partir de células mesenquimales agregadas, y la posterior sustitución del tejido del cartílago por hueso.<sup>11</sup>

A medida que se agrega nuevo material óseo periféricamente desde la superficie interna del periostio, hay un vaciamiento de la región interna para

formar la cavidad de la médula ósea. Esta destrucción del tejido óseo se debe a los osteoclastos, células multinucleadas que ingresan al hueso a través de los vasos sanguíneos. Los osteoclastos probablemente se derivan de los mismos precursores que las células sanguíneas de los macrófagos, y disuelven tanto la parte inorgánica como proteica de la matriz ósea. Si hay demasiados osteoclastos activos, se disolverá demasiado hueso y se producirá osteoporosis. Por el contrario, si no se producen suficientes osteoblastos, los huesos no se ahuecan para la médula y da como resultado una osteopetrosis.<sup>12</sup>

#### **5.1.1.6. Salud ósea**

Existen muchos factores que pueden influir en la salud ósea: la herencia genética, la actividad física, la ingesta de alimentos (especialmente relacionados con el calcio y la vitamina D) y la suficiente cantidad de vitamina D en el suero. Eventos fisiológicos como la edad puberal, los ciclos menstruales, la lactancia, la menopausia y el envejecimiento también interfieren en la estructura de los huesos. Asimismo, la incidencia de enfermedades óseas está creciendo en todo el mundo, y la compleja interacción de factores etiológicos requiere una mayor investigación.<sup>13</sup>

El estado de la vitamina D influye en la mineralización general del esqueleto, la tasa de recambio óseo y la aparición de fracturas. Los estudios epidemiológicos muestran las relaciones entre la deficiencia de vitamina D y una menor densidad mineral ósea, un mayor recambio óseo y una mayor incidencia de fracturas que en el caso de un estado repleto de vitamina D. Los estudios de suplementación de vitamina D que resultan en una mejora del estado de vitamina D han demostrado un aumento de la densidad mineral ósea, una disminución del recambio óseo y una disminución de la incidencia de fracturas.<sup>14</sup> Otro nutriente importante es el calcio, especialmente en la adolescencia. Los estudios en adolescentes mostraron que el consumo de alimentos ricos en calcio, como la leche y el queso, por lo general son insuficientes en este período de la vida. Como

un proceso adaptativo, hay un aumento en la capacidad de absorción intestinal de calcio durante la infancia y la pubertad.<sup>13</sup>

## **5.2. Densidad mineral ósea**

El esqueleto considerado en su integridad está compuesto de aproximadamente un 80% de hueso cortical y compacto y un 20% de hueso trabecular y esponjoso. En el esqueleto apendicular predomina el hueso cortical, mientras que la columna se compone de una combinación de hueso esponjoso que predomina en los cuerpos vertebrales, y hueso compacto a nivel de los platillos vertebrales y elementos posteriores.<sup>15</sup>

El hueso trabecular a causa de su alta relación superficie-volumen, se supone que tiene una tasa de recambio de aproximadamente 8 veces la del hueso compacto y ofrece una alta respuesta a los estímulos metabólicos. Esta alta tasa de recambio en el hueso trabecular lo convierte en un lugar primario para la detección precoz de pérdida ósea y para monitorizar la respuesta a varias intervenciones. Las observaciones clínicas y epidemiológicas de que las fracturas osteoporóticas aparecen primero en los cuerpos vertebrales o en el radio distal, áreas en que predomina el hueso trabecular, apoyan los estudios fisiológicos que muestran una pérdida más precoz en este compartimento óseo. Existen diferentes métodos para la determinación cuantitativa de la densidad ósea del esqueleto, de forma que la osteoporosis pueda ser detectada precozmente, controlada su progresión y respuesta, y establecido su riesgo.<sup>15</sup>

### **5.2.1. Absorciometría de rayos x dual**

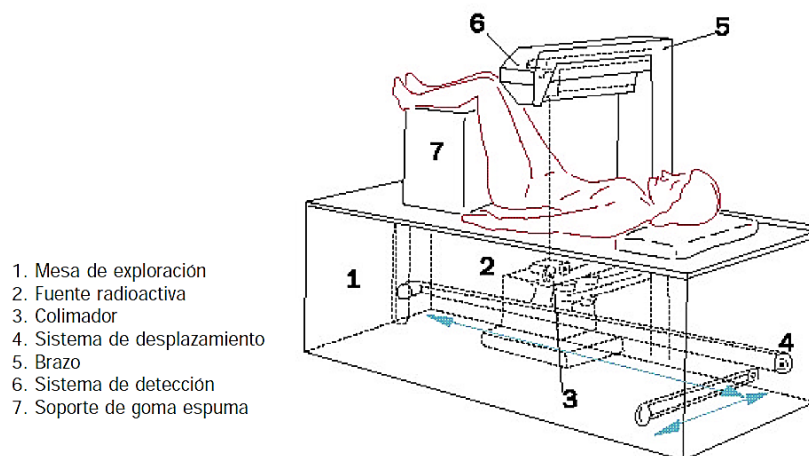
La absorciometría con rayos X de doble energía, también denominada densitometría, o, en inglés, dual X-ray absorptiometry (DXA) o dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), puede discriminar diferentes estructuras del organismo. Su modalidad más habitual en la práctica clínica es la densitometría ósea axial, centrada sobre la columna lumbar y la cadera. Esta técnica permite cuantificar la

densidad mineral ósea (DMO). Y, a partir de esos datos, se puede estimar el riesgo de fractura, tomar decisiones terapéuticas, y evaluar la respuesta al tratamiento. Asimismo, la dual X-ray absorptiometry permite evaluar los sectores anatómicos donde se producen las fracturas osteoporóticas epidemiológicamente más relevantes (columna vertebral y extremidad proximal del fémur).<sup>16</sup>

Los densitómetros dual X-ray absorptiometry se fundamenta en la generación de una imagen digitalizada basada en la ley general de atenuación o absorción (disminución) de la energía de un rayo cuando pasa a través de un tejido o de otro material. Según esta ley, la absorción de la energía depende de la densidad del tejido que el rayo atraviesa, siendo prácticamente nulo en el aire, superior en las partes blandas y muy superior en el tejido óseo. La densidad mineral ósea en la zona explorada es proporcional a la atenuación de la radiación ocasionada por el tejido óseo. El cálculo de la densidad mineral ósea se lleva a cabo por medio de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos (diferencia entre la captación del haz de baja y alta energía), determinación del área explorada ( $\text{cm}^2$ ), determinación del contenido mineral óseo (CMO, g) y con el cociente de ambos se obtiene la densidad por unidad de superficie (densidad mineral ósea,  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) en cada subsector de la región ósea explorada. Los tiempos de exploración oscilan entre los 2 y 5 minutos, si bien existen modos de exploración rápida que los reducen más del 50% con una menor resolución de imagen, pero manteniendo una buena precisión. La dosis radiológica recibida por el paciente es muy baja de 0,5 a 2,4  $\mu\text{Sv}$ .<sup>15</sup>

Los densitómetros óseos presentan dos partes principales: una unidad de exploración y una consola de control. La unidad de exploración está formada por diferentes elementos, la mayoría incluidos dentro de una mesa sobre la que se coloca el paciente en decúbito supino. En la parte inferior de esta mesa de exploración se sitúa la fuente radioactiva o de emisión, debidamente blindada y colimada. El colimador restringe las radiaciones electromagnéticas emitidas por cualquiera de las dos fuentes a una determinada área del esqueleto. Los de última generación constan de múltiples emisores. La fuente emisora de radiación se ubica

sobre un sistema de desplazamiento mecánico que permite su movimiento longitudinal y transversal. Esta fuente emite con una velocidad constante un sesgo de fotones que atraviesa la zona del organismo a explorar. El sistema de desplazamiento está también asociado a un brazo o arco donde se sitúa el sistema de detección de las radiaciones (también llamado de recepción o fotomultiplicación) con un número variable de elementos en función de la generación del equipo. Al sistema de detección llegan los haces de fotones que no han sido absorbidos ni dispersados.<sup>17</sup>



**Figura N° 2** Componentes de una unidad de estudio de densitometría.<sup>17</sup>

Los densitómetros óseos, además de medir la densidad mineral ósea de un determinado individuo, permite la comparación de ésta con valores de referencia poblacionales (puntuaciones o escalas T y Z). La escala T es la comparación entre la densidad mineral ósea individual y la densidad mineral ósea de adultos jóvenes (20-35 años) y sanos del mismo sexo. Esta puntuación se expresa en forma de porcentaje y de número de desviaciones estándar en que este valor se separa de la media de la densidad mineral ósea de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la densidad mineral ósea del paciente menos el valor medio de la densidad mineral ósea en los adultos jóvenes dividido por la desviación estándar de la densidad mineral ósea de los adultos jóvenes del mismo sexo. La escala Z es la comparación entre la densidad mineral ósea individual y la densidad mineral ósea de individuos de la misma edad y sexo. Esta puntuación se expresa en forma de



porcentaje y de número de desviaciones estándar en que este valor se separa de la media de la densidad mineral ósea de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la densidad mineral ósea del paciente menos el valor medio de la densidad mineral ósea de individuos de la misma edad y sexo dividido por la desviación estándar de la población sana de la misma edad y sexo.<sup>17</sup>

### **5.3. Plomo**

El plomo es un metal pesado, de color blanco azulado brillante. Entre sus características tenemos que es altamente maleable, dúctil, mal conductor de la electricidad y muy resistente a la corrosión. Este metal se encuentra de forma natural en la corteza terrestre, principalmente como sulfuro de plomo (galena). Además, este metal pertenece al cuarto grupo del sistema periódico de los elementos con el símbolo plomo, presenta un peso atómico de 207.20 g/mol.<sup>18</sup>

#### **5.3.1. Fuentes de exposición**

El plomo es el elemento tóxico más importante en el medio ambiente. Debido a sus importantes propiedades fisicoquímicas, su uso puede remontarse a tiempos históricos. A nivel mundial, es una sustancia química ampliamente distribuida y peligrosa. Las fuentes de exposición al plomo varían entre y dentro de los países dependiendo de los usos históricos y actuales. La siguiente sección presenta varias fuentes que se han descrito en la literatura científica reciente.<sup>19</sup>

##### **5.3.1.1. Gasolina con plomo**

El tetraetilo de plomo (TEP) se añadió por primera vez a la gasolina en 1923, para mejorar el rendimiento de los motores de los vehículos. Poco después de que comenzara la producción apareció un brote de enfermedad neuropsiquiátrica aguda entre los trabajadores, el 80% de los cuales desarrolló convulsiones y cinco murieron. Debido a esto, se estableció una moratoria sobre la producción de tetraetilo de plomo, pero se levantó en 1926. Entre 1926 y 1965, el consenso prevaleciente fue que la toxicidad del plomo solo se producía a

niveles altos de exposición y que el plomo en la atmósfera era inofensivo. En la década de 1970, casi toda la gasolina producida en todo el mundo contenía plomo. Solo en los Estados Unidos, el consumo anual de gasolina incluyó casi 200 000 toneladas de plomo. Es por ello que hasta esta década el uso de la gasolina con plomo representó el 80-90% de la contaminación por plomo en el aire en las grandes ciudades alrededor del mundo.<sup>20</sup>

La adición del plomo en los combustibles se prohibió en el año 2000. Los países que eliminaron gradualmente la gasolina informaron sobre la disminución proporcional de las concentraciones de plomo en el aire y en la sangre humana.<sup>21</sup>

#### **5.3.1.2. Pinturas con plomo**

La pintura con plomo es una fuente primaria de exposición al plomo y la mayor fuente de toxicidad por plomo en los niños. El Departamento de Vivienda y Desarrollo Urbano de los Estados Unidos, actualmente estima que 38 millones de hogares en este país contienen pintura con plomo. A medida que la pintura de plomo se deteriora y el plomo se sedimenta, contamina el polvo y el suelo. La exposición al suelo que contiene plomo en partículas ha demostrado ser significativamente peligrosa para los niños, quienes se exponen más comúnmente por la ingestión de polvo o tierra. La exposición al plomo también puede ocurrir durante la remodelación de una casa construida antes de 1978, cuando las pinturas basadas en plomo todavía estaban en el comercio. En un estudio poblacional, los niños que vivían en un hogar que había sufrido algún tipo de renovación, reparación o remodelación en el año anterior tenían 1.3 veces más riesgo de tener un nivel elevado de plomo en la sangre que los niños no expuestos a tales actividades.<sup>22</sup>

#### **5.3.1.3. Alimentos y agua con plomo**

El agua potable no representa una fuente importante de exposición al plomo. Los niveles admisibles de plomo solo pueden excederse cuando la red de

agua contiene uniones y tuberías hechas de acero con suplemento de plomo o los habitantes usan agua de pozo doméstica.<sup>23</sup> Además, no se cree que el plomo contenido en los alimentos sea un riesgo significativo para la salud humana. Numerosos estudios experimentales realizados en los años ochenta y noventa confirmaron que la acumulación de plomo en vegetales y frutas no excedía los niveles tolerables. Sin embargo, los alimentos guardados en recipientes pintados con pinturas a base de plomo o esmaltes cerámicos pueden contaminarse con una cantidad significativa de plomo. Las latas con puntos de soldadura a base de plomo continúan siendo usadas por industrias de envasado de alimentos de varios países.<sup>24</sup>

#### **5.3.1.4. Fundiciones**

Las fundiciones de metales son otra fuente potencial de contaminación del aire y del suelo, pudiendo contribuir a la intoxicación por plomo. Por ejemplo, en la planta de fundición de metales “Met-Mex Peñoles”, la más grande de América Latina y la cuarta más grande del mundo, que se encuentra en Torreón-México. El nivel de plomo en sangre promedio de los niños que viven allí fue de 6.0 mg/dL y el 20% tuvo un nivel de plomo en sangre de 10 mg/dL en el 2001, siendo estas concentraciones muy peligrosas para su salud. Además, los niveles de plomo en sangre y los niveles de plomo en el suelo aumentaron a medida que disminuyó la distancia desde sus hogares a la fundición.<sup>25</sup>

#### **5.3.1.5. Reciclaje de baterías**

Las baterías de plomo se reciclan mediante operaciones de fundición doméstica o pequeños talleres de reparación de baterías. Estos pueden ser peligrosos para las familias de los trabajadores y los vecinos, debido a que las áreas de trabajo rara vez cuentan con la ventilación adecuada o el control de la exposición del trabajador. Estas operaciones crean emisiones de plomo al aire, que luego sedimenta y contamina el suelo, el agua y los alimentos cercanos y pueden dar lugar a niveles elevados de exposición al plomo para las familias. Es por ello, que continúan los informes de fundiciones domésticas como causa de

envenenamiento por plomo en todo el mundo. Estas fundiciones generalmente no están reguladas y la magnitud del problema no está documentado.<sup>26</sup>

#### **5.3.1.6. Remedios tradicionales**

La medicina complementaria o alternativa se ha generalizado en los países occidentales. Debido a que los remedios son "naturales", se cree que están libres de efectos tóxicos y riesgos para la salud. Sin embargo, los remedios étnicos pueden contener plomo, otros metales y sustancias tóxicas. Por ejemplo, ciertas ramas de los medicamentos ayurvédicos contienen metales pesados, porque se cree que los metales tienen beneficios terapéuticos para dolencias particulares. Varios casos de envenenamiento por plomo derivados de la ingestión de medicamentos que contienen plomo han sido reportados al Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos por décadas.<sup>27</sup>

#### **5.3.1.7. Dispositivos electrónicos**

La mayoría de los dispositivos electrónicos contienen plomo y pueden representar otra fuente de plomo cuando se descartan. Los artículos electrónicos eliminados en los rellenos sanitarios pueden lixiviar plomo en niveles que exceden el umbral de desechos peligrosos. En Estados Unidos más de 2 millones de toneladas de residuos electrónicos se vierten en sus vertederos cada año. Asimismo; solo alrededor del 10% de todos los productos electrónicos obsoletos se reciclan, el resto se almacena en algún lugar, se pasa a los segundos usuarios o simplemente se tira a la basura. Gran parte de este equipo obsoleto termina como un residuo tóxico con componentes peligrosos expuestos, quemados o degradados en vertederos. Los subproductos de residuos producidos durante el reciclaje informal están muy contaminados con plomo.<sup>28</sup>

#### **5.3.2. Lineamientos de exposición**

Durante muchos años, la principal fuente de exposición al plomo ha sido la contaminación del aire atmosférico. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, a partir de 1987, el contenido promedio anual admisible de plomo en el aire

debe estar entre el rango de 0.5-1.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Sin embargo, en muchas regiones expuestas a la contaminación con plomo de origen industrial, los niveles en la atmósfera siguen siendo un problema.<sup>21</sup>

Si bien la exposición al plomo en los países desarrollados y los casos de toxicidad aguda están disminuyendo, esta situación se revierte en los países en vías de desarrollo. Se han introducido recomendaciones específicas para las concentraciones máximas admisibles en caso de exposición ocupacional al plomo; en Alemania, el valor de la concentración máxima de plomo en el lugar de trabajo es de 0.15  $\text{mg}/\text{m}^3$  y en Estados Unidos es de 0.05  $\text{mg}/\text{m}^3$ .<sup>21</sup>

La OMS recomendó concentraciones de plomo en sangre inferiores a 60  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (1971), y fue continuamente reduciéndose a 40  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (1975), 30  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (1978), 25  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (1985), 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (1991) y finalmente en 5  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (2012) como tolerables.<sup>29</sup>

### **5.3.3. Toxicocinética**

#### **5.3.3.1. Absorción**

La exposición al plomo ocurre principalmente a través del tracto respiratorio y gastrointestinal (GI). Aproximadamente el 30-40% del plomo inhalado se absorbe en el torrente sanguíneo. La absorción gastrointestinal varía según el estado nutricional y la edad. Se cree que el hierro afecta la captación de plomo en el intestino, mientras que la deficiencia de hierro se asocia con un aumento de las concentraciones sanguíneas de plomo. Los estudios de suplementos de calcio demuestran que el aumento del calcio en la dieta en animales, bebés y niños produce una disminución constante de la absorción de plomo. El aumento en la ingesta de magnesio, fosfato, alcohol y grasas en la dieta también ha demostrado que disminuye la absorción gastrointestinal del plomo. La absorción GI del plomo es mayor en la infancia; los bebés pueden absorber hasta 50% del plomo ingerido por medio de alimentos, agua, polvo

contaminado o tierra, mientras que los adultos absorben solo 10-15%. El plomo inorgánico (comida, agua, pintura, juguetes, productos de vinilo) se absorbe mínimamente a través de la piel, pero TEP, se absorbe bien a través de la piel.<sup>30</sup>

### **5.3.3.2. Distribución**

Una vez absorbido, el 99% del plomo circulante se une a los eritrocitos durante aproximadamente 30-35 días (solo 1% del plomo absorbido se encuentra en plasma y suero) y se dispersa en los tejidos blandos (hígado, corteza renal, aorta, cerebro, pulmones, bazo, dientes y huesos) durante las siguientes 4-6 semanas. Debido a su corta vida media en el torrente sanguíneo (35 días), los niveles de plomo en sangre no se pueden usar para diagnosticar o descartar la evidencia de exposición que ocurrió más de seis semanas antes de la prueba.<sup>31</sup>

### **5.3.3.3. Almacenamiento**

En los adultos, aproximadamente 80-95% del plomo retenido se almacena en el hueso, mientras que en los niños es aproximadamente el 70%. El plomo se almacena en el hueso por períodos prolongados, con estimaciones de vida media de 20-30 años. Incluso con el recambio óseo que ocurre en la infancia y la adolescencia, hay evidencia donde se sugiere que, en la séptima década de la vida, más de un tercio de la masa ósea contiene plomo adquirido en la infancia y la adolescencia. Debido a la rotación y liberación lenta del plomo en el hueso, su concentración parece aumentar significativamente con la edad.<sup>32</sup>

El almacenamiento del plomo en diferentes compartimentos del hueso es un proceso dependiente de la edad. Durante la infancia y la niñez, el plomo se deposita en el hueso trabecular porque es el sitio más activo de remodelación; mientras que en adultos el plomo se deposita tanto en el hueso trabecular como en el cortical. Aunque en la edad adulta la mayor parte de la carga se almacena en hueso cortical y dientes, lo que se almacena en el hueso trabecular es parcialmente lábil y se libera al torrente sanguíneo y tejidos blandos tanto por

difusión como por resorción. El plomo óseo puede contribuir a niveles elevados de plomo en la sangre mucho después de que la exposición no se encuentre presente. El plomo óseo también se transfiere fácilmente al esqueleto del feto en el embarazo.<sup>32</sup>

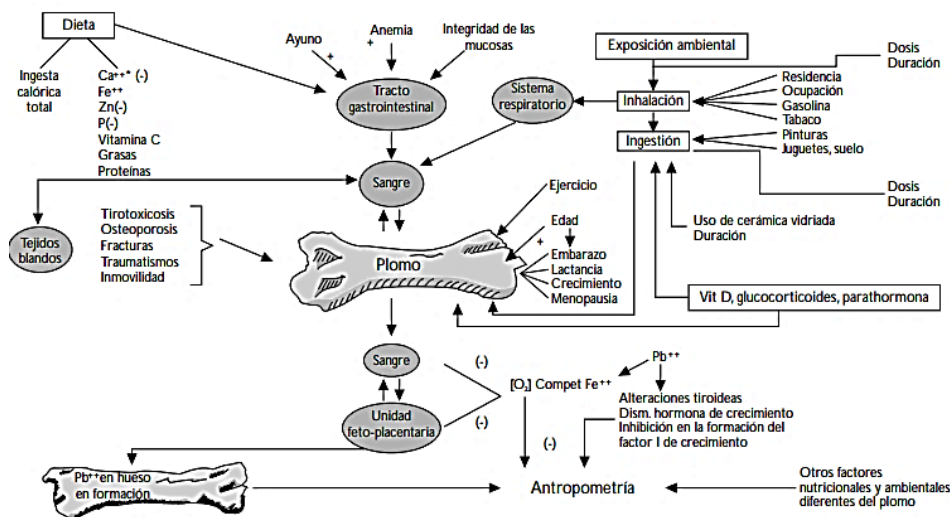


Figura N° 3 Modelo biológico del plomo en el hueso.<sup>33</sup>

### 5.3.3.4. Metabolismo y excreción

El plomo inorgánico no se metaboliza y se excreta sin cambios, principalmente en la orina. Los mecanismos para la excreción fecal de plomo aún no se han esclarecido. Otras vías de excreción pueden incluir secreción en la bilis, el fluido gástrico y la saliva, lo que representa aproximadamente un tercio de la excreción total de plomo absorbido. El plomo orgánico (tetra etilo de plomo) sufre desalquilación oxidativa. El plomo también puede excretarse a través de las uñas y el sudor.<sup>34</sup>

### 5.3.4. Toxicidad

El plomo no tiene función biológica conocida y es un contaminante ambiental ubicuo. El envenenamiento por este metal es considerado como una de las afecciones prevenibles más importantes de origen ambiental. El amplio rango de efectos tóxicos, la prevalencia en el medio ambiente y el gran número de seres

humanos afectados hace de la exposición al plomo un problema de salud de magnitud mundial.<sup>35</sup>

#### **5.3.4.1. Efectos sobre los huesos**

El sitio principal de almacenamiento de plomo en el cuerpo humano son los huesos. Hay dos compartimentos en los huesos donde se cree que se almacena plomo. La zona intercambiable presente en la superficie del hueso y la zona no intercambiable ubicado más profundamente en el hueso cortical. El plomo puede entrar fácilmente en el plasma desde la zona intercambiable; asimismo, puede abandonar la zona no intercambiable y moverse a la superficie solo cuando el hueso se reabsorbe activamente. Los huesos contribuyen con alrededor del 40-70% del plomo liberado en la sangre en los adultos. En los adultos, el almacenamiento del plomo es mayor en comparación con los niños, lo que resulta en una mayor concentración de plomo en los tejidos blandos en los niños. El almacenamiento y la movilización del plomo en los huesos depende de varios factores, como la dosis, la tasa de exposición al plomo, la edad, el embarazo, la gestación y la raza.<sup>34</sup>

La intoxicación por plomo produce una variedad de efectos en los sistemas esqueléticos humanos y animales. Estos efectos incluyen la perturbación del desarrollo óseo, la formación de hueso y la resorción ósea. El esqueleto en desarrollo parece ser más sensible al plomo que el esqueleto del adulto. El plomo atraviesa fácilmente la placenta y se asocia con malformaciones esqueléticas en animales de experimentación. La mayoría de las anomalías consisten en la fusión de dos o más vértebras en la parte anterior del esqueleto axial. Con la deficiencia de calcio en la dieta, estos efectos se agravan y hay una osificación retardada en los fetos expuestos al plomo. El envenenamiento con plomo humano congénito se asocia con una toxicidad esquelética evidenciada por una bóveda craneal densa y retraso en el desarrollo dental esquelético y deciduo en el momento del nacimiento. Cuando estos niños fueron examinados 7 meses después de la terapia de quelación, las radiografías revelaron una



maduración normal, aunque la erupción dental no ocurrió hasta los 15 meses de edad.<sup>36</sup>

El crecimiento posnatal de los niños también parece ser sensible a la intoxicación crónica de bajo nivel de plomo. Se ha observado una relación inversa entre los niveles de plomo en la sangre y la altura y la circunferencia del pecho en niños menores de 7 años. Además, estudios recientes han encontrado niveles plasmáticos reducidos de osteocalcina, una proteína de matriz ósea que es sintetizada por los osteoblastos, en niños intoxicados con plomo. La osteocalcina sérica es un marcador de la actividad de los osteoblastos, aunque no está claro si los niveles reducidos de osteocalcina son una causa o un efecto de la formación de hueso deteriorada. Sin embargo, estos estudios importantes demuestran un deterioro del crecimiento esquelético postnatal, con un nivel de plomo en sangre inferior a 10 µg/dL. El mecanismo subyacente y la importancia clínica aún no se han establecido.<sup>37</sup>

#### **5.3.4.2. Efectos sobre el sistema nervioso central**

Comparado con otros sistemas de órganos, el sistema nervioso parece ser el objetivo más sensible y principal para la toxicidad inducida por plomo. Tanto el sistema nervioso central como el sistema nervioso periférico se ven afectados por la exposición al plomo. Los efectos en el sistema nervioso periférico son más pronunciados en los adultos, mientras que el sistema nervioso central se ve afectado de manera más prominente en los niños. La encefalopatía (una degeneración progresiva de ciertas partes del cerebro) es una consecuencia directa de la exposición al plomo y los principales síntomas incluyen apatía, irritabilidad, falta de capacidad de concentración, dolor de cabeza, temblor muscular, pérdida de memoria y alucinaciones. Las manifestaciones más graves ocurren a exposiciones muy altas e incluyen delirio, falta de coordinación, convulsiones, parálisis, coma y ataxia. Los fetos y los niños pequeños son especialmente vulnerables a los efectos neurológicos del plomo a medida que el sistema nervioso en desarrollo absorbe una mayor cantidad de plomo.<sup>38</sup>

Los niños pueden parecer descuidados, hiperactivos e irritables incluso con poca exposición al plomo. Los niños con mayores niveles de plomo pueden verse afectados con retraso en el crecimiento, disminución de la inteligencia, memoria a corto plazo y pérdida de la audición. En niveles más altos, el plomo puede causar daño cerebral permanente e incluso la muerte. Hay evidencia que sugiere que la exposición al plomo a bajos niveles, afecta significativamente el coeficiente de inteligencia junto con el comportamiento, la capacidad de concentración y la atención del niño.<sup>39</sup>

#### **5.3.4.3. Efectos sobre el sistema hematopoyético**

El plomo afecta directamente al sistema hematopoyético al restringir la síntesis de hemoglobina mediante la inhibición de varias enzimas clave implicadas en la vía de síntesis del grupo hemo. También reduce la vida útil de los eritrocitos circulantes al aumentar la fragilidad de las membranas celulares. La secuela combinada de estos dos procesos conduce a la anemia.<sup>40</sup>

#### **5.3.4.4. Efectos renales**

La disfunción renal ocurre principalmente en niveles altos de exposición al plomo ( $> 60 \mu\text{g/dL}$ ) pero también se ha informado de daños a niveles más bajos ( $\sim 10 \mu\text{g/dL}$ ). La anormalidad funcional renal puede ser de dos tipos: nefropatía aguda y nefropatía crónica. La nefropatía aguda se caracteriza funcionalmente por un mecanismo de transporte tubular alterado y morfológicamente por la aparición de cambios degenerativos en el epitelio tubular. No causa la aparición de proteínas en la orina, pero puede dar lugar a una excreción anormal de glucosa, fosfatos y aminoácidos. La nefropatía crónica, es mucho más grave y puede llevar a cambios funcionales y morfológicos irreversibles. Se caracteriza por cambios glomerulares y tubulointersticiales, lo que produce insuficiencia renal, hipertensión e hiperuricemia.<sup>41</sup>

#### **5.3.4.5. Efectos cardiovasculares**

Tanto el envenenamiento crónico como agudo por plomo, causa daño cardíaco y vascular con consecuencias potencialmente letales, tales como la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares. Un bajo nivel de exposición al plomo puede contribuir a la hipertensión tanto en animales como en humanos. Otros trastornos importantes incluyen la enfermedad coronaria isquémica, los accidentes cerebrovasculares y la enfermedad vascular periférica.<sup>42</sup>

#### **5.3.4.6. Efectos sobre el sistema reproductivo**

El plomo causa una serie de efectos adversos en el sistema reproductivo tanto en hombres como en mujeres. Los efectos comunes que se observan en los hombres incluyen: disminución de la libido, espermatogénesis anormal (disminución de la motilidad y el número), daño cromosómico, infertilidad, función anormal de la próstata y cambios en la testosterona sérica. Por otro lado, las mujeres, son más susceptibles a la infertilidad, el aborto espontáneo, la rotura prematura de la membrana, la preeclampsia, la hipertensión del embarazo y el parto prematuro. Además, el período de gestación, también se ha informado sobre la influencia directa del plomo en las etapas de desarrollo del feto.<sup>43</sup>

#### **5.3.5. Medición del plomo en el organismo**

El método típico para determinar la exposición al plomo es medir los niveles de plomo en sangre. Aunque, se sabe que la vida media del plomo en la sangre es corta (35 días). Sin embargo, para los niños menores de 2 años de edad, es posible que el plomo en la sangre sea tan válido como cualquier otro indicador de la exposición acumulativa al plomo; debido a que, la vida media del plomo en la sangre de los niños pequeños puede variar de 20 a 38 meses para la exposición prolongada y de 8 a 11 meses para una exposición breve.<sup>44</sup>

La fluorescencia de rayos X es un método de medición del contenido de plomo en los huesos que se ha revelado como una herramienta prometedora para

proporcionar una estimación integrada de la acumulación de plomo de bajo nivel en estudios epidemiológicos. El método es rápido, no invasivo y utiliza niveles de exposición a la radiación que implican un riesgo mínimo. Para los adultos, se ha demostrado que el plomo óseo medido de manera no invasiva, mediante la fluorescencia de rayos X, refleja la exposición acumulativa al plomo a largo plazo; este también podría ser el caso de los niños mayores, pero no se ha demostrado explícitamente.<sup>45</sup>

### **5.3.6. Tratamiento por intoxicación al plomo**

En el tratamiento de la intoxicación por plomo, la primera acción es suspender la exposición al mismo. Seguidamente, se busca propiciar la eliminación del plomo presente en el organismo. Esta eliminación se realiza mediante una terapia de quelación. Existen distintos agentes quelantes y se prescriben de acuerdo con las concentraciones de plomo en la sangre entre ellos tenemos: El succimero que es un agente quelante oral soluble en agua, apropiado para tratar concentraciones de plomo en sangre superiores a 45 µg/dL. La D-penicilamina es un agente quelante oral de segunda línea, para su uso en el envenenamiento por plomo. El etilendiamino tetra-acetato disódico y cálcico (CaNa<sub>2</sub> EDTA) es un agente quelante parenteral, nunca debe usarse como el único agente en pacientes que manifiestan encefalopatía por plomo, porque no cruza la barrera hematoencefálica y puede conducir potencialmente a la exacerbación de la encefalopatía por plomo; el dimercaprol, que cruza la barrera hematoencefálica, se debe administrar primero.<sup>46</sup>

## **6. Hipótesis y variables de la investigación**

### **6.1. Hipótesis**

Dado que existen antecedentes de la acumulación del plomo en el hueso y que puede afectar la densidad mineral ósea, es probable la exposición de los *Oryctolagus cuniculus* a diferentes concentraciones de plomo pueda mostrar una alteración en la densidad mineral ósea en comparación al grupo control.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **1. Nivel, Tipo y diseño de la investigación**

##### **1.1. Nivel de la investigación**

Exploratorio

##### **1.2. Tipo de la investigación**

Experimental

##### **1.3. Diseño de la investigación**

Longitudinal

#### **2. Diseño muestral**

##### **2.1. Unidad de estudio**

El presente estudio se desarrollará utilizando animales de experimentación, de la especie *Oryctolagus cuniculus*.

###### **2.1.1. Criterio de inclusión**

- Animales machos
- Animales de edades en un rango de 6 meses a 1 año.

###### **2.1.2. Criterio de exclusión**

- Animales que, en el desarrollo del estudio, esten con tratamiento de alguna enfermedad
- Animales con algún problema patológico ajeno al estudio.

### 3. Población y muestra

#### 3.1. Población

La población de estudio comprende cuatro grupos de tres animales de experimentación cada uno (12 conejos).

#### 3.2. Muestra

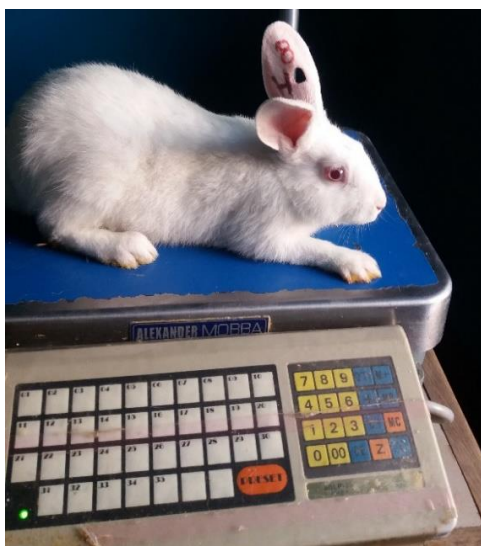
En el presente estudio, la muestra corresponde a la población en estudio.

### 4. Materiales e Instrumentos

#### 4.1. Material Biológico

##### 4.1.1. Animales de experimentación

La experimentación fue llevada a cabo utilizando 15 conejos (*Oryctolagus cuniculus*), machos. Éstos animales fueron adquiridos de una tienda que comercializa animales. Los animales fueron establecidos en un ambiente cerrado a temperatura ambiente ( $\sim 20^{\circ}\text{C}$ ), alimentándolos tres veces al día con zanahoria y “concentrado de conejina”.



**Figura N° 4** *Oryctolagus cuniculus*, utilizado en el presente estudio  
Fuente: Elaboración propia

#### **4.2. Material de laboratorio**

- Vasos de precipitado
- Fiola de 50mL
- Bagueta de vidrio
- Espátula
- Embudo de vidrio
- Frascos de color ámbar
- Jeringa de tuberculina
- Jeringa de 10mL
- Jaula de animales
- Algodón
- Guantes
- Barbijos
- Regla

#### **4.3. Reactivos**

- Acetato de plomo
- Midazolam 5mg/5mL inyectable
- Agua destilada

#### **4.4. Equipos**

- Balanza analítica
- Densitómetro óseo
- Impresora

### **5. Verificación del instrumento**

Se verificó el instrumento de medición (Densitómetro óseo de rayos X), para lo cual se solicitó la opinión del médico radiólogo Daniel Vera Málaga.

## **6. Aplicación de la prueba piloto**

A un grupo de *Oryctolagus cuniculus* (conejos) se evaluó la densidad mineral ósea, para determinar las condiciones experimentales, tal como la sedación de los animales de experimentación y asegurar la confiabilidad del densitómetro óseo de rayos X.

## **7. Recolección de los datos**

Los 12 conejos fueron divididos de forma aleatoria en cuatro grupos. Según se detalla a continuación:

- Grupo A, fue el grupo control (no se le administró ninguna dosis de plomo).
- Grupo B, se le administró plomo a una dosis de 25 mg/kg.
- Grupo C, se le administró plomo a una dosis de 50 mg/kg.
- Grupo D, se le administró plomo a una dosis de 100 mg/kg.

La forma de administración fue por medio de una sonda orogástrica en un periodo de 30 días y 60 días. Además, los animales de experimentación estuvieron ubicados en un lugar de condiciones ambientales normales y se les alimentó con una misma dieta a todos.

Los animales de experimentación fueron pesados en el proceso de experimentación, una vez a la semana, a fin de reajustar la dosis de Plomo que se administró. Luego de los 30 días y 60 días, se realizó la medición de la densidad mineral ósea, utilizando midazolam vía IM a una dosis de 1mg/Kg de peso del animal de experimentación con el objetivo de sedar al animal de experimentación y facilitar la medición de la densidad mineral ósea.

### **7.1. Administración de Plomo a los animales de experimentación**

Se preparó soluciones de acetato de plomo con agua destilada a concentraciones de (100; 150 y 200) mg/mL de acetato de plomo; los mismo que



fueron utilizados para los grupos de animales a los que se administró 25; 50 y 100 mg Pb/Kg de peso del animal de experimentación. Los cálculos para la preparación y administración de las soluciones de acetato de plomo se realizaron utilizando las siguientes ecuaciones:

Considerando el Peso Molecular del acetato de plomo trihidratado ( $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ), 379.34g/mol y el peso molecular del Plomo (Pb), 207.2g/mol; se determinó la cantidad de plomo necesario para administrar la dosis a experimentar (25; 50 y 100mg/Kg). Posteriormente, se determinó la cantidad de sal de acetato de plomo que contiene el plomo determinado anteriormente y finalmente el volumen de la solución preparada de acetato de plomo.

Preparación de soluciones de acetato de plomo

$$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \text{ (g)} = \frac{[\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2] \times \text{Vol.}_{\text{sol.}}}{1000} \quad \dots \text{Ecuación 1}$$

Cantidad de Pb necesario para administrar la dosis, según peso del animal de experimentación:

$$\text{Pb (mg)} = \text{Peso}_{\text{conejo}} \times \text{Dosis}_{\text{Pb}} \quad \dots \text{Ecuación 2}$$

Cantidad de Acetato de plomo a administrar

$$\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \text{ (mg)} = \text{Pb(mg)} \times \frac{\text{PM}_{\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2}}{\text{PM}_{\text{Pb}}} \quad \text{Ecuación 3}$$

Volumen de solución de acetato de plomo a administrar a los animales de experimentación.

$$\text{Vol.}_{\text{acetato de plomo}} \text{ (mL)} = \frac{\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \text{ (mg)}}{[\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2]} \quad \dots \text{Ecuación 4}$$

Donde:

- $[Pb(CH_3COO)_2]$ , es la concentración de la solución preparada de acetato de plomo (100, 150 y 200mg/mL)
- $Vol_{sol}$ , Es el volumen de solución de acetato de plomo preparado
- $Dosis_{Pb}$  corresponde a la dosis del metal a experimentar (25, 50 y 100mg/Kg)
- Peso del conejo en Kg
- $PM_{Pb(CH_3COO)_2}$ , es el peso molecular del acetato de plomo
- $PM_{Pb}$ , es el peso molecular del plomo

## 7.2. Determinación de la densidad mineral ósea

La Densidad Mineral Ósea de los animales de experimentación se determinó utilizando el densitómetro óseo de columna HOLOGIC EXPLORER (**Figura N° 5**)



**Figura N° 5** Densitómetro óseo HOLOGIC EXPLORER  
Fuente: Elaboración propia

### 7.2.1. Procedimiento

Una vez encendido el densitómetro, se realiza el control de calidad del equipo. Posteriormente, se procede a pesar al animal de experimentación a fin de administrar midazolam vía intramuscular, a una dosis de 1mg/Kg de peso del animal de experimentación; el mismo que se detalla a continuación: Sujetar al

animal de experimentación localizando los músculos gruesos de la pierna. Introducir el bisel hacia arriba, puede ser en la región externa de la pierna (evitando la punción en la región media, para no lesionar la arteria femoral o el tejido nervioso adyacente).

El tiempo de espera del efecto del sedante fue de 6 a 12 minutos, posterior a este tiempo se colocó al animal de experimentación en posición de cubito-ventral sobre la camilla del densitómetro (**Figura N° 6**). Con la ayuda del láser del equipo, se centró al animal en la camilla.



**Figura N° 6** Animal d experimentación en el densitómetro óseo HOLOGIC EXPLORER

Fuente: Elaboración propia

Los puntos de reparo para el inicio del estudio son de la articulación lumbosacra hasta el cráneo del animal de experimentación. Utilizando el software del equipo, se seleccionó los parámetros para columna lumbar, y se inicia el estudio que dura alrededor de 2 minutos.

### **7.2.2. Análisis post-proceso de densitometría**

Ingresando a la aplicación de análisis de datos, se selecciona la zona de análisis (columna lumbar, L4, L3, L2 y L1), se ubicó los cortes a nivel de disco de la vértebra y finalmente se obtuvo la Densidad Mineral Ósea de cada vértebra lumbar.

Posteriormente, para realizar la comparación de la densidad mineral ósea de dos determinaciones, se ingresa a “exploraciones” y se busca el resultado de la densitometría anterior; en la ventana selección de tipo de informe y número de copias para imprimir, seleccionar archivo y velocidad de cambio y se acepta la siguiente ventana.

### **7.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos, validez y confiabilidad**

La recolección de datos, en el presente estudio, se realizó utilizando el densitómetro de columna HOLOGIC EXPLORER

Los datos obtenidos de densidad mineral ósea, fueron sometidos a la evaluación del médico radiólogo Daniel Vera Málaga, lo que permitió deducir la confiabilidad de los resultados.

## **8. Técnicas de procesamiento de la información**

Todos los datos obtenidos de la medición de la densidad mineral ósea de los animales de experimentación utilizados en el presente estudio fueron llevados a una matriz de datos haciendo uso el software Microsoft Office Excel 2016

### **8.1. Técnicas estadísticas utilizadas en el análisis de la información**

En el presente estudio se consideró la estadística descriptiva e inferencial.

La estadística descriptiva se desarrolló utilizando el software Microsoft Office Excel 2016, con el que se determinó la media aritmética, desviación estándar y coeficiente de variación porcentual (CV%). Para determinar el CV%, se utilizó la siguiente ecuación:

$$CV\% = \frac{\text{Desviación estandar}}{\text{Promedio}} \times 100\%$$

En cuanto a la estadística inferencial, por medio del cual se comparó los diferentes grupos de datos del presente estudio, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA), posteriormente la prueba de LSD (mínima diferencia significativa), los mismos que fueron realizados empleando el software estadístico SigmaPlot 12.0

## **9. Aspectos éticos contemplados**

El desarrollo del presente estudio se siguió considerando la *Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio: Conejo*.<sup>47</sup>

## CAPÍTULO III

### 1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 1.1. Prueba piloto de determinación de densidad mineral ósea de conejo

##### 1.1.1. Aspectos generales de los animales de experimentación

La **Tabla N° 2** muestra las características generales de los animales de experimentación utilizados para la prueba piloto; tal como se indica en el apartado de diseño metodológico, la prueba piloto sirvió para determinar las condiciones de experimentales; es así que con este grupo se determinó: la forma de administrar el plomo, la dosis necesaria de midazolam (1mg/Kg de peso), el tiempo de espera para observar el efecto del sedante (6 a 12 minutos) y la forma de determinación de la densidad mineral ósea.

*Tabla N° 2 Aspectos generales de los animales de experimentación del grupo piloto*

Animal de experimentación	“Conejo”
Nombre científico	<i>Oryctolagus cuniculus</i>
Género	Machos
Rango de peso	0.9 – 2.0 Kg
Rango de talla	30 – 42 cm
Cantidad	3

Fuente: Elaboración propia

##### 1.1.2. Densidad mineral ósea de los animales de experimentación

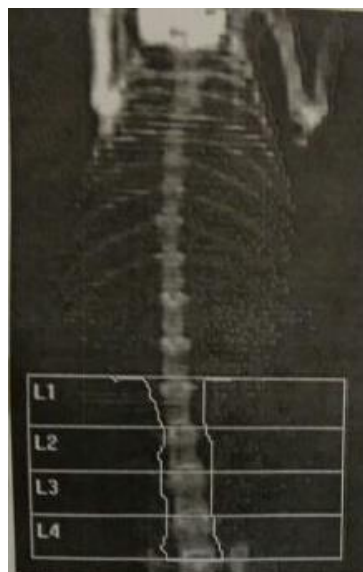
Se determinó la Densidad Mineral Ósea del grupo de animales que se

utilizó para la prueba piloto. Con éste grupo se pudo establecer la forma de trabajar con los animales de experimentación; así mismo, se estableció el procedimiento de determinación de la densidad mineral ósea de los conejos.

La **Figura N° 7** muestra la placa radiográfica del animal de experimentación utilizado en el presente estudio, el mismo que fue utilizado para observar e identificar los huesos del animal y proceder a realizar la densitometría ósea.



**Figura N° 7** Placa radiográfica de *Oryctolagus cuniculus*.  
Fuente: Elaboración propia.



**Figura N° 8** Análisis de densitometría ósea de *Oryctolagus cuniculus*, prueba piloto  
Fuente: Elaboración propia.

Tal como se indica en el apartado de diseño metodológico, la zona de análisis para la densitometría fue la columna lumbar L4, L3, L2 y L1, como se observa en la **Figura N° 8**

Por otro lado, se determinó la densidad minera ósea de *Oryctolagus cuniculus* del grupo piloto, con el que se estableció el procedimiento de la determinación de la densidad mineral ósea (ver diseño metodológico) y se observa los resultados en la **Tabla N° 3**; se observa que como promedio de densidad mineral ósea de los tres animales de experimentación (I, II y III) es 0.180 g/cm<sup>2</sup>.

**Tabla N° 3** Resultados de la Densitometría Ósea del grupo piloto de *Oryctolagus cuniculus*

	<b>Densidad Mineral Ósea (g/cm<sup>2</sup>)</b>		
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
L1	0.156	0.201	0.13
L2	0.189	0.123	0.197
L3	0.214	0.156	0.175
L4	0.252	0.198	0.167
<b>Total</b>	0.202	0.170	0.168
<b>Promedio</b>	0.180		
<b>D.S.</b>	0.0191		
<b>C.V.%</b>	10.59%		

Fuente: Elaboración propia.

## **1.2. Efecto del Plomo sobre la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus***

### **1.2.1. Aspectos generales de *Oryctolagus cuniculus***

Los grupos de animales de experimentación utilizados en el presente estudio fueron un total de 12, los mismos que estuvieron divididos en grupos de 3; de los cuales, el grupo A corresponde al control (no se le administró plomo), al resto de los grupos se administró plomo en diferentes dosis (ver diseño metodológico).



La **Tabla N° 4** muestra las características generales de los animales empleados en el estudio, cabe mencionar que tanto el rango de peso como el rango de talla, corresponden desde que inició el estudio, hasta el término del mismo; es decir, son datos considerando el desarrollo de los animales de experimentación.

**Tabla N° 4 Aspectos generales de los animales de experimentación**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Grupo D	
Animal de experimentación		"Conejo"			
Nombre científico		<i>Oryctolagus cuniculus</i>			
Género		Machos			
Rango de peso (Kg)		0.9 – 2.8			
Rango de talla (cm)		30 – 58			
Cantidad	3	3	3	3	

Fuente: Elaboración propia

### 1.2.2. Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus*

La administración de plomo se realizó conforme a lo detallado en el apartado del diseño metodológico.

**Tabla N° 5 Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus***

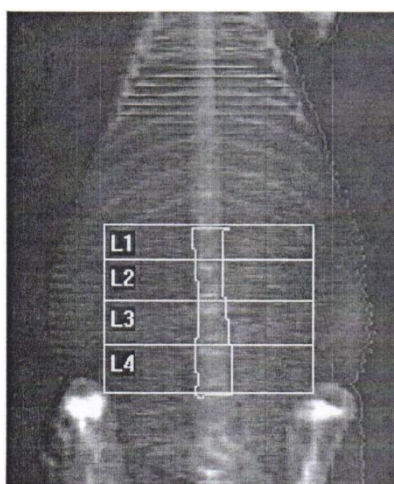
N°	Dosis de Pb (mg/Kg)	Peso de Conejo (Kg)	Cantidad de Pb requerido (mg)	Cantidad de Acetato de plomo (mg)	Volumen de solución (mL)
<b>GRUPO A</b>					
1	0	0.60	0	0	0
2	0	1.00	0	0	0
3	0	1.20	0	0	0
<b>GRUPO B</b>					
1	25	0.60	15.00	27.46	0.27
2	25	1.00	25.00	45.77	0.46
3	25	1.90	47.50	86.96	0.87
<b>GRUPO C</b>					
1	50	1.70	85.00	155.62	1.56
2	50	0.70	35.00	64.08	0.64
3	50	1.20	60.00	109.85	1.10
<b>GRUPO D</b>					
1	100	0.80	80.00	146.46	1.46
2	100	0.90	90.00	164.77	1.65
3	100	0.80	80.00	146.46	1.46

Fuente: Elaboración propia

La **Tabla N° 5** muestra el resumen de la administración de Plomo (en la primera semana) a los animales de experimentación, se observa los diferentes grupos de experimentación, según la dosis de plomo a administrar; así mismo, considerando el peso del conejo se determinó la cantidad de plomo requerido (empleando la **ecuación 2**). Por otro lado, como se indicó en metodología, la administración de plomo se realizó en forma de acetato de plomo; por lo que, utilizando la **ecuación 3**, se determinó la cantidad de éste compuesto que contenga el plomo requerido. Asimismo, debido a que se preparó una solución de acetato de plomo (para facilitar la administración), se determinó el volumen de ésta solución a administrar, el mismo que se determinó utilizando la **ecuación 4**.

A fin de asegurar la dosificación de plomo en los grupos experimentales y considerando la modificación del peso de los animales de experimentación, se pesó a los conejos de forma semanal y se reajustó el volumen de solución de acetato de plomo a administrar, ver resumen de datos en **anexo 1**.

### 1.2.3. Determinación de la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus*

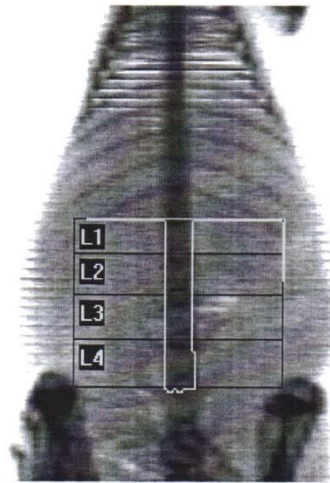


**Figura N° 9** Análisis de densitometría ósea de *Oryctolagus cuniculus*, grupo experimental  
Fuente: Elaboración propia.

La **Figura N° 9** muestra el análisis inicial de la densitometría de los conejos del grupo experimental; sin embargo, en el transcurso de la experimentación se pudo notar que la columna vertebral de los animales de

experimentación fueron aumentando de tamaño, el mismo que impedía realizar un campo simétrico idéntico y proceder a comparar.

Es así que se solicitó la opinión del médico radiólogo Daniel Vera Málaga (**Ver Anexo 2**), quién a fin de evitar sesgos al momento de comparar los datos, sugirió realizar un ROY paralelo a la columna vertebral del conejo y evaluar los mismos segmentos lumbares (L4, L3, L2 y L1), el mismo que se observa en la **Figura N° 10**.



**Figura N° 10** Análisis de densitometría ósea de *Oryctolagus cuniculus*, grupo experimental. ROY paralelo a la columna lumbar L4, L3, L2 y L1  
Fuente: Elaboración propia.

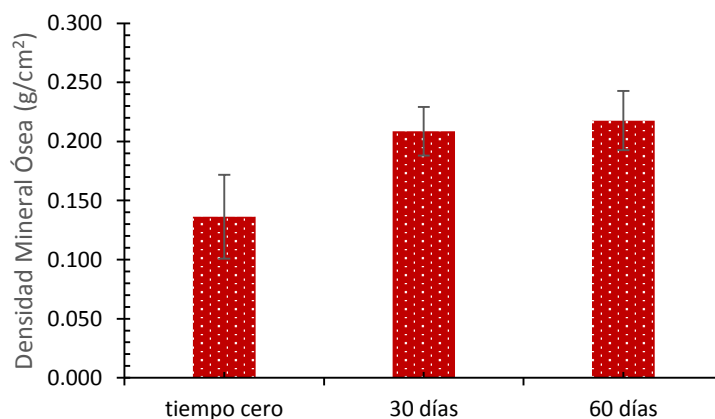
**Tabla N° 6** Densidad Mineral Ósea del grupo control de *Oryctolagus cuniculus*

	Tiempo cero			30 días			60 días		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
<b>DMO total</b>	0.112	0.177	0.120	0.186	0.226	0.214	0.192	0.219	0.242
<b>Promedio</b>	0.136			0.209			0.218		
<b>D.S.</b>	0.035			0.021			0.025		
<b>C.V. (%)</b>	26.00			9.84			11.50		

Fuente: Elaboración propia.

La **Tabla N° 6** muestra los datos de la densidad mineral ósea del grupo que no se le administró plomo, así mismo muestra el promedio de los mencionados datos, acompañados de su desviación estándar y el coeficiente de variación porcentual; los mismo datos, se muestran también en la **Figura N° 11**

Realizando un análisis de varianza, posteriormente la prueba de LSD (mínima diferencia significativa), con un nivel de confianza del 95%, se determinó que la densidad mineral ósea a tiempo cero es significativamente menor a la densidad mineral ósea a los 30 y 60 días después de iniciar el estudio; así mismo se pudo determinar que la densidad mineral ósea de los conejos en los días 30 y 60, son estadísticamente iguales. Este hallazgo indicaría el aún desarrollo de los animales de experimentación; sin embargo, entre el primer y segundo mes después de iniciada la parte experimental, no se evidenció un cambio significativo de la densidad mineral ósea.



**Figura N° 11** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus* (grupo control), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con plomo. Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

Fuente: Elaboración propia.

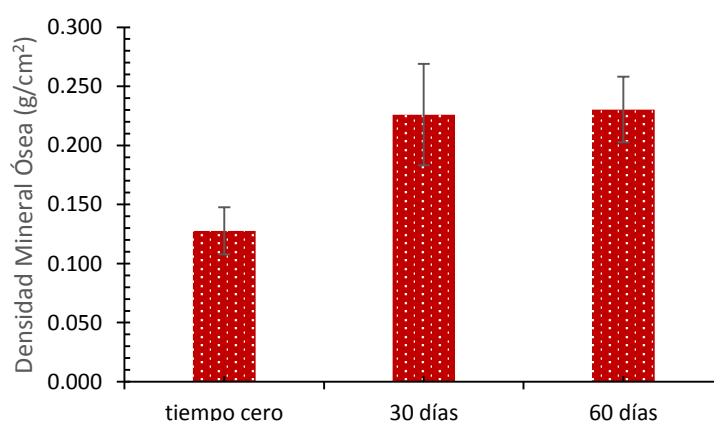
La **Tabla N° 7** muestra los datos obtenidos de la densitometría ósea de los conejos tratados con plomo a una dosis de 25mg/Kg (Grupo B), en el mismo que se observa también la estadística descriptiva de los datos mencionados.

**Tabla N° 7** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus c.* con 25mg de plomo por Kg

	Tiempo cero			30 días			60 días		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
<b>DMO total</b>	0.105	0.136	0.142	0.177	0.244	0.257	0.199	0.240	0.252
<b>Promedio</b>	0.128			0.226			0.230		
<b>D.S.</b>	0.020			0.043			0.028		
<b>C.V. (%)</b>	15.55			19.00			12.07		

Fuente: Elaboración propia.

Así mismo, la **Figura N° 12** muestra los datos anteriores, en forma gráfica. De forma similar que en el grupo control, estadísticamente (con un nivel de confianza del 95%), la densidad mineral ósea al inicio del estudio es menor a la densidad mineral ósea determinada a los 30 y 60 días después de iniciada el estudio; también, la densidad mineral ósea a los 30 y 60 días son similares. Por lo que, debido al comportamiento similar de los datos del grupo A y grupo B, se deduce que el efecto del plomo a una dosis de 25mg/Kg de peso del conejo, en un periodo de dos meses, es estadísticamente despreciable, sin producir efecto alguno sobre la densidad mineral ósea.



**Figura N° 12** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus* (grupo con 25mg Pb/Kg), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con plomo. Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

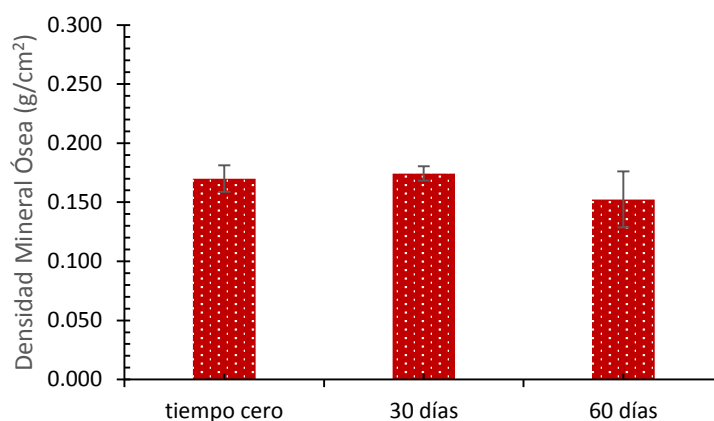
Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, la **Tabla N° 8** muestra los datos obtenidos de la densidad mineral ósea de los animales de experimentación tratados con 50mg de plomo por Kg de peso del animal.

**Tabla N° 8** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus c.* con 50 mg de plomo por Kg

	Tiempo cero			30 días			60 días		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
<b>DMO total</b>	0.176	0.177	0.157	0.173	0.169	0.181	0.156	0.174	0.127
<b>Promedio</b>	0.170			0.174			0.152		
<b>D.S.</b>	0.011			0.006			0.024		
<b>C.V. (%)</b>	6.63			3.50			15.57		

Fuente: Elaboración propia.



**Figura N° 13** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus* (grupo con 50mg Pb/Kg), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con plomo. Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

Fuente: Elaboración propia.

Los datos de la **Tabla N° 8** están graficadas en la **Figura N° 13** que a continuación de muestra. Se puede observar que la aparente similitud del promedio de densidad mineral ósea tanto al tiempo cero, a los 30 y 60 días de iniciada el presente estudio; ésta deducción fue corroborada con un análisis de varianza y posteriormente una prueba de LSD, con un nivel de confianza de 95%. Es decir, observando el comportamiento de los datos en el grupo A, B y C, se

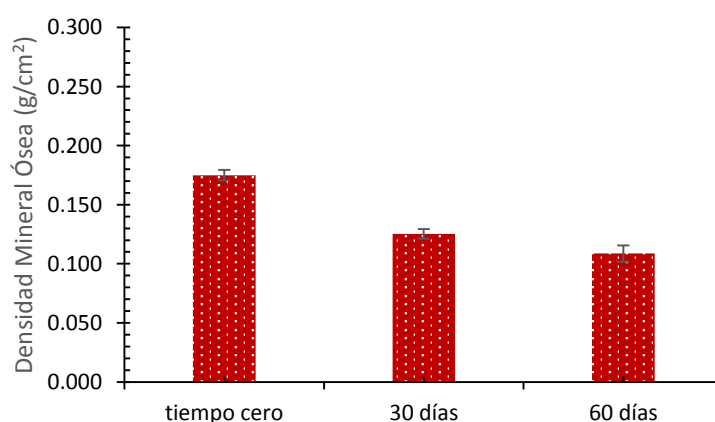
deduce que en este último grupo, significativamente, hubo un efecto desfavorable del plomo sobre la densidad mineral ósea de los animales de experimentación; por lo que es evidente que el plomo, a una dosis de 50mg/Kg de peso de conejo, es perjudicial para el estado óseo del animal.

Finalmente, se determinó también la densidad mineral ósea del grupo de animales de experimentación que fueron tratados con Plomo a una dosis de 100mg/Kg de peso; la **Tabla N° 9** muestran los datos y la respectiva estadística descriptiva. Así mismo, éstos datos son plasmados en la **Figura N° 14**, que a continuación se presenta.

**Tabla N° 9** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus c.* con 100 mg de plomo por Kg

	Tiempo cero			30 días			60 días		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
<b>DMO total</b>	0.171	0.180	0.174	0.121	0.126	0.129	0.101	0.111	0.114
<b>Promedio</b>	0.175			0.125			0.109		
<b>D.S.</b>	0.005			0.004			0.007		
<b>C.V. (%)</b>	2.62			3.22			6.26		

Fuente: Elaboración propia.



**Figura N° 14** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus* (grupo con 100 mg Pb/Kg), a tiempo cero, día 30 y 60 después del inicio de tratamiento con plomo. Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

Fuente: Elaboración propia.

La **Figura N° 14** muestra el promedio  $\pm$  d.s. de la densidad mineral ósea de los animales de experimentación del grupo D (conejos tratados con plomo a 100mg/Kg). Observando la figura, se puede deducir que existe un efecto pronunciado del Plomo sobre la densidad mineral ósea, que incluso la disminuye de forma proporcional con el tiempo de exposición, en el animal y dosis de plomo indicado. Realizando un ANOVA y luego la prueba de LSD con un nivel de confianza del 95%, se determinó que, en este grupo de experimentación, la densidad mineral ósea a tiempo cero, 30 y 60 días luego de iniciada el estudio, son significativamente diferentes

#### 1.2.4. Evaluación del efecto del Plomo sobre la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus*

La evaluación del efecto del Plomo sobre la densidad mineral ósea en los animales de experimentación utilizados en el presente estudio, se realizó de acuerdo a lo indicado en el diseño metodológico y los datos, acompañados de la respectiva estadística descriptiva, se muestran en la **Tabla N° 10**

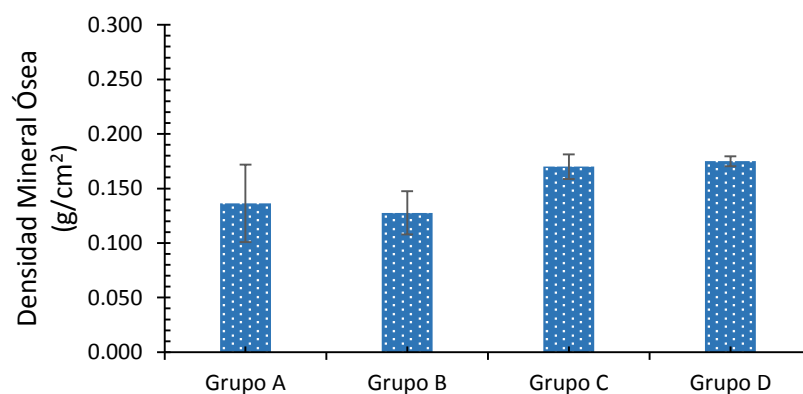
**Tabla N° 10** Efecto del plomo sobre la Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*

		Grupo A			Grupo B			Grupo C			Grupo D		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Tiempo cero	DMO total	0.112	0.177	0.120	0.105	0.136	0.142	0.176	0.177	0.157	0.171	0.180	0.174
	Promedio		0.136			0.128			0.170			0.175	
	D.S.		0.035			0.020			0.011			0.005	
	C.V.		26.00			15.55			6.63			2.62	
30días	DMO total	0.186	0.226	0.214	0.177	0.244	0.257	0.173	0.169	0.181	0.121	0.126	0.129
	Promedio		0.209			0.226			0.174			0.125	
	D.S.		0.021			0.043			0.006			0.004	
	C.V.		9.84			19.00			3.50			3.22	
60 días	DMO total	0.192	0.219	0.242	0.199	0.240	0.252	0.156	0.174	0.127	0.101	0.111	0.114
	Promedio		0.218			0.230			0.152			0.109	
	D.S.		0.025			0.028			0.024			0.007	
	C.V.		11.50			12.07			15.57			6.26	

Fuente: Elaboración propia.

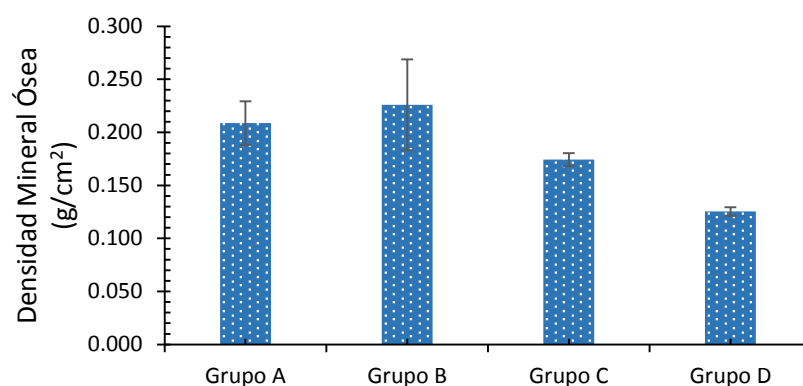


La **Figura N° 15** muestra el promedio  $\pm$  d.s. de la Densidad Mineral Ósea de los cuatro grupos de experimentación al inicio del estudio (tiempo cero). Realizando el análisis estadístico ANOVA, luego la prueba LSD, con un nivel de confianza del 95% (**Ver anexo 3**), se determinó que, la densidad mineral ósea de los cuatro grupos de experimentación son estadísticamente similares, por lo que se puede aseverar que, al inicio del estudio, todos los animales de experimentación presentan una densidad mineral ósea similar entre sí.



**Figura N° 15** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, al inicio del estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

Fuente: Elaboración propia.

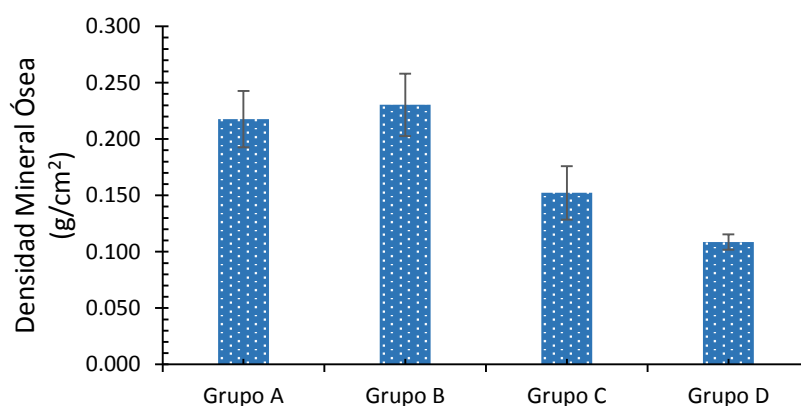


**Figura N° 16** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, después de 30 días de iniciada el estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

Fuente: Elaboración propia.

Por otro lado, la **Figura N° 16** muestra el promedio de densidad mineral ósea, de los cuatro grupos de experimentación, después de 30 días de iniciado el estudio. Observando, la densidad mineral ósea del grupo A y B son mayores a los del grupo C y D; sin embargo, realizando el análisis estadístico ANOVA, seguido de la prueba de LSD, se determinó que comparando los grupos A con B y A con C son estadísticamente similares. Además, los grupos B, C y D, son diferentes entre sí; por lo que, en cuanto al efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea, se puede aseverar que la densidad mineral ósea es inversamente proporcional a la concentración del plomo; es decir, que a mayor concentración de plomo, menor es la densidad mineral ósea en el animal de experimentación utilizado en el presente estudio.

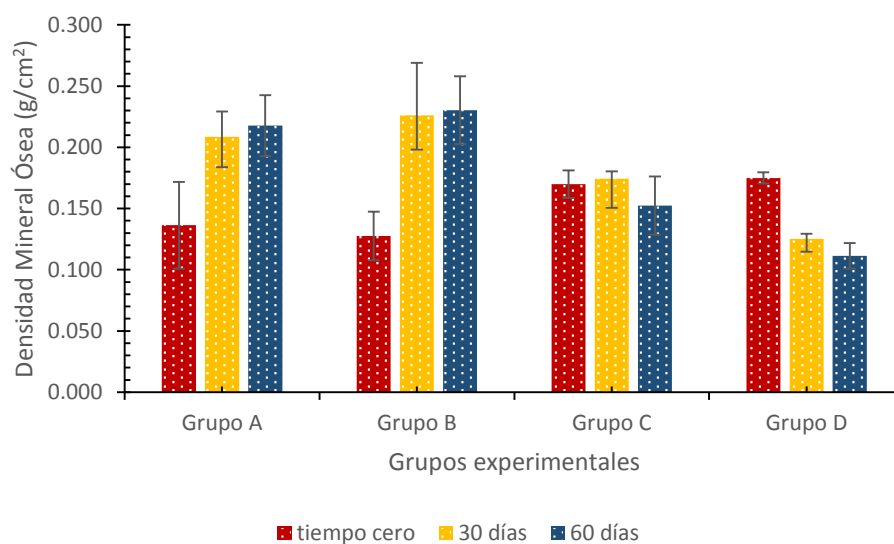
En cuanto a la determinación de la densidad mineral ósea después de 60 días de iniciada la investigación, la **Figura N° 17** muestra los promedios  $\pm$  d.s. de las determinaciones, en los cuatro grupos experimentales. Luego de realizar el análisis estadístico de los datos, empleando el ANOVA, seguido la prueba LSD con un nivel de confianza del 95%, se evidencia el hallazgo anterior, el Plomo produce un efecto inversamente proporcional sobre la densidad mineral ósea en los conejos.



**Figura N° 17** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, después de 60 días de iniciada el estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

Fuente: Elaboración propia.

Finalmente, la **Figura N° 18** muestra en resumen, todos los datos del presente estudio, en el que de no haber efecto alguno del plomo sobre la densidad mineral ósea, los grupos B, C y D debieran seguir el mismo comportamiento de los datos del grupo A; por lo que es evidente que el plomo afecta a la densidad mineral ósea de los conejos. Y este hallazgo fue respaldado por las pruebas estadísticas aplicadas a los datos experimentales, los mismos que son mostradas en el **anexo 3**.



**Figura N° 18** Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, al inicio del estudio, y después de 30 y 60 días de iniciada el estudio, en los cuatro grupos de experimentación (A, B, C y D). Los valores representan el promedio  $\pm$  desviación estándar; (n=3).

Fuente: Elaboración propia.

Así mismo, es importante señalar que, en otras investigaciones desarrolladas sobre el efecto del plomo en la Densidad Mineral Ósea, concluyen de forma similar, que el Plomo afecta de forma significativa en el desarrollo y la masa ósea, tal como señala Escribano A. et al. (1997),<sup>5</sup> Bagchi D., et al (2005),<sup>3</sup> Lu H. et al (2014)<sup>6</sup> y otros estudios. Prácticamente todos los estudios en este tema, fueron realizados en ratas; por lo que el aporte científico del presente estudio radica en establecer al *Oryctolagus cuniculus*, como un nuevo animal de experimentación modelo en este tipo de estudios.

Más aun resaltando la importancia de las técnicas de diagnóstico disponibles en nuestro medio, como es el caso de los rayos-X, para brindar aportes importantes a la comunidad científica.

Por otro lado, el presente estudio brinda un esbozo a la gran utilidad que se le puede dar las técnicas de diagnóstico empleados frecuentemente y permite al profesional tecnólogo médico adherirse al aporte científico en diversas materias relacionadas a la afectación de la salud de la población.

## CONCLUSIONES

1. Es posible la determinación de la Densidad Mineral Ósea de *Oryctolagus cuniculus*, haciendo uso de un densitómetro óseo de rayos X, por lo que el equipo puede ser utilizado para investigaciones de este tipo.
2. El plomo produce un efecto inversamente proporcional a la densidad mineral ósea en *Oryctolagus cuniculus*.
3. A mayor tiempo de exposición, del plomo en los *Oryctolagus cuniculus*, se produce una mayor disminución de la densidad mineral ósea.
4. Se logró determinar que, el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea es dependiente de la concentración y tiempo de exposición.

## **RECOMENDACIONES**

- Realizar una investigación en una población humana que está expuesto a altos niveles de plomo y evaluar la incidencia de osteoporosis.
- Realizar más investigaciones, utilizando las herramientas imagenológicas, como la ecografía, para evaluar el efecto en otros órganos.

## **ANEXOS Y APÉNDICES**

**ANEXO 1: Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus*, por semanas**

**Tabla N° 11 Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus*, segunda semana**

N°	Dosis de Pb (mg/Kg)	Peso de Conejo (Kg)	Cantidad de Pb requerido (mg)	Cantidad de Acetato de plomo por día (mg)	Volumen de solución (mL)
<b>GRUPO A</b>					
1	0	0.80	0	0	0
2	0	1.25	0	0	0
3	0	1.23	0	0	0
<b>GRUPO B</b>					
1	25	0.79	19.75	36.16	0.36
2	25	1.15	28.75	52.64	0.53
3	25	2.13	53.25	97.49	0.97
<b>GRUPO C</b>					
1	50	1.68	84.00	153.79	1.03
2	50	0.90	45.00	82.39	0.55
3	50	1.23	61.50	112.59	0.75
<b>GRUPO D</b>					
1	100	0.80	80.00	146.46	0.73
2	100	0.98	98.00	179.42	0.90
3	100	0.90	90.00	164.77	0.82

Fuente: Elaboración propia



**Tabla N° 12 Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus*, tercera semana**

<b>N°</b>	<b>Dosis de Pb (mg/Kg)</b>	<b>Peso de Conejo (Kg)</b>	<b>Cantidad de Pb requerido (mg)</b>	<b>Cantidad de Acetato de plomo por día (mg)</b>	<b>Volumen de solución (mL)</b>
<b>GRUPO A</b>					
1	0	1.03	0	0	0
2	0	1.60	0	0	0
3	0	1.48	0	0	0
<b>GRUPO B</b>					
1	25	1.20	30.00	54.92	0.55
2	25	1.37	34.25	62.70	0.63
3	25	2.41	60.25	110.31	1.10
<b>GRUPO C</b>					
1	50	1.85	92.50	169.35	1.13
2	50	1.04	52.00	95.20	0.63
3	50	1.44	72.00	131.82	0.88
<b>GRUPO D</b>					
1	100	1.10	110.00	201.39	1.01
2	100	1.10	110.00	201.39	1.01
3	100	1.39	139.00	254.48	1.27

Fuente: Elaboración propia

**Tabla N° 13 Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus*, cuarta semana**

<b>N°</b>	<b>Dosis de Pb (mg/Kg)</b>	<b>Peso de Conejo (Kg)</b>	<b>Cantidad de Pb requerido (mg)</b>	<b>Cantidad de Acetato de plomo por día (mg)</b>	<b>Volumen de solución (mL)</b>
<b>GRUPO A</b>					
1	0	1.10	0	0	0
2	0	1.69	0	0	0
3	0	1.60	0	0	0
<b>GRUPO B</b>					
1	25	1.30	32.50	59.50	0.60
2	25	1.50	37.50	68.65	0.69
3	25	2.40	60.00	109.85	1.10
<b>GRUPO C</b>					
1	50	1.80	90.00	164.77	1.10
2	50	1.20	60.00	109.85	0.73
3	50	1.70	85.00	155.62	1.04
<b>GRUPO D</b>					
1	100	1.80	180.00	329.54	1.65
2	100	1.20	120.00	219.69	1.10
3	100	1.70	170.00	311.23	1.56

Fuente: Elaboración propia

**Tabla N° 14 Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus*, quinta semana**

<b>N°</b>	<b>Dosis de Pb (mg/Kg)</b>	<b>Peso de Conejo (Kg)</b>	<b>Cantidad de Pb requerido (mg)</b>	<b>Cantidad de Acetato de plomo por día (mg)</b>	<b>Volumen de solución (mL)</b>
<b>GRUPO A</b>					
1	0	1.25	0	0	0
2	0	2.20	0	0	0
3	0	1.80	0	0	0
<b>GRUPO B</b>					
1	25	1.58	39.50	72.32	0.72
2	25	1.78	44.50	81.47	0.81
3	25	2.68	67.10	122.85	1.23
<b>GRUPO C</b>					
1	50	1.98	99.00	181.25	1.21
2	50	1.69	84.50	154.70	1.03
3	50	2.05	102.50	187.66	1.25
<b>GRUPO D</b>					
1	100	1.21	121.00	221.53	1.11
2	100	1.25	125.00	228.85	1.14
3	100	1.50	150.00	274.62	1.37

Fuente: Elaboración propia

**Tabla N° 15 Administración de Plomo a *Oryctolagus cuniculus*, sexta semana**

<b>N°</b>	<b>Dosis de Pb (mg/Kg)</b>	<b>Peso de Conejo (Kg)</b>	<b>Cantidad de Pb requerido (mg)</b>	<b>Cantidad de Acetato de plomo por día (mg)</b>	<b>Volumen de solución (mL)</b>
<b>GRUPO A</b>					
1	0	1.45	0	0	0
2	0	2.45	0	0	0
3	0	1.85	0	0	0
<b>GRUPO B</b>					
1	25	1.60	40.00	73.23	0.73
2	25	1.83	45.75	83.76	0.84
3	25	2.69	67.25	123.12	1.23
<b>GRUPO C</b>					
1	50	2.20	110.00	201.39	1.34
2	50	1.74	87.00	159.28	1.06
3	50	2.15	107.50	196.81	1.31
<b>GRUPO D</b>					
1	100	1.15	115.00	210.54	1.05
2	100	1.30	130.00	238.00	1.19
3	100	1.55	155.00	283.77	1.42

Fuente: Elaboración propia

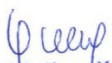
## ANEXO 2: Opinión del Médico radiólogo Daniel Vera Málaga



**Arequipa 17/10/2017**

En el transcurso de la experimentación se puede notar que la columna vertebral de los conejos va aumentando de tamaño lo cual nos impedía hacer un campo simétrico idéntico para poder realizar la comparación. Por lo tanto, se solicitó la colaboración del **MEDICO RADIOLOGO DANIEL VERA MALAGA con CMP 15747**, quien sugiere hacer un ROY paralelo a la columna vertebral del conejo y evaluamos los segmentos lumbares L4, L3, L2 y L1, para así evitar sesgos al momento de la comparación de la DMO de los conejos.

La densitometría ósea realizada a estos 12 conejos es un estudio nuevo en Arequipa, y no se cuenta con densitómetro para animales de experimentación en esta ciudad. Por lo tanto los parámetros de adquisición del equipo HOLOGIC es para humanos y se utilizado para realizar la parte experimental de esta tesis. Las imágenes adquiridas fueron de calidad aceptable con un contraste adecuado y presencia de ruido por el tamaño de las vertebrae de los conejos así como el artefacto por respiración. Las imágenes son aceptables para realizar las comparaciones de la DMO y los artefactos en la imagen son mínimos.

  
Daniel G. Vera Málaga  
Médico Radiólogo  
CMP 15747 RNE 12813  
Lector de Placas OT  
Reg. INS : 28631 - 00



### ANEXO 3: Análisis estadístico de los datos obtenidos de la determinación de la Densidad Mineral Ósea.

Data source: Grupo A in Notebook1

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Tiempo-cero	3	0	0.136	0.0354	0.0205
30-días	3	0	0.209	0.0205	0.0119
60-días	3	0	0.218	0.0250	0.0144

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0119	0.00596	7.766	0.022
Residual	6	0.00461	0.000768		
Total	8	0.0165			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.022).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.716

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Fisher LSD Method):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	LSD(alpha=0.050)	P	Diff >= LSD
60-días vs. Tiempo-cero	0.0813	0.0554	0.011	Yes
60-días vs. 30-días	0.00900	0.0554	0.705	No
30-días vs. Tiempo-cero	0.0723	0.0554	0.019	Yes

Data source: Grupo B in Notebook1

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
tiempo-cero	3	0	0.128	0.0199	0.0115
30-días	3	0	0.226	0.0429	0.0248
60-días	3	0	0.230	0.0278	0.0160

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	2	0.0202	0.0101	10.082	0.012
Residual	6	0.00602	0.00100		
Total	8	0.0262			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.012).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.840

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Fisher LSD Method):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	LSD(alpha=0.050)	P	Diff >= LSD
60-días vs. tiempo-cero	0.103	0.0633	0.007	Yes
60-días vs. 30-días	0.00433	0.0633	0.872	No
30-días vs. tiempo-cero	0.0983	0.0633	0.009	Yes

**Data source: Grupo C in Notebook1**

<b>Group Name</b>	<b>N</b>	<b>Missing</b>	<b>Mean</b>	<b>Std Dev</b>	<b>SEM</b>
tiempo-cero	3	0	0.170	0.0113	0.00651
30-días	3	0	0.174	0.00611	0.00353
60-días	3	0	0.152	0.0237	0.0137

<b>Source of Variation</b>	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Between Groups	2	0.000815	0.000407	1.682	0.263
Residual	6	0.00145	0.000242		
Total	8	0.00227			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference ( $P = 0.263$ ).

Power of performed test with  $\alpha = 0.050$ : 0.118

The power of the performed test (0.118) is below the desired power of 0.800.

Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

**Data source: Grupo D in Notebook1**

<b>Group Name</b>	<b>N</b>	<b>Missing</b>	<b>Mean</b>	<b>Std Dev</b>	<b>SEM</b>
tiempo-cero	3	0	0.175	0.00458	0.00265
30-días	3	0	0.125	0.00404	0.00233
60-días	3	0	0.109	0.00681	0.00393

<b>Source of Variation</b>	<b>DF</b>	<b>SS</b>	<b>MS</b>	<b>F</b>	<b>P</b>
Between Groups	2	0.00714	0.00357	128.092	<0.001
Residual	6	0.000167	0.0000279		
Total	8	0.00731			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference ( $P = <0.001$ ).

Power of performed test with  $\alpha = 0.050$ : 1.000

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Fisher LSD Method):

Comparisons for factor:

<b>Comparison</b>	<b>Diff of Means</b>	<b>LSD(alpha=0.050)</b>	<b>P</b>	<b>Diff &gt;= LSD</b>
tiempo-cero vs. 60-días	0.0663	0.0106	<0.001	Yes
tiempo-cero vs. 30-días	0.0497	0.0106	<0.001	Yes
30-días vs. 60-días	0.0167	0.0106	0.008	Yes

**Data source:** Tiempo cero in Notebook2

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Grupo A	3	0	0.136	0.0354	0.0205
Grupo B	3	0	0.128	0.0199	0.0115
Grupo C	3	0	0.170	0.0113	0.00651
Grupo D	3	0	0.175	0.00458	0.00265

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	3	0.00507	0.00169	3.759	0.060
Residual	8	0.00360	0.000450		
Total	11	0.00867			

The differences in the mean values among the treatment groups are not great enough to exclude the possibility that the difference is due to random sampling variability; there is not a statistically significant difference (P = 0.060).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.449

The power of the performed test (0.449) is below the desired power of 0.800. Less than desired power indicates you are less likely to detect a difference when one actually exists. Negative results should be interpreted cautiously.

**Data source:** día-30 in Notebook2

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Grupo A	3	0	0.209	0.0205	0.0119
Grupo B	3	0	0.226	0.0429	0.0248
Grupo C	3	0	0.174	0.00611	0.00353
Grupo D	3	0	0.125	0.00404	0.00233

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	3	0.0177	0.00591	10.193	0.004
Residual	8	0.00464	0.000580		
Total	11	0.0224			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = 0.004).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.944

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Fisher LSD Method):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	LSD(alpha=0.050)	P	Diff >= LSD
Grupo B vs. Grupo D	0.101	0.0453	<0.001	Yes
Grupo B vs. Grupo C	0.0517	0.0453	0.030	Yes
Grupo B vs. Grupo A	0.0173	0.0453	0.404	No
Grupo A vs. Grupo D	0.0833	0.0453	0.003	Yes
Grupo A vs. Grupo C	0.0343	0.0453	0.119	No
Grupo C vs. Grupo D	0.0490	0.0453	0.037	Yes



Data source: día-60 in Notebook2

Group Name	N	Missing	Mean	Std Dev	SEM
Grupo A	3	0	0.218	0.0250	0.0144
Grupo B	3	0	0.230	0.0278	0.0160
Grupo C	3	0	0.152	0.0237	0.0137
Grupo D	3	0	0.109	0.00681	0.00393

Source of Variation	DF	SS	MS	F	P
Between Groups	3	0.0293	0.00978	19.480	<0.001
Residual	8	0.00401	0.000502		
Total	11	0.0333			

The differences in the mean values among the treatment groups are greater than would be expected by chance; there is a statistically significant difference (P = <0.001).

Power of performed test with alpha = 0.050: 0.999

All Pairwise Multiple Comparison Procedures (Fisher LSD Method):

Comparisons for factor:

Comparison	Diff of Means	LSD(alpha=0.050)	P	Diff >= LSD
Grupo B vs. Grupo D	0.122	0.0422	<0.001	Yes
Grupo B vs. Grupo C	0.0780	0.0422	0.003	Yes
Grupo B vs. Grupo A	0.0127	0.0422	0.508	No
Grupo A vs. Grupo D	0.109	0.0422	<0.001	Yes
Grupo A vs. Grupo C	0.0653	0.0422	0.007	Yes
Grupo C vs. Grupo D	0.0437	0.0422	0.044	Yes

#### Anexo 4: Matriz de Consistencia

**Título:** Efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea de *Oryctolagus cuniculus* evaluados en el área de radiología de la clínica Aliviari, Arequipa – 2017

Problemas	Objetivos	Hipótesis	Variables	Indicadores	Instrumentos	Conclusiones
Principal ¿Cuál es el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> ?	General Evaluar el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> .	Dado que existen antecedentes de la acumulación del plomo en el hueso y que puede afectar la densidad mineral ósea, es probable la exposición de los <i>Oryctolagus cuniculus</i> a diferentes concentraciones de plomo pueda mostrar una alteración en la densidad mineral ósea en comparación al grupo control.	Variable 1 Efecto del plomo	De la variable 1 Dosis de Pb Tiempo de exposición al Pb	Registro de notas	Es posible la determinación de la Densidad Mineral Ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> , haciendo uso de un densitómetro óseo de rayos X, por lo que el equipo puede ser utilizado para investigaciones de este tipo.
Secundarios ¿Se podrá determinar la densidad mineral ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> ? ¿Cuál será el efecto de la concentración del plomo sobre la densidad mineral ósea? ¿Cómo influirá el tiempo de exposición al Plomo de <i>Oryctolagus cuniculus</i> ?	Específicos Determinar la densidad mineral ósea de <i>Oryctolagus cuniculus</i> . Evaluar el efecto de la concentración del plomo sobre la densidad mineral ósea. Establecer la influencia del tiempo de exposición al plomo de <i>Oryctolagus cuniculus</i> .		Variable 2 Densidad mineral ósea	De la variable 2 Densitometría ósea por rayos X		El plomo produce un efecto inversamente proporcional a la densidad mineral ósea en <i>Oryctolagus cuniculus</i> .  A mayor tiempo de exposición, del plomo en los <i>Oryctolagus cuniculus</i> , se produce una mayor disminución de la densidad mineral ósea.  Se logró determinar que, el efecto del plomo sobre la densidad mineral ósea es dependiente de la concentración y tiempo de exposición.

## Anexo 5: Mapa de Ubicación



Clínica Aliviari - León Velarde 406, Dist. Yanahuara



Universidad Alas Peruanas - Urb. Daniel Alcides Carrión G-14  
Dist. José Luis Bustamante y Rivero

## REFERENCIAS

1. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(2):47–58.
2. Zielhuis RL, Del Castillo P, Herber RFM, Wibowo AAE. Levels of lead and other metals in human blood: Suggestive relationships, determining factors. *Environ Health Perspect.* 1978;25(1):103–9.
3. Bagchi D, Preuss HG. Effects of acute and chronic oval exposure of lead on blood pressure and bone mineral density in rats. *J Inorg Biochem.* 2005 May;99(5):1155–64.
4. Wong AKO, Beattie KA, Bhargava A, Cheung M, Webber CE, Chettle DR, et al. Bone lead (Pb) content at the tibia is associated with thinner distal tibia cortices and lower volumetric bone density in postmenopausal women. *Bone.* Elsevier B.V.; 2015;79:58–64.
5. Escribano A, Revilla M, Hernández ER, Seco C, González-Riola J, Villa LF, et al. Effect of lead on bone development and bone mass: A morphometric, densitometric, and histomorphometric study in growing rats. *Calcif Tissue Int.* 1997;60(2):200–3.
6. Lu H, Yuan G, Yin Z, Dai S, Jia R, Xu J, et al. Effects of subchronic exposure to lead acetate and cadmium chloride on rat's bone: Ca and Pi contents, bone density, and histopathological evaluation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(2):640–7.
7. Stewart G, Cooley D. *The skeletal and muscular systems.* Texas: Infobase Publishing; 2009. 10-32 p.
8. Pavelka M, Roth J. Bone. In: *Functional Ultrastructure.* Vienna: Springer; 2015. p. 336–9.
9. Stewart G. *The Skeletal and Muscular Systems.* In: *The Human Body.* New York: Chelsea House; 2009. p. 1–136.
10. Thibodeau G, Patton K. Sistema esquelético. In: *Estructura y función del cuerpo humano.* 13a Ed. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 124–49.
11. Gilbert S. *Osteogenesis: The Development of Bones.* In: *Developmental Biology.* 6th ed. Sunderland: Sinauer Associates; 2000.
12. Blair HC. How the osteoclast degrades bone. *BioEssays.*

- 1998;20(10):837–46.
13. Schtscherbyna A, Gonc B, Lucia M, Farias F. Bone Health, Bone Mineral Density and Sports Performance. In: Nutrition and Enhanced Sports Performance. USA: Academic Press; 2013. p. 75–82.
  14. Lips P, Van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Elsevier Ltd; 2011;25(4):585–91.
  15. Gómez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clin Esp.* Elsevier; 2009;209:15–22.
  16. Lorente Ramos RM, Azpeitia Arman J, Arevalo Galeano N, Munoz Hernandez A, Garcia Gomez JM, Gredilla Molinero J. Absorciometria con rayos X de doble energia. *Fundamentos, metodologia y aplicaciones clinicas. Radiologia.* 2012;54(5):410–23.
  17. Dolors Estrada M, Espallargues M, Sampietro-Colom L, Río L, Solà M, Granados A. La densitometría ósea. *Agència d’Avaluació Tecnol Mèdica.* 1999;1–6.
  18. CDC. Lead. Centers for Disease Control and Prevention. EEUU; 2009. p. 1–2.
  19. Mahaffey KR. Environmental Lead Toxicity: Nutrition As a Component of Intervention. *Environ Health Perspect.* 1990 Nov;89:75.
  20. Needleman HL. The Removal of Lead from Gasoline: Historical and Personal Reflections. *Environ Res.* 2000 Sep;84(1):20–35.
  21. Poręba R, Gać P, Poręba M, Andrzejak R. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2011;31(2):267–77.
  22. Lanphear BP, Matte TD, Rogers J, Clickner RP, Dietz B, Bornschein RL, et al. The contribution of lead-contaminated house dust and residential soil to children’s blood lead levels. A pooled analysis of 12 epidemiologic studies. *Environ Res.* 1998;79(1):51–68.
  23. Payne M. Lead in drinking water. *Can Med Assoc J.* 2008;179(3):253–4.
  24. Rubio C, Gutiérrez A, Martín Izquierdo R, Revert C, Lozano G, Hardisson A. El plomo como contaminante alimentario. *Rev Toxicol.* 2004;21:72–80.
  25. Albalak R, McElroy R, Noonan G, Buchanan S. Blood lead levels and risk

- factors for lead poisoning among children in a Mexican smelting community. *Arch Environ Occup Health*. 2003;58(3):172–83.
26. Matte T, Figueroa J, Ostrowski S, Burr G, Jackson-Hunt L, Baker E. Lead exposure from conventional and cottage lead smelting in Jamaica. *Arch Environ Contam Toxicol*. 1991;21(1):65–71.
  27. Araujo J, Beelen A, Lewis L, Robinson G, DeLaurier C, Carbajal M, et al. Lead Poisoning Associated with Ayurvedic Medications — Five States, 2000-2003. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;53(26):582–4.
  28. Brown V. Hazardous waste: Electronics, lead, and landfills. *Environ Health Perspect*. 2004;112(13):734–7.
  29. Candia-Puma M. Diseño, construcción y evaluación de un optodo para la determinación de plomo (II) y mercurio (II) en solución. Universidad Católica de Santa María; 2016.
  30. Valdivia-Infantas M. Intoxicación por plomo. *Rev Soc Per Med Inter*. 2005;18(1):22–7.
  31. Rodríguez-Rey A, Cuéllar-Luna L, Maldonado-Cantillo G, Suardiaz Espinosa M. Efectos nocivos del plomo para la salud del hombre. *Rev Cuba Investig Biomédicas*. 2016;35(3):251–71.
  32. Sanín L, González-Cossío T, Romieu I, Hernández-Avila M. Acumulación de plomo en hueso y sus efectos en la salud. *Salud Publica Mex*. 1998;40(4):359–68.
  33. Sanín L, González T, Romieu I, Hernández M. Acumulación de plomo en hueso y sus efectos en la salud. *Salud Publica Mex*. 1998;40(4):359–68.
  34. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev [Internet]*. 2006;11(1):2–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16597190>
  35. Candia-Puma M, Ramírez-Choquehuanca JK. Efecto del manganeso y plomo sobre la viabilidad de células de neuroblastoma humanas SH-SY5Y y de ratas B-35. Universidad Católica de Santa María; 2016.
  36. Pounds JG, Long GJ, Rosen JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect*. 1991;91:17–32.
  37. Lauwers M, Hauspie R, Susanne C, Verheyden J. Comparison of biometric

- data of children with high and low levels of lead in the blood. *Am J Phys Anthropol.* 1986;69(1):107–16.
38. Flora SJ, Flora G, Saxena G. Lead: Chemistry, analytical aspects, environmental impact and health effects. In: *Lead - Chemistry, Analytical Aspects, Environmental Impact and Health Effects.* Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 158–228.
  39. Needleman H. Lead Poisoning. *Annu Rev Med.* 2004;55(1):209–22.
  40. Vij AG. Hemopoietic, Hemostatic and Mutagenic Effects of Lead and Possible Prevention by Zinc and Vitamin C. *Al Ameen J Med Sci.* 2009;2(2):27–36.
  41. Sabath E, Robles-Osorio M. Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados. *Rev Nefrol.* 2012;32(3):279–86.
  42. Navas-Acien A, Guallar E, Silbergeld EK, Rothenberg SJ. Lead exposure and cardiovascular disease - A systematic review. *Environ Health Perspect.* 2007;115(3):472–82.
  43. Yucra S, Gasco M, Rubio J, Gonzales G. Exposición ocupacional a plomo y pesticidas órganofosforados: efecto sobre la salud reproductiva masculina. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2008;25(4):394–402.
  44. Payne M, Egden L, Behinaein S, Chettle D, McNeill F, Webber C. Bone lead measurement. *Can Fam Physician.* 2010;56(11):1110–2.
  45. Hu H, Milder F, Burger D. The use of K X-ray fluorescence for measuring lead burden in epidemiological studies: High and low lead burdens and measurement uncertainty. *Environ Health Perspect.* 1991;94:107–10.
  46. Fontana D, Lescano V, Solá N, Samanta M, Virgolini M, Mazzieri M. Intoxicación por plomo y su tratamiento farmacológico. *Rev Salud Pública.* 2013;17(1):49–59.
  47. Fuentes-Paredes F, Mendoza-Yanavilca RA, Rivera-Rodríguez R, Varas-Márquez MD. Guía de Manejo y Cuidado de Animales de Laboratorio : Conejo [Internet]. 2010. 1-54 p. Available from: [postmaster@ins.gob.pe](mailto:postmaster@ins.gob.pe)