



FACULTAD
DE MEDICINA
UNT



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE TUCUMÁN

**Tesis para optar por el Grado de
Doctor en Ciencias Biológicas**

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUCUMAN

2019

“ALTERACIONES METABOLICAS INDUCIDAS POR PLOMO EN UN MODELO EXPERIMENTAL”

AUTOR:

- **Nora Martínez Riera**

DIRECTOR:

- **Prof. Dra. María Cristina Bazán de Casella**

Comisión de Tesis:

- **Prof. Dra. Mirta Santana**
- **Prof. Dra. María Peral de Bruno**

LUGAR DE TRABAJO:

Departamento de Salud Pública (Orientación Toxicología). Facultad de Medicina de la UNT. Av. Roca 2100, 1er Piso. CP 4000.

***A mi madre, mi amiga, ejemplo, maestra,
Cómplice y todo...***

AGRADECIMIENTOS

- *Mi corazón a Mariano, mi hijo.*
- *A mis hermanos Esteban y Javier, mi papi; apoyo y sostén absoluto.*
- *A Norma y Gaby, amigas queridas y apoyo incondicional en el trabajo.*
- *A Cristina mi directora, por sus invalorable sugerencias, ayuda, apoyo y cariño.*
- *A mi querida Mirta por su apoyo, cariño y ayuda en el análisis estadístico*
 - *A Mary por sus sugerencias.*
- *A Verónica por su invalorable colaboración.*
 - *A Sandrita que siempre cuento ella.*
 - ***A todos y cada uno muchas gracias.***

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE DE ABREVIATURAS UTILIZADAS	10
RESUMEN	12
ABSTRACT	13
I. INTRODUCCION	16
1. I. Medio Ambiente y Salud Ambiental	17
II. PLOMO	29
2. I. Características del Metal	30
2. I.1. Metales Pesados	30
2. I.2. Plomo metálico	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
2. I.3. Derivados inorgánicos	31
2. I.4. Derivados orgánicos	31
2. I.5. Aplicaciones de plomo y derivados	33
2. II. Vías de Exposición humana: Fuentes	33
2. II.1. Exposición medio ambiental.	33
2. II.2. Exposición no laboral al plomo.	35
2. II.3. Exposición laboral al plomo.	36
2. III. Vías de Ingreso, absorción y Metabolismo del Plomo	37
2. IV. Efectos Biológicos. Mecanismos de acción del Plomo en el organismo	43
2. V. Efectos Tóxicos del Plomo en los seres vivos	48
2. V.1. Definición de Contaminación	48
2. V.2. Definición de Intoxicación	48
2. V.3. Cuadro agudo y crónico:	48
2. V.4. Toxicidad	49
2. V.5. Marcadores de exposición y diagnóstico de laboratorio	54
III. SÍNDROME METABÓLICO	56
3. I. Conceptos y definición	57
3.1.1. Definición de la O.M.S.	61
3.1.2. Definición de NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)	62
3.1.3. Definición IDF: Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation)	63
3.1.4. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)	64
3.1.5. Consenso de Armonización	65
3.1.6. Síndrome metabólico: estado actual	67
3.1.7. Resistencia a la insulina	70
3. II. Factores de Riesgo	72
3.11.1. Factores de Riesgo no modificables:	72
3.11.2. Factores de riesgos modificables:	74
3. III. Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina	81
3. IV. Características fisiológicas y metabólicas de los adipocitos viscerales	83

3. V. Relación entre las características fisiológicas y metabólicas del adipocito visceral y las alteraciones metabólicas	84
IV. RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL Y SÍNDROME METABÓLICO	87
4. I. Contaminación ambiental asociada con Síndrome Metabólico.	88
V. HIPÓTESIS	90
VI. OBJETIVO GENERAL	90
VII. PROPÓSITO	90
5. HIPÓTESIS	91
6. OBJETIVO GENERAL	91
6. I. <i>Objetivos específicos</i>	91
7. PROPÓSITOS	91
VIII. MATERIAL Y MÉTODO	92
8. I. Diseño del estudio	93
8. II. Población de Estudio y Condiciones de Mantenimiento de los ratones	93
8. III. Modelo experimental:	94
8. IV. Determinación de la Presión Arterial	95
8. V. Determinaciones de Laboratorio	96
8.V.1. <i>Determinación de Plomo en sangre</i>	96
8.V.2. <i>Determinación de ALA-D eritrocitaria (ácido delta amino levulínico deshidratasa)</i>	97
8.V.3. <i>Determinación de Glucemia:</i>	97
8.V.4. <i>Determinación de Hemoglobina Glicosilada:</i>	97
8.V.5. <i>Determinación de Colesterol Total Enzimático:</i>	98
8.V.6. <i>Determinación de HDL Colesterol Enzimático:</i>	98
8.V.7. <i>Determinación de LDL Colesterol Enzimático:</i>	98
8.V.8. <i>Determinación de Triglicéridos Enzimático</i>	99
8.V.9. <i>Determinación de Ácido Úrico</i>	99
8.V.10. <i>Proteína C Reactiva Ultrasensible:</i>	99
8.V.11 <i>Determinaciones de Peso</i>	99
8.V.12. <i>Determinación De Masa Grasa:</i>	100
8.V.13. <i>Método Estadístico:</i>	100
8.V.14. <i>Bibliografía</i>	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
IX. RESULTADOS	102
9.2 Presión Arterial	103
<i>Grafico N° 1: Diagrama de Box-Plot para PA en cada concentración</i>	103
<i>Tabla 1: Prueba de Jonckheere -Terpstra</i>	104
<i>Tabla 2: Subconjuntos homogéneos basados en Presión Arterial</i>	104
9.3 Plombemia.....	105
<i>Tabla 3: Resumen del Modelo ANOVA en Plombemia (sin suponer igualdad de varianzas)</i>	105
<i>Tabla 4: Medidas de resumen de Plombemia en cada grupo=Concentración</i>	106
<i>Grafico N° 2: Gráfico de las medias e IC95% de Plombemia en cada concentración</i>	105
<i>Tabla N° 5: Comparaciones múltiples – Test T3 de Dunnett (no supone igualdad de varianzas)</i>	106

9.4	ALA D (Acido Delta Amino levulínico deshidratasa)	107
	Tabla N°6: Resumen del Modelo ANOVA en ALA- D	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla N° 7: Medidas de resumen de ALA- D en cada grupo=Concentración	108
	Grafico N°3: Gráfico de las medias e IC95% de ALA D en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 8: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	108
9.5	Glucemia	110
	Tabla 9: Resumen del Modelo ANOVA en Glucemia	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 10: Medidas de resumen de Glucemia en cada grupo=Concentración	111
	Grafico N° 4: Gráfico de las medias e IC95% de Glucemia en cada concentración....	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 11: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	¡Error! Marcador no definido.
9.6	Hemoglobina Glicosilada (HbG)	113
	Tabla 12: Resumen del Modelo ANOVA en HbG (sin suponer igualdad de varianzas)	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 13: Medidas de resumen de HbG en cada grupo=Concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Grafico N° 5: Gráfico de las medias e IC95% de Hb Glicosilada en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 14: Comparaciones múltiples – Test T3 de Dunnett (no supone igualdad de varianzas)..	¡Error! Marcador no definido.
9.7	Colesterol	115
	Tabla 15: Resumen del Modelo ANOVA en Colesterol	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 16: Medidas de resumen de Colesterol en cada grupo=Concentración	117
	Grafico N° 6: Gráfico de las medias e IC95% de Colesterol en cada concentración ...	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 17: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	¡Error! Marcador no definido.
9.8	HDL Colesterol	119
	Tabla 18: Resumen del Modelo ANOVA en HDL Colesterol (sin suponer igualdad de varianzas)	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 19: Medidas de resumen de HDL Colesterol en cada grupo=Concentración ...	¡Error! Marcador no definido.
	Grafico N° 7: Gráfico de las medias e IC95% de HDL-Colesterol en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 20: Comparaciones múltiples – Test T3 de Dunnett (no supone igualdad de varianzas)..	¡Error! Marcador no definido.
9.9	LDL Colesterol	122
	Tabla 21: Resumen del Modelo ANOVA en LDL Colesterol	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 22: Medidas de resumen de LDL Colesterol en cada grupo=Concentración	123
	Grafico N° 8: Gráfico de las medias e IC95% de LDL-Colesterol en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 23: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	¡Error! Marcador no definido.
9.10	Triglicéridos	125
	Tabla 24: Resumen del Modelo ANOVA en Triglicéridos	¡Error! Marcador no definido.

	Tabla 25: Medidas de resumen de Triglicéridos en cada grupo=Concentración ..	¡Error! Marcador no definido.
	Grafico N° 9: Gráfico de las medias e IC95% de Triglicéridos en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 26: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	¡Error! Marcador no definido.
9.11	Triglicéridos/HDL colesterol	128
	Tabla 27: Resumen del Modelo ANOVA en Plombemia (sin suponer igualdad de varianzas).....	128
	Tabla 28: Medidas de resumen de Plombemia en cada grupo=Concentración.....	128
	Grafico N° 10: Gráfico de las medias e IC95% de Triglicéridos/HDL -Colesterol en cada concentración	129
	Tabla 29: Comparaciones múltiples – Test T3 de Dunnett (no supone igualdad de varianzas)..	¡Error! Marcador no definido.
9.12	Ácido Úrico.....	131
	Tabla 30: Resumen del Modelo ANOVA en Ácido Úrico.....	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 31: Medidas de resumen de Ácido Úrico en cada grupo=Concentración.....	132
	Grafico N° 11: Gráfico de las medias e IC95% de Ácido Úrico en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 32: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	¡Error! Marcador no definido.
9.13	Proteína C Ultrasensible.....	134
	Tabla 33: Resumen del Modelo ANOVA en Proteína C	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 34: Medidas de resumen de Proteína C en cada grupo=Concentración	135
	Grafico N° 12: Gráfico de las medias e IC95% de Proteína C Ultrasensible en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 35: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	135
9.14	Cambio de peso.....	137
	Tabla 36: Resumen del Modelo ANOVA en Cambio de peso.....	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 37: Medidas de resumen de Cambio de Peso en cada grupo=Concentracion	138
	Grafico N° 13: Gráfico de las medias e IC95% de Cambio de peso en cada concentración	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 38: Comparaciones múltiples – Test de Tukey	138
9.15.	MASA Grasa	140
	Tabla 39: Grasa por Concentracion	141
	Grafico N° 14: Diagrama de Box-Plot para masa grasa en cada concentración ..	¡Error! Marcador no definido.
	Tabla 40: Test de Dunn para comparaciones multiples de Kruskal-Wallis con p-valúes ajustados por el método de Benjamini - Hochberg.	¡Error! Marcador no definido.
	9.15.1. Informes del centro de diagnóstico por imágenes.....	142
X.	DISCUSIÓN	144
10.	DISCUSIÓN.....	145
XI.	CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN	156
11.	CONCLUSIONES Y PROYECCIÓN DE LA TESIS	157
XII.	PRESENTACIONES, PUBLICACIONES Y PREMIOS SURGIDOS DE LA INVESTIGACION DEL DOCTORADO	160

12.1. Participacion en congresos ó reuniones similares nacionales e internacionales con trabajos surgidos de la investigacion del doctorado.....	161
12.2 Publicaciones	163
12.3 Biocell.....	164
12.4 Premios	164
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	166
13.1. Medio Ambiente y Salud Ambiental	¡Error! Marcador no definido.
12.2. Plomo	173
12.3. Síndrome Metabólico.....	181
12.4. Material y Método.....	¡Error! Marcador no definido.
12.5. Discusión y Conclusión	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

AcPb	Acetato de Plomo
AGNE	Ácidos grasos no esterificados
AHA	American Heart Associations
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes
ALA-D	Acido Delta Amino levulínico Deshidratasa
ALA-U	Acido Amino Levulínico
APA	Atención Primaria Ambiental
CAAA	Ley de Aire Limpio
CC	Circunferencia de Cintura
CCC	Circunferencia de Cadera
CDC	Center for Disease Control and Prevention.
CMO	Composición mineral ósea
CPSC	Comisión de Productos de Consumo Seguros
Cu	Cobre
CP	Coproporfirinas III
CV	Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
ECC	Enfermedad Cardíaca Coronaria
ECV	Enfermedad Cardiovascular
EPA	U.S. Environmental Protection Agency (Agencia de Protección Ambiental)
FHS	Ley Federal de Sustancias Peligrosas
FFA	Ácidos Grasos Libres
FRCV	Factor de riesgo cardiovascular
GEO	Global Environment Outlook
GLESMO	Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico
GSH	Glutación
Hb	Hemoglobina
HbG	Hemoglobina Glicosilada
HDL-C	HDL Colesterol, lipoproteínas de alta densidad
Hg	Mercurio
HOMA IR	Insulinemia basal

HTA	<i>Hipertensión Arterial</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	<i>Índice de masa corporal</i>
IL-6	<i>Interleucina-6</i>
IR	<i>Resistencia Insulínica</i>
IQ	<i>Coficiente Intelectual</i>
IUPAC	<i>Unión Internacional de Química Pura y Aplicada</i>
Lp(a)	<i>Lipoproteína (a)</i>
LDL-C	<i>LDL Colesterol, lipoproteínas de baja densidad</i>
MESYAS	<i>Metabolic Syndrome in Active Subject in Spain</i>
MP	<i>Metales pesados</i>
MSF	<i>Médicos Sin Fronteras</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III</i>
NO	<i>Óxido nítrico</i>
NPL	<i>Lista de Prioridades Nacionales</i>
ODS	<i>Objetivos de Desarrollo Sostenible</i>
OMS	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
ONU	<i>Organización de las Naciones Unidas</i>
OPS	<i>Organización Panamericana de la Salud</i>
PA	<i>Presión arterial</i>
PAI	<i>Porfiria aguda intermitente</i>
PCR	<i>Proteína C Reactiva</i>
PCRU	<i>Proteína C Reactiva Ultrasensible</i>
Pb	<i>Plomo</i>
Pb-S	<i>Plomo en sangre</i>
ppb	<i>Partes por billón</i>
PNUMA	<i>Programa de las Naciones Unidas para el Ambiente</i>
PPE IX	<i>Protoporfirinas IX</i>
SNC	<i>Sistema Nervioso Central</i>
SM	<i>Síndrome Metabólico</i>
UICN	<i>Congreso Mundial de la Naturaleza</i>
US-EPA	<i>Agencia de Protección Ambiental de los EUA</i>

RESUMEN

La contaminación ambiental y la intoxicación con plomo constituyen uno de los problemas de salud pública en todo el mundo, afectando múltiples sistemas del organismo; en especial sistema nervioso, hematopoyético, cardiovascular, renal, endocrino y óseo. Dentro de las patologías crónicas, numerosos investigadores, utilizando modelos experimentales con animales, evidenciaron que la exposición al plomo, modifica el normal funcionamiento del metabolismo de los lípidos y sus respectivas concentraciones séricas, lo que podría acarrear serios trastornos circulatorios.

El conocimiento de todos los componentes de la enfermedad aterosclerótica, es muy importante, puesto que puede evolucionar de modo asintomático, con súbitas complicaciones, con secuelas e incluso la muerte.

Una serie de factores de riesgo coronario, que incluyen intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hipertensión arterial (HTA) y perfil lipídico alterado, definen el síndrome metabólico (SM). Otras alteraciones se fueron sumando, como obesidad abdominal, presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) e incremento en las concentraciones de ácido úrico.

Los factores de riesgos nuevos o emergentes como los contaminantes ambientales, hacen difícil una completa evaluación del efecto que todos ellos ejercen sobre la salud cardiovascular.

Objetivo general: determinar la dosis de plomo capaz de inducir síndrome metabólico en un modelo experimental.

Objetivos específicos: evaluar si la inducción del síndrome metabólico por plomo es dosis dependiente. Evaluar si el síndrome metabólico generado por plomo, se acompaña de modificaciones en el componente adiposo. Determinar si el síndrome metabólico generado por plomo modifica los niveles de proteína C reactiva ultrasensible como marcador de inflamación.

Materiales y métodos: Se trabajó con ratas macho, adultas de la cepa Wistar. Los animales fueron mantenidos en un ambiente de temperatura, humedad, y ciclos luz / oscuridad controlados y alimentados con alimento balanceado y agua ad-libitum. Las ratas al destete (21 días de vida) se dividieron en 6 grupos, grupo control libre de plomo y 5 grupos tratados con distintas concentraciones de acetato de plomo (AcPb): Grupo 1: 0,5 ppm, Grupo 2: 25 ppm, Grupo 3: 100 ppm, Grupo 4: con 250 ppm, Grupo 5: 1000 ppm en el agua de bebida. El tiempo de tratamiento es concentración dependiente, 6 meses, 4 meses, 3 meses, 2 meses y 1 mes, respectivamente. Se realizó la extracción de sangre al finalizar los tiempos de tratamiento de cada grupo, se determinó ácido delta amino levulínico deshidratasa y Plombemia como marcadores biológicos de exposición al metal; glucemia, hemoglobina glicosilada (HbG), colesterolemia, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos, proteína C reactiva y ácido úrico. Los animales fueron pesados desde el destete hasta el final del estudio cada 15 días hasta sacrificarlos. Se utilizó densitometría ósea corporal total para la medición de masa grasa. Se les tomó la presión arterial antes de sacrificarlos. Se usó en el análisis estadístico un modelo de ANOVA con un factor (Concentración). Se verificó el supuesto de igualdad de varianzas mediante el test de estudentizado *de Breusch - Pagan*, y en aquellos casos donde el test rechaza la hipótesis de igualdad de varianzas se utilizó los resultados del ANOVA. Para las comparaciones múltiples de las medias de cada grupo se usó el test *T3 de Dunnett*. En todos los casos se presentó la gráfica de los efectos, medias y sus IC95% para cada concentración.

Resultados: El modelo de intoxicación utilizado en este trabajo se caracterizó por provocar un incremento en la presión arterial de los animales, en estadios muy precoces de exposición 0,5 ppm. Se encontró diferencias en la distribución de los rangos entre control y todos los grupos tratados; así también entre 1000 ppm y todos los grupos. Al evaluar los marcadores de exposición al metal, la plumbemia mostró diferencias significativas entre las medias según la concentración, mientras el grupo control exhibió valores de Pb no detectable.

Las medias de Plombemia difieren significativamente entre grupos, a excepción de 25 ppm y 0,5 ppm. Lo mismo ocurre con el ALA-D, se encontró diferencia significativa entre las medias según el nivel de concentración y significativamente diferente entre Control y el resto de los grupos con $P < 0,001$ a excepción de 25 ppm y 0,5 ppm.

Todos los parámetros lipídicos estudiados evidenciaron modificaciones, siendo más significativa la diferencia del control con 0,5 ppm y con 1000 ppm. Las medias de colesterol total, difieren significativamente entre los grupos y el control, excepción 25 ppm. La fracción considerada como preventiva de aterogénesis, el HDL-C presentó diferencias significativas entre los grupos y el control, excepción 0,5 ppm. La media de LDL-C del control, difiere significativamente de los grupos cuya concentración es de 100 ppm o superior. La media de Triglicéridos del control, difiere significativamente con los otros grupos. Se realizó el índice TG/HDL-C encontrando que las medias del grupo control, difieren significativamente de los otros grupos.

En todas las concentraciones, aún en la más baja, se observó aumento en los niveles de glucemia siendo la más significativa la de mayor dosis, con modificaciones en los niveles de Hb Glicosilada. Con respecto al cambio de peso, la media es significativamente diferente entre control y el resto de los grupos con $p < 0,001$. Al realizar la valoración de tejido graso, se encontró un incremento de masa grasa en todos los grupos con respecto al control. Se encontró diferencias significativas en ácido úrico entre control y el resto de los grupos, como en proteína C ultrasensible a excepción de 25 ppm.

Conclusión: Estos hallazgos evidenciaron, que el plomo es capaz de inducir síndrome metabólico desde las concentraciones más bajas y sugiere que el tiempo de exposición cobra mayor fuerza en la intoxicación y en los efectos producidos, que la concentración misma en bajas dosis. El plomo constituye un factor de riesgo cardiovascular no tradicional, emergente, que suma o potencia su acción a los factores tradicionales

Palabras clave: *“Toxicología ambiental- Plomo- síndrome metabólico-ratas”*

ABSTRACT

Environmental contamination and lead poisoning are one of public health worldwide problems, affecting multiple body systems, especially nervous systems, hematopoietic, renal, cardiovascular, endocrine and bone, among others. Within the chronic pathologies, numerous researchers, using experimental animal models, showed that lead exposure, modifies normal functioning of lipids metabolism and their respective serum concentrations that could lead to serious circulatory disorders.

The knowledge of all components of atherosclerotic disease, is very important due it can evolve in an asymptomatic way, with sudden complications with sequels and even death.

A series of coronary risk factors, which include glucose intolerance, hyperinsulinemia, arterial hypertension (AH) and altered lipid profile, define the metabolic syndrome (MS). Other alterations were added, such as abdominal obesity, presence of low density lipoprotein (LDL-C) small and dense and increase in the concentrations of uric acid.

The new or emerging risk factors, such as environmental contaminants, makes difficult a complete evaluation of the effect of all of them on cardiovascular health.

General objective: to determine lead doses that can induce metabolic syndrome in an experimental model.

Specifics objectives: to assess if metabolic syndrome induction is dose dependence. To assess whether metabolic syndrome generated by lead, is accompanied by changes in fat component. Determine if metabolic syndrome generated by lead modifies levels of ultrasensitive protein C reactive as an inflammatory marker.

Material and method: we worked with adult white male, Wistar rats, in a controlled environment of temperature and humidity cycles light / darkness and fed with balanced food and water ad libitum. Weaning mice (21 days of life) were divided into 6 groups, lead-free control group and 5 groups treated with different concentrations of lead (AcPb) acetate: Group 1: 0.5 ppm, group 2: 25 ppm, group 3: 100 ppm, group 4: with 250 ppm Group 5: 1000 ppm in drinking water. The treatment time in concentration dependent, longer with lower concentration, 6 months, 5 months, 3 months, 1 month, respectively.

When the time had finished it was done the blood extraction for the determination of erythrocyte ALA-d (acid delta amino levulinic dehydratase) and blood lead as biological markers of metal exposure. It was determining blood glucose, hemoglobin, glycosylated (HbG), cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, protein C reactive, uric acid. Animals were weighed from weaning until the end of the study every 15 days till sacrifice. Bone densitometry was used for the measurement of body fat.

It was taken the arterial pressure prior to sacrifice. In the statistical analysis An ANOVA model with a factor (concentration) was used. It was verified the assumption of equality variances using the test of Breusch - Pagan, and in those cases where the test rejects the hypothesis of equality of variance is used the results of the ANOVA. To multiple comparisons of means of each group the Tukey test was used for. In all cases the graph of effects is presented (stockings and their 95% for each concentration).

Results: Intoxication model used in this work was characterized by provoking an increase in the arterial pressure of animals, in the very early stages of exposure 0.5 ppm. It was found differences between ranks distribution of among all groups and control treaties and 1000 ppm and all groups. Assessing exposure to metal markers, the plumbemia shown significant differences between the averages depending on the concentration, while in the control group shown no detectable Pb values. The plumbemia average differs significantly between the groups, with the exception of 25 ppm and 0.5ppm. The same occurs in the ALA-d, significant difference was found groups with $P < 0.001$ with the exception of 25 ppm and 0.5ppm.

All lipid metabolic syndrome parameters studied, prove to be altered, being more significant difference regarding the control of 1000 ppm and 0.5 ppm. Averages cholesterol

measures differs significantly between the groups, with the exception of 25 ppm. The fraction considered to be preventive of atherogenesis, the HDL-C average differs significantly between the groups, with the exception of 0.5ppm. The average of LDL-C of control, significantly differs from the groups which its concentration is 100 ppm or superior. The average of control triglycerides significantly differs with the others groups. It was done the TG/HDL-C index, finding that the averages of the control group, significantly differs from the others groups.

Even in the lower concentrations, it was observed increments in the levels of glucose being the most significant with higher doses and changes in Hb Glucosidal levels. With respect to the change in weight, the average is significantly different between control and the rest of the groups with $P < 0.001$. To conduct fatty tissue assessment by densitometry techniques, it was found an increase in fat mass in all groups relative to the control. It was found significant differences in uric acid between control and the rest of the groups, as in ultrasensitive C protein, with the exception of 25ppm.

Conclusion: These findings show that lead is able to induce metabolic syndrome from lower concentrations and suggests that the exposure time gains greater strength in intoxication and in the produced effects, that the same concentration in lower doses. Lead is a not traditional, emerging cardiovascular risk factor that sum or power its action to traditional factors.

Keyword: "Environmental Toxicology"- lead - metabolic syndrome -rats

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION

1. I. Medio Ambiente y Salud Ambiental

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que, en el 2012, más de 7 millones de personas murieron, una de cada ocho del total de muertes en el mundo fue como consecuencia de la exposición a contaminantes atmosféricos; con una estimación en América de cerca 131 mil muertes vinculadas a los mismos.

Más de 100.000 productos químicos se liberan en el medio ambiente cada año como consecuencia de su producción, uso y eliminación. Sustancias o contaminantes vertidos en el medio ambiente pueden ser de origen natural, erosiones, volcanismo, minería o de origen antropogénico provenientes de industrias y/o procesos industriales. Estos datos revelan un vínculo entre la exposición a contaminantes atmosféricos en general y enfermedades cardiovasculares, así como intoxicaciones sistémicas y cáncer. Las muertes debidas a la contaminación atmosférica, son caracterizadas según la enfermedad: 40% cardiopatía isquémica; 40% accidente cerebrovascular; 11% neumopatía obstructiva crónica; 6% cáncer de pulmón; y 3% infección aguda de las vías respiratorias inferiores en los niños, entre otros.

“Los riesgos debidos a la contaminación atmosférica son superiores a lo que previamente se pensaba o entendía, en especial para las cardiopatías y los accidentes cerebro vasculares”. “En la actualidad hay pocos riesgos que afecten tanto a la salud en el mundo como la contaminación atmosférica” señaló María Neira, directora del Departamento de la OMS de Salud Pública, Medio Ambiente y Determinantes Sociales de la Salud **(1)**.

En el año 1992, en la Cumbre de la Tierra de Río de Janeiro fueron puestos en evidencia los problemas ambientales, destacando como tales, el cambio climático, la pérdida de biodiversidad, la contaminación de los océanos, la escasez y mal uso del agua, la pérdida y degradación de los suelos agrícolas y forestales, la desertificación, la falta de vivienda y saneamiento básico. El aire, el agua y el suelo, son esenciales, por lo que es importante mantener y no destruir el equilibrio ecológico de la misma. El medio ambiente se ha ido modificando, en parte por el importante rol que los fenómenos

naturales han jugado en este cambio; pero no menos importante ha sido en esta problemática, la acción del hombre **(2,3)**.

La contaminación ambiental es un cambio indeseable en las características del aire, agua o suelo, que afecta negativamente a todos los seres vivos del planeta. Cambio que se genera principalmente por la acción del ser humano, por el uso y consumo de los recursos naturales asociado al desarrollo industrial, comercial, conjuntamente con la infraestructura social, económica y cultural. Todos estos factores son determinantes en la alteración del medio ambiente y la salud del hombre **(4,5)**.

El acelerado proceso de desarrollo y urbanización de las ciudades y la salud tienen una relación directa; cuando es insuficiente conduce a la pobreza, un avance inadecuado lleva al consumo excesivo con la consiguiente pérdida de los recursos biológicos y degradación de los ecosistemas **(6)**. Todo esto trae consigo un gran número de enfermedades, originadas por la contaminación atmosférica, la acumulación creciente de desechos domésticos e industriales, la vivienda precaria entre otros. También se producen y fomentan estilos de vida negativos para la salud, como el consumo de tabaco, el sedentarismo y la sobre utilización del transporte automotriz.

Surge entonces el término *Salud ambiental* como concepción integral y moderna la cual sugiere que un entorno sano, sustenta y mantiene un modo de vida saludable y viceversa. Es decir, es aquella disciplina que comprende aspectos de la salud humana, incluida calidad de vida y es determinada por factores ambientales físicos, químicos, biológicos, sociales y psicosociales. También se refiere a la teoría y práctica de evaluar, corregir, controlar y prevenir aquellos agentes ambientales que pueden potencialmente afectar de modo adverso, en el presente y a futuras generaciones.

“*Salud Ambiental*”, es entonces un concepto general que se fue ampliando a medida que pasó el tiempo, en el que se fueron asociando problemas de salud con el medio ambiente. Tal como lo expresa la Carta Panamericana sobre Salud y Ambiente en el Desarrollo Humano Sustentable “la participación comunitaria debe plasmarse en estrategias para el desarrollo sostenible, incluyendo la atención primaria del ambiente,

la salud y la educación de los niños y adultos” **(7,8)**. Comprender el problema, ocuparse de la *salud ambiental* implica buscar una significativa disminución de patologías asociadas a las deficiencias de las condiciones medioambientales y de los servicios básicos a través de tareas que minimicen estos factores de riesgo para la salud de la población.

Los contaminantes que existen en nuestro medio ambiente pueden depositarse en los alimentos, vegetales y animales y de ahí entran al ciclo biológico de los seres humanos.

La Organización Panamericana de la Salud a través de la División de Salud y Ambiente, clasifica como "*riesgos tradicionales*" a aquellos vinculados con la pobreza y el escaso desarrollo, como el insuficiente acceso a los servicios de abastecimiento de agua potable, cloacas, servicios de limpieza urbana, vivienda, contaminación intra domiciliarios. Y los "*riesgos modernos*" son aquellos relacionados con el desarrollo pero que carecen de salvaguardas en cuanto a los peligros del ambiente para la salud; por ejemplo: contaminación del agua, industrialización y agricultura intensiva, contaminación atmosférica vehicular e industrial, contaminación radiactiva, entre otros.

Francis Murray, de la Universidad Murdoch, de Perth (Australia) afirma que gran parte de la población mundial vive en áreas en las que los niveles de contaminación atmosférica exceden los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) **(9)**. El que la OMS haya establecido niveles tolerables de estos contaminantes en el medio ambiente se debe a que tienen pruebas suficientes de las consecuencias nocivas sobre la salud de las personas; sin embargo, las enfermedades asociadas con la contaminación no siempre son tomadas en cuenta.

La salud ambiental es, ampliando el término, aquella disciplina que comprende aspectos de salud humana, incluyendo la calidad de vida y están determinados por factores ambientales físicos, químicos, biológicos, sociales y psicosociales. También se refiere a la teoría y práctica de evaluar, corregir, controlar y prevenir aquellos factores en el ambiente que pueden potencialmente afectar adversamente la salud de presentes y futuras generaciones.

Varios factores simultáneos pueden tener efectos muy negativos sobre la salud. Un ambiente social desfavorable, una dieta inadecuada, la exposición a riesgos laborales, la adopción de hábitos no saludables (tabaco, alcohol, falta, de actividad física, etc.) y estar expuesto a contaminantes peligrosos puede incrementar el riesgo de enfermar por arriba de lo esperado que a la acción separada de cada uno de estos factores.

La implementación de programas como el programa europeo REACH, el cual regula el registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y los preparados químicos, fueron creados con el objetivo de garantizar un elevado nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente, así como la libre circulación de sustancias en el mercado interior; este tipo de programas permitirá reducir la incidencia de algunas enfermedades inducidas por la exposición a los productos químicos, en particular si éstos presentan propiedades cancerígenas, mutagénicas, tóxicas para la reproducción, etc., así como los riesgos para el medio ambiente, acumulación de sustancias químicas persistentes en las cadenas tróficas **(10)**.

También hay que señalar la relación entre las condiciones sociales, la pobreza, el desempleo y las desigualdades sociales con la salud humana **(11,12)**.

El debate sobre contaminantes y el cambio climático se encuentra dividido entre el "Entendimiento de Copenhague" que no pudo ser impuesto por un grupo de países liderados por Estados Unidos en la Conferencia de Copenhague realizada en diciembre del 2009, y el "Acuerdo de los Pueblos" que sintetiza las conclusiones de los 17 Grupos de Trabajo de la Conferencia Mundial de los Pueblos sobre el Cambio Climático y los Derechos de la Madre Tierra, Cochabamba del 20 al 22 de abril del 2010. El "Acuerdo de los Pueblos" parte de una visión integral sobre el cambio climático, incorporando el tema de las causas estructurales de la crisis climática, el rompimiento de la armonía con la naturaleza y la necesidad de reconocer los derechos de la Madre Tierra para garantizar los derechos humanos, la importancia de crear un Tribunal de Justicia Climática y Ambiental, y el desarrollo de una democracia global para que los pueblos decidan sobre un tema que afecta a toda la humanidad y al Planeta.

Por otra parte, el "Entendimiento de Copenhague" representa un paso atrás con relación al Protocolo de Kyoto proponiendo una metodología de compromisos voluntarios para los países industrializados responsables principales del cambio climático. Para responder a la amenaza del cambio climático la Organización de las Naciones Unidas (ONU), aprobó en 1997 el Protocolo de Kyoto, que fue ratificado por 156 países y, finalmente, rechazado por los mayores contaminantes del mundo: Estados Unidos y Australia. El Protocolo establecía el objetivo de reducir las emisiones de gases de efecto invernadero en una media del 5,2 por ciento con respecto a los niveles de 1990 para el año 2012. El comercio de emisiones, el principal mecanismo para alcanzar esta meta, fue impulsado por los Estados Unidos a raíz de la fuerte presión de las grandes empresas. El acuerdo divide y privatiza la atmósfera como si fueran parcelas e instituye un mecanismo de compra y venta de "permisos de contaminación" como si se tratara de una mercancía cualquiera **(13, 14)**.

En el marco del Sexto Programa Comunitario de Medio Ambiente la Unión Europea elaboró la Estrategia sobre Medio Ambiente y Salud (primer ciclo 2004-2010). El objetivo general de esta iniciativa fue reducir en Europa las enfermedades que provocan los factores medioambientales mediante la instauración de políticas en este ámbito. Para lograr este objetivo la Unión Europea plantea que se deben ampliar los conocimientos sobre los problemas sanitarios vinculados con la degradación del medio ambiente, con el fin de prevenir las nuevas amenazas a la salud derivadas de la contaminación ambiental **(15)**. Prácticamente no existe un sector de la actividad humana que no utilice productos químicos por los enormes beneficios que representan a la sociedad.

Todas las sustancias químicas son tóxicas en algún grado, por lo que el riesgo a la salud está en función de la severidad de la toxicidad, de la magnitud, forma y tiempo de exposición. Los contaminantes atmosféricos no son estáticos; por el contrario, se trasladan a través del viento a regiones alejadas y caen sobre la superficie del planeta en forma de lluvia, contaminando el suelo, los mares, los ríos, las lagunas e incluso llegan a las napas subterráneas.

El Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, PNUMA, como parte de su mandato de evaluar e informar sobre el estado del medio ambiente, inició

en 1995 el proceso de elaboración de Evaluaciones Ambientales Integrales, llamadas Perspectivas del Medio Ambiente, GEO por sus siglas en inglés, (Global Environment Outlook). A través de este proceso se producen periódicamente Informes del Estado del Medio Ambiente a nivel mundial, regional, subregional, nacional y municipal.

En el marco del proyecto GEO y respondiendo al llamado del Foro de Ministros de Medio Ambiente y a las actividades relacionadas con la Cumbre de Johannesburgo, se puso en marcha en 2001 el proyecto GEO Ciudades, que buscaba promover una mejor comprensión de la dinámica de las ciudades y sus ambientes, suministrando a los gobiernos municipales, a científicos, formuladores de políticas y al público en general; información confiable y actualizada sobre el medio ambiente de las ciudades y así proveer una base para la formulación de políticas y la toma de decisiones **(16)**.

La contaminación atmosférica con metales se debe fundamentalmente al crecimiento de la utilización o empleo de metales pesados en actividades industriales y agrícolas. El término metal pesado se refiere a cualquier elemento químico metálico que tiene una alta densidad y es tóxico en concentraciones bajas en plantas, animales y seres humanos. Aproximadamente existen unos 30 metales y metaloides que son potencialmente tóxicos para los seres humanos. Estos elementos afectan las células y organismos vivos de varias maneras; algunos metales pesados tienen funciones esenciales y son tóxicos en sobredosis, mientras que otros son altamente tóxicos y /o xenobióticos en dosis bajas **(17-19)**.

Los metales pesados, no son biodegradables y persisten en el ambiente durante largos periodos, causando serios problemas eco-toxicológicos. Además, algunos metales tóxicos pueden imitar metales esenciales y así acceder a importantes dianas moleculares, ingresando y persistiendo en el ciclo biológico de los individuos a lo largo del tiempo como es el caso del plomo (Pb); metal acumulativo, ampliamente distribuido en el medio ambiente como producto del desarrollo industrial. La intoxicación con este metal, es en general crónica por su propiedad biológica de ser acumulativo y producir un efecto polimorfo por su mecanismo de acción y depósito.

El plomo es un metal tóxico presente de forma natural en la corteza terrestre. Su uso generalizado ha dado lugar en muchas partes del mundo a una importante

contaminación del medio ambiente y un nivel considerable de exposición humana con graves problemas de salud.

Entre las principales fuentes de contaminación ambiental destacan la explotación minera, la metalurgia, actividades de fabricación y reciclaje y, en algunos países, el uso persistente de pinturas y gasolinas con plomo. Más de tres cuartas partes del consumo mundial de plomo corresponden a la fabricación de baterías de plomo-ácido para vehículos de motor. Sin embargo, este metal también se utiliza en muchos otros productos, como pigmentos, pinturas, material de soldadura, vidrieras, vajillas de cristal, municiones, esmaltes cerámicos, artículos de joyería y juguetes, así como en algunos productos cosméticos y medicamentos tradicionales.

También puede contener plomo el agua potable canalizada a través de tuberías de plomo o con soldadura a base de este metal. En la actualidad, buena parte del plomo comercializado en los mercados mundiales se obtiene por medio del reciclaje **(20)**.

En general la exposición se produce a través de diversas fuentes relacionadas a etiologías laborales y contaminaciones ambientales, sumado al escaso grado de cumplimiento de los reglamentos de higiene y de seguridad ambiental y laboral **(21,22)**. La tendencia al incremento en la producción y utilización de plomo en América Latina hizo que aumente el riesgo en la exposición y daños en la salud de la población; la OMS ya en el año 1989 describió 113 ocupaciones que emplean el metal **(23,24)**.

La epidemia mundial de intoxicaciones infantiles con plomo ha sido documentada nuevamente por The New York Times en su Blog de la Tierra. El artículo de opinión, que reproduce resultados de investigaciones, estima que aproximadamente 26 millones de personas están en riesgo de exposición al plomo a nivel mundial y que de acuerdo con el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud, un compilador líder de datos mundiales de salud, hay más de 850.000 muertes asociadas con la exposición al plomo cada año. Esta cifra no incluye eventos de intoxicación aguda. En 2015, *Pure Earth*, una organización sin fines de lucro a nivel mundial, identificó cerca de 800 sitios en todo el mundo donde la exposición a altos niveles de plomo está causando envenenamiento agudo, y eso es solo una fracción de las áreas afectadas. La causa más común de esta grave intoxicación es el reciclaje en el

patio trasero de las baterías de automóviles usados para fundir plomo dentro de la reventa. Miles de estas operaciones informales de reciclado de baterías de plomo-ácido se dispersan alrededor de las áreas urbanas y están envenenando a niños y adultos en cantidades récord. En el artículo, también se hace referencia al daño que la exposición al plomo causa en los niños, provocando efectos negativos en el desarrollo cognitivo de los menores y los vuelve más propensos a la agresión y la violencia, con daño neurológico, disminución del cociente intelectual, anemia, aumento de la presión arterial, dolores de cabeza crónicos e infertilidad **(25)**.

El plomo se absorbe por ingestión, inhalación y únicamente por piel los compuestos orgánicos, una vez que ingresa al organismo, se distribuye a los diferentes tejidos, unido a los grupos sulfhidrilos de las proteínas; el resultado de su toxicidad es debido a que es un ion bivalente, compite con el calcio produciendo efectos sobre los sistemas hematopoyético, hepático, renal, reproductivo, gastrointestinal y nervioso **(26)**.

Actúa inhibiendo la síntesis del grupo hemo lo que desencadena una anemia hipocrómica. Se deposita en huesos intercambiándose con el calcio, acumulándose en el tejido óseo en un 95% y éste se puede convertir en una reserva que mantiene el metal por períodos prolongados, hasta de 10 años; pudiéndose liberar hacia el torrente sanguíneo en especial durante el embarazo, la lactancia, etc. colocando en riesgo a las mujeres y a sus hijos, ya que atraviesa fácilmente la barrera placentaria, llega al feto y además es excretado hacia la leche materna.

El Centro de Investigaciones en Salud Poblacional del Instituto Nacional de Salud Pública, ha documentado que el peso al nacer se ve afectado de una manera importante por el contenido de plomo depositado en los huesos de la madre gestante **(27-29)**. De tal manera que las deficiencias en el individuo de hierro, proteínas, calcio y/o zinc, permiten la absorción con mayor facilidad el plomo.

Aunque el problema es bien conocido y muchos países han tomado medidas, la exposición al plomo, sobre todo en la infancia, sigue siendo por su alta incidencia un problema importante para los profesionales sanitarios y los responsables de la salud pública en todo el mundo. Si bien existen buenos sustitutos sin plomo, sigue habiendo muchas pinturas con altas concentraciones de plomo que se siguen utilizando en

muchos países con fines decorativos. El problema es que los niños son muy sensibles, más vulnerables a los efectos adversos del metal durante el crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso, en ellos se presenta mayor absorción por las vías respiratorias y la oral, sobre todo por esta última si padece desnutrición, deficiencia de calcio, de hierro, de fósforo, de zinc y de vitamina D e infecciones gastrointestinales.

La preocupación con respecto al plomo se centra especialmente en los niños pues las manifestaciones clínicas a veces son imperceptibles pueden incluir desde síndrome convulsivo, pseudotumor cerebral, problemas auditivos, cardiovasculares, nefrológicos y hematológicos en niños expuestos al plomo **(30-32)**.

Del 25 al 31 de octubre de 2015 se celebró la Semana internacional de prevención de la intoxicación por plomo y de promoción del plomo en la pintura. Se replicó en el 2016 y 2017, aunque la intoxicación por plomo es totalmente prevenible, se calcula que la exposición a este metal es responsable de un 0,6% de la carga mundial de morbilidad; siendo mayor en las regiones en desarrollo. El propósito de estos encuentros fue concientizar acerca de las intoxicaciones por plomo y valorar los esfuerzos de los países para prevenir las intoxicaciones infantiles por plomo.

En su plan de actividades del 2016 y 2017, la Alianza contra el Plomo en la pintura marcó la meta de conseguir que a más tardar en 2020 todos los países cuenten con un marco normativo, a fin de eliminar por completo, de forma gradual el uso de las pinturas con plomo. En una encuesta efectuada por la Organización Mundial de la Salud y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, que coordinan conjuntamente la “Alianza contra el Plomo en la Pintura”, solo 62 gobiernos habían confirmado disponer de medidas jurídicamente vinculantes para el control de las pinturas con plomo. La Semana internacional de prevención de la intoxicación por plomo ofrece la oportunidad de movilizar el compromiso político y social, buscando reducir sustancialmente el número de muertes y enfermedades producidas por productos químicos peligrosos y por la contaminación del aire, el agua y el suelo. Se espera para el 2020 lograr gestionar de manera ecológica los productos químicos, los desechos y reducir significativamente su liberación al medio ambiente, para minimizar sus efectos adversos en la salud **(33,34)**.

La Dra. María Neira Directora de Salud Pública y Medio Ambiente, OMS en su declaración y contribución en esa semana centró la atención en los devastadores efectos que puede tener el plomo en la salud humana y recalcó su toxicidad, sobre todo para los niños. La intoxicación por plomo mata a unas 140.000 personas al año, dejando unas 600.000 con discapacidad intelectual, comportamientos antisociales y alteraciones neuroconductuales. Asimismo, puede ocasionar muchos otros problemas de salud, como anemia, enfermedades renales, hipertensión o daño de los órganos reproductores, siendo algunos de los efectos físicos, neurológicos y conductuales del plomo irreversibles. Uno de los objetivos fundamentales fue «Eliminar las pinturas con plomo», alertar de los peligros de la misma y estimular el uso de alternativas más seguras. Solo entonces se logrará la seguridad de los niños, puesto que no hay un nivel inocuo o umbral de exposición a este metal. Se puede encontrar plomo en la casa, los juguetes, los muebles y otros objetos, en la descomposición de la pintura con plomo de las paredes, los muebles y otras superficies del interior de las casas generan un polvo contaminado que los niños pequeños pueden ingerir con facilidad **(35)**.

En la Cumbre Mundial sobre el Desarrollo Sostenible de 2002, los gobiernos exigieron un abandono progresivo de las pinturas con plomo. En la actualidad, esto se ha logrado en cerca de 40 países. La Alianza Mundial para Eliminar el Uso del Plomo en la Pintura, dirigida conjuntamente por la OMS y el PNUMA (Programa de las Naciones Unidas para el Ambiente), ha establecido el objetivo de eliminar las pinturas con plomo en 2020. La OMS pide a todos los países que velen por la implantación de medidas nacionales para eliminarlas y gestionar los productos químicos de forma sostenible, a fin de garantizar nuestra seguridad y la de nuestros hijos **(36-38)**.

Una investigación encontró concentraciones de plomo y aluminio en la sangre de los cordones umbilicales de recién nacidos jamaquinos, indicativo de que sus madres estuvieron expuestas a fuentes primarias de contaminación como pinturas, polvo, suelo contaminado o emisiones industriales. El estudio aisló la sangre del cordón umbilical de 100 mujeres embarazadas y sus bebés para caracterizar la concentración de plomo, mercurio, cadmio, aluminio, arsénico y manganeso, en 2011. El estudio identificó una alta concentración de aluminio, 10,9 µg/l, en niños de madres con niveles socioeconómicos y educativos bajo **(39)**.

En 2009 se dictó la Resolución N° 07/09 en Argentina por la que “se prohíbe en todo el territorio del país, fabricación, importación para bienes consumo, comercialización y la entrega a título gratuito de pinturas, lacas y barnices, que contengan más de 0,06 g/100 g de plomo” **(40)**.

En cuanto al entorno laboral, como resultado de diversos procesos industriales, los trabajadores se ven expuestos a diferentes compuestos que contienen metales tóxicos como el plomo que ocasionan altos riesgos de enfermedades ocupacionales e impacto en el ecosistema **(41)**.

Aproximadamente un tercio de los nueve millones de defunciones de menores de cinco años que se producen cada año, se debe a causas y enfermedades relacionadas con el medio ambiente. Los factores de riesgo ambiental suelen actuar conjuntamente, y las condiciones económicas y sociales adversas, en particular los conflictos, la pobreza y la malnutrición, agravan sus efectos **(42)**.

Una de las estrategias con las que se puede abordar la problemática de la salud ambiental es la Atención Primaria Ambiental (APA), hoy la Salud y el medio ambiente constituyen un concepto binario, inclusivo y no excluyente. Jane Luchenco, (*American Association for the Advancement of Science*) menciona “Al evidenciarse la magnitud de los impactos humanos sobre los sistemas ecológicos del planeta, sería necesario comprender la conexión entre los sistemas, la salud humana, la economía, la equidad social y la seguridad nacional. El concepto de lo que constituye ‘el medio ambiente’ está cambiando aceleradamente” **(43)**.

La multiplicación de los conflictos socio ambientales en la Argentina pone de manifiesto diversas contradicciones que anidan en el modelo de desarrollo que rige las relaciones entre economía sociedad y ambiente. Estos conflictos son procesos sociales, que, por su impacto en el ámbito de lo público, involucran no sólo aspectos sociales y ambientales, sino también económicos, culturales y políticos **(44)**. La Nación sancionó en el año 2002 la Ley General del Ambiente N° 25.675, que establece las directrices básicas de la política ambiental nacional, sus herramientas y los principios de derecho ambiental aplicables a toda decisión pública o privada que pueda afectar al ambiente **(45)**.

Por otro lado, es muy importante el estudio de un sitio contaminado, el cual debe ser integral, abarcando parámetros de efecto y exposición en todo tipo de organismos, tanto en lugares habitados como no habitados. En relación a la salud humana, hay que evaluar: el estado de la población expuesta, enfermedades preexistentes, susceptibilidad individual y el estado inmunitario de los individuos. También las condiciones socioeconómicas: luz, agua potable, cercanía de industrias, anegación, cercanía de cursos de agua, número de pobladores, urbanización, emplazamiento del lugar. No menos importante y a tener en cuenta, es la percepción que tiene la gente, respecto de las condiciones en que vive. Las denuncias más frecuentes son por olores, humos y vapores irritantes, residuos, daño de árboles y plantas, desagües de líquidos, pájaros y animales muertos o enfermos, trastornos respiratorios y oculares. Sin embargo, después de años de estudio sobre contaminantes y a pesar de nuevos y mejores métodos de análisis y estudio, es muy difícil demostrar una relación directa entre un tóxico, el daño a la salud y alteraciones en el medio ambiente **(46)**.

La Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, aprobada en septiembre de 2015 por la Asamblea General de las Naciones Unidas, establece una visión transformadora hacia la sostenibilidad económica, social y ambiental de los 193 Estados Miembros que la suscribieron y será la guía de referencia para el trabajo de la institución en pos de esta visión durante los próximos 15 años. Incluye temas altamente prioritarios, como la reducción de la desigualdad en todas sus dimensiones, un crecimiento económico inclusivo con trabajo decente para todos, ciudades sostenibles y cambio climático, entre otros. La Agenda 2030 es una agenda civilizatoria, que pone la dignidad y la igualdad de las personas en el centro. Al ser ambiciosa y visionaria, requiere de la participación de todos los sectores de la sociedad y del Estado para su implementación **(47-49)**.

II. PLOMO

PLOMO

2. 1. Características del metal

2. 1.1. Plomo metálico

El plomo, uno de los metales pesados de mayor importancia por su uso en el campo industrial, es un contaminante en el medio laboral y ambiental. Por su estabilidad, ingresa al ecosistema manteniéndose y circulando a través de los ciclos biológicos. Dada su permanencia en el medio ambiente en forma de partículas, contamina el aire, los alimentos, el agua, la tierra, exponiendo al hombre a su influencia **(50,51)**.

Es un metal muy utilizado debido a su bajo punto de fusión, maleabilidad y alta densidad, así como por su capacidad para formar aleaciones. El empleo industrial del plomo y de sus aleaciones con antimonio y estaño, se remonta a los tiempos más antiguos. De hecho, las escuelas de Hipócrates y Plinio ya describieron intoxicaciones profesionales provocadas por este metal. Su acción toxica fue descrita en el siglo XVIII por Ramazzini, quien estudió las enfermedades del trabajo.

La OMS (Organización Mundial de la Salud), establece que existen 113 ocupaciones, oficios o industrias que trabajan con el metal. **(52,53)**.

El plomo es de color gris azulado, con un número atómico 82 y peso atómico 207,19 alta densidad: 11,35 g/cm³, por lo que se considera un metal pesado. Es blando, maleable, poco dúctil, mal conductor de la electricidad, que se empaña para adquirir un color gris mate. Es flexible, inelástico, funde con facilidad a 327,4°C, ebulle a 1725°C. Las valencias químicas son 2 y 4. Es relativamente resistente al ataque de los ácidos sulfúrico y clorhídrico, se disuelve con lentitud en ácido nítrico. El plomo es anfótero, forma sales, óxidos y compuestos orgánicos metálicos. Su propiedad biológica más importante es ser un tóxico acumulativo, es decir ingresa al organismo, una parte se deposita o acumula, y no hay relación entre el ingreso y la eliminación, siempre hay depósito. No es biodegradable por lo que se mantiene en el ciclo biológico de los individuos.

El hecho de no destruirse, ni degradarse y bioacumularse en los ecosistemas, hace de este metal una preocupación importante como elemento tóxico para los seres vivos (54). Ambientalmente se encuentra en tres posibles estados:

2. 1.2. Derivados inorgánicos

Son derivados inorgánicos los óxidos del plomo como el minio (Pb_3O_4) u óxido de plomo rojo, base de pinturas anticorrosivas, el litargirio o protóxido de plomo, la plattnerita, óxido simple anhidro de plomo (IV) de fórmula química PbO_2 , los cromatos color amarillo entre los que se encuentra la crocoita o cromatos de Pb ($PbCrO_4$) y el bióxido de plomo, utilizado como colorante amarillo, los sulfatos y sulfuros como la anglesita ($PbSO_4$) blanco de Holanda o de Venecia, la galena (PbS) empleado en alfarería. El carbonato anhidro de plomo ($PbCO_3$) o cerusita, carbonato básico de plomo o albayalde, carbonato de plomo o galena, empleado en alfarería. El arseniato de plomo, componente de numerosos insecticidas y el silicato de plomo utilizado en la industria del vidrio y/o peltre.

2. 1.3. Derivados orgánicos

Dentro de los derivados orgánicos se encuentra el acetato de plomo básico o subacetato de plomo, muy soluble por lo que se absorbe fácilmente por vía digestiva y dérmica, en bajas concentraciones (del orden del 1 %), se utiliza como mordiente en impresión y tinte textil y como desecante en pinturas y barnices. Fue y es muy utilizado en la industria azucarera, por más de cien años como un excelente clarificador. Sin embargo, debido a los peligros que representa para el personal de laboratorio la toxicidad de los químicos a base de plomo, por la constante exposición día a día durante muchos años, además de los daños al medio ambiente, muchos países tienen ahora leyes que prohíben o buscan evitar el uso de plomo con este fin.

El tetraetilo de plomo fue ampliamente utilizado como antidetonante, el estearato de plomo para dar consistencia al plástico y el nafteno de plomo son componente de los aceites y grasas de uso industrial. En el pasado, la principal fuente de ingreso del plomo al hombre eran las emisiones de los automóviles cuando se agregaba plomo tetraetilo a la nafta como antidetonante (55).

Con el reemplazo de este combustible por formulaciones libres de plomo, la ingesta por agua se volvió más importante; sin embargo, esta ingesta sigue representando no más del 20% de la ingesta total. El Código Alimentario Argentino, a su vez, establece el límite de 0,050 mg/L (50 µg/l). Cabe destacar que la OMS advierte que su límite no se puede alcanzar si la red de agua contiene cañerías de plomo, o con soldaduras de plomo, como es muy frecuente en Argentina **(56,57)**.

El plomo es un componente que ha sido utilizado en la sociedad industrial contemporánea en una amplia variedad de sectores; incluyendo la industria automotriz, la médica, la construcción, la industria naval, de generación eléctrica, la seguridad o la defensa. Uno de los principales materiales utilizados para aislar acústicamente ambientes del exterior y como protección anti – radiación, son las planchas de plomo.

Sus compuestos más importantes forman aleaciones con muchos otros metales, como las de formadas con estaño, cobre, arsénico, antimonio, bismuto, cadmio y sodio tienen importancia industrial.

Los compuestos del plomo son tóxicos y han producido intoxicaciones laborales. Sin embargo, en la actualidad ha disminuido por los controles e implementación en las empresas de normas de higiene y seguridad. El plomo rara vez se encuentra en su estado elemental, el mineral más común es el sulfuro, la galena, los otros minerales de importancia comercial son el carbonato, cerusita, y el sulfato, anglesita, que son mucho más raros.

La utilización actual que conlleva mayor exposición y peligro es la fabricación y reciclado de acumuladores y/o baterías. Otras aplicaciones importantes son la fabricación de carcasas para cables, elementos de construcción, pigmentos, soldadura suave y municiones.

Por su excelente resistencia a la corrosión, el plomo encuentra un amplio uso en la construcción, en particular en la industria química. Es resistente al ataque por parte de muchos ácidos, porque forma su propio revestimiento protector de óxido; algunos compuestos órgano -plúmbicos son utilizados de catalizadores en la fabricación de poliuretano.

2. I.4. Aplicaciones del plomo y sus derivados

- ✓ Extracción, tratamiento, refinado, laminado y vaciado de plomo y sus aleaciones.
- ✓ Fundición.
- ✓ Fabricación y reparación de acumuladores
- ✓ Fabricación y manipulación de óxidos, sales de Plomo, esmaltes en metal o cerámica.
- ✓ Fabricación de municiones y artículos pirotécnicos.
- ✓ Fabricación, soldaduras, pulido de objetos de Plomo.
- ✓ Soldadura o estañado con aleaciones de plomo.
- ✓ Fabricación de zinc.
- ✓ Fabricación y manipulación de derivados alquílicos.
- ✓ Fabricación de vidrios, peltre y decoración de cerámicos.
- ✓ Imprentas con linotipo.
- ✓ Reciclaje de plomo.
- ✓ Industria del plástico.
- ✓ Trabajos de plomería y cañerías de plomo.
- ✓ Templado de aceros.
- ✓ Preparación y empleo de insecticidas.
- ✓ Preparación y manipulación de pinturas anticorrosivas
- ✓ Naftas (tetraetilo de Pb).
- ✓ Sacarotécnicos, subacetato de Pb **(58)**.

2. II. Vías de exposición humana: fuentes

2. II.1. Exposición medio ambiental.

La contaminación medio ambiental por plomo es un fenómeno que fue aumentando, especialmente cuando se inició el uso de tetraetilo de plomo en las gasolinas en la década de los 40. Se estima que un billón de toneladas de Pb entraba en la atmósfera cada año, contribuyendo en un 70% el plomo derivado de las

gasolinas, por lo que fue reemplazado en 1996 por otros antidetonantes. Al ser un compuesto orgánico alcanzaba fácilmente los alvéolos pulmonares.

Por otro lado, el plomo es liberado al medio ambiente por fuentes naturales (Figura 2) como erosiones del suelo, desgaste de depósitos de minerales con plomo, emanaciones volcánicas, erosiones mineras e industriales. Las concentraciones de plomo ambiental en las grandes ciudades oscilan entre 1 y 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pudiendo alcanzar hasta 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aire.

Diferentes estudios han encontrado una correlación lineal entre el plomo del aire y el plomo en sangre cuando las concentraciones en el aire se mantienen dentro del límite de la normalidad. Sin embargo, cuando las concentraciones de plomo en el aire ascienden, esta relación deja de ser lineal. Así, los valores de plumbemia considerados como normales obtenidos en zonas rurales pueden ser hasta 8 veces inferiores a los obtenidos en las grandes ciudades (59).

El Plomo es un elemento químico particularmente peligroso, y se puede acumular en organismos individuales, pero también entrar en las cadenas alimenticias (Figura 1).

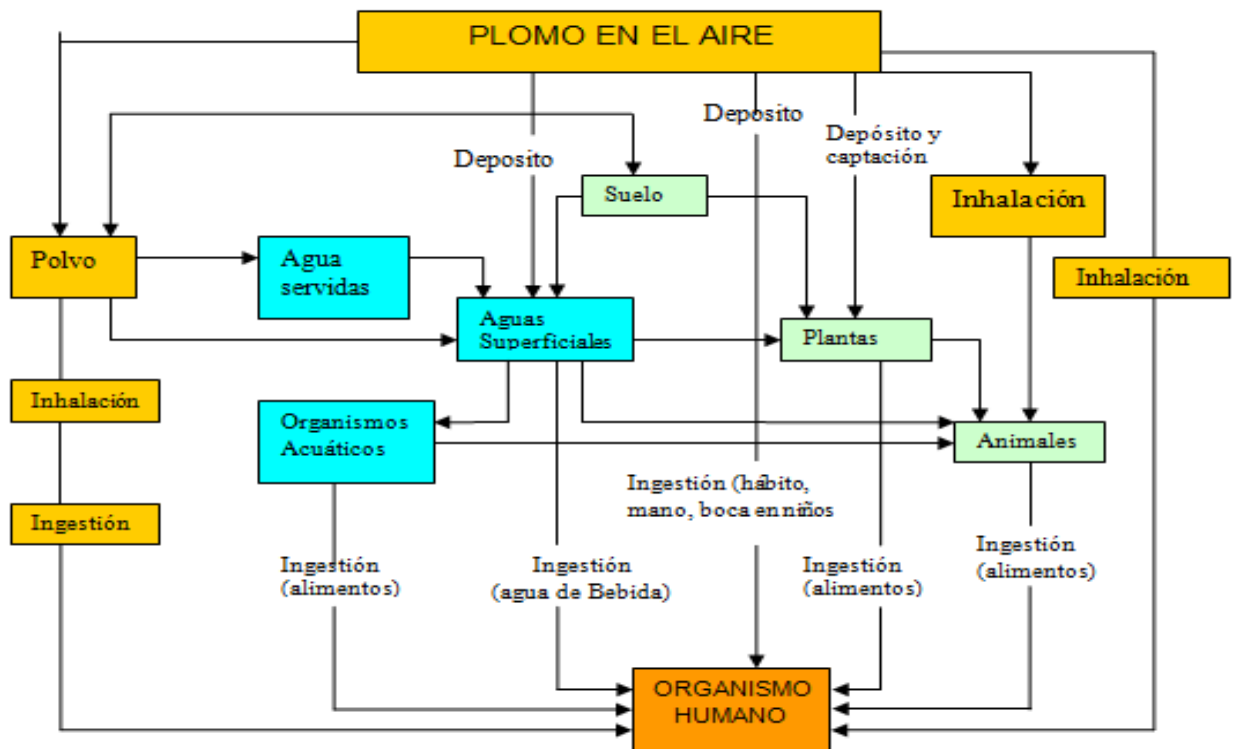


Figura 1. Fuentes naturales de Exposición a plomo

2. II.2. Exposición no laboral al plomo.

Una de las formas de exposición no laboral más importante ocurre a través de la vía digestiva, fundamentalmente en los niños por el llamado “hábito de pica”, caracterizado por ingerir en forma reiterada sustancias no alimenticias sobre todo en niños menores de 3 años **(60)**.

Las fuentes más importantes: Agua: el agua de consumo es una fuente importante de intoxicación. El plomo en estos casos procede de las tuberías de conducción del agua o de los depósitos con revestimiento de plomo. La solubilidad del plomo en los sistemas de conducción está influenciada por varios factores como la acidez, la concentración de calcio y sales en el agua y el tiempo que haya permanecido estancada el agua dentro de estos sistemas. Se fueron reemplazando estas cañerías por el PVC (policloruro de vinilo) pero las casas de más de 20 años de antigüedad en general tienen cañerías de plomo **(61)**.

Utensilios de cocina: Muchos utensilios fabricados con barro contienen plomo, así como algunos barnices utilizados en el esmaltado de cerámica. Cuando se introducen en ellos alimentos ácidos, se produce liberación del plomo provocando intoxicaciones.

Alimentos: las frutas y legumbres pueden contaminarse por el uso de insecticidas que contengan arseniato de Pb, o por haber zonas industriales con emisiones de plomo próximas a las zonas de cultivo. Generalmente este plomo se elimina fácilmente con el lavado de las frutas y verduras. Puede haber intoxicaciones por plomo secundarias a la ingesta de caza, perdigones, leche, harinas y pescados y moluscos procedentes de ríos contaminados **(62,63)**.

La Environmental Protection Agency (EPA) exhorta que la concentración de plomo en el aire que respira la población general, no exceda $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ como promedio durante un período de 3 meses. Según normas de la EPA y las reformas de la Ley de Aire Limpio (CAAA) de 1990 prohibieron la venta de gasolina con plomo a partir del 31 de diciembre de 1995. También limitaron la cantidad de plomo en el agua potable a $0,015 \text{ mg}/\text{l}$, aunque la meta es que el agua potable no contenga plomo. La Ley de Control de la Contaminación con Plomo del año 1988 requiere que la Comisión de Productos de Consumo Seguros (CPSC), la EPA y los estados reparen o retiren del

mercado los refrigerantes de agua que contienen plomo. Esta ley también requiere que los refrigerantes nuevos no contengan plomo (64).

Pinturas: esta es una fuente de intoxicación en niños por su hábito de pica. Si bien en el año 1993 fue limitado el contenido de plomo en los juguetes, en el año 2007 U.S. la Comisión para la Seguridad de los Productos de Consumo de EE.UU. exigió a Mattel retirar del mercado varios accesorios de juguetes para Barbie, debido a violación de la norma para pintura con plomo; la pintura en la superficie de los juguetes contenía niveles excesivos de plomo, prohibido por ley federal (65).

Otros: se han descrito casos aislados de intoxicación provocada por cosméticos, afrodisíacos, heroína y cocaína, adulterando el producto (66). Se puede encontrar en embalajes de dulces y chicles, tizas, lápices de colores, etc (Figura 2).

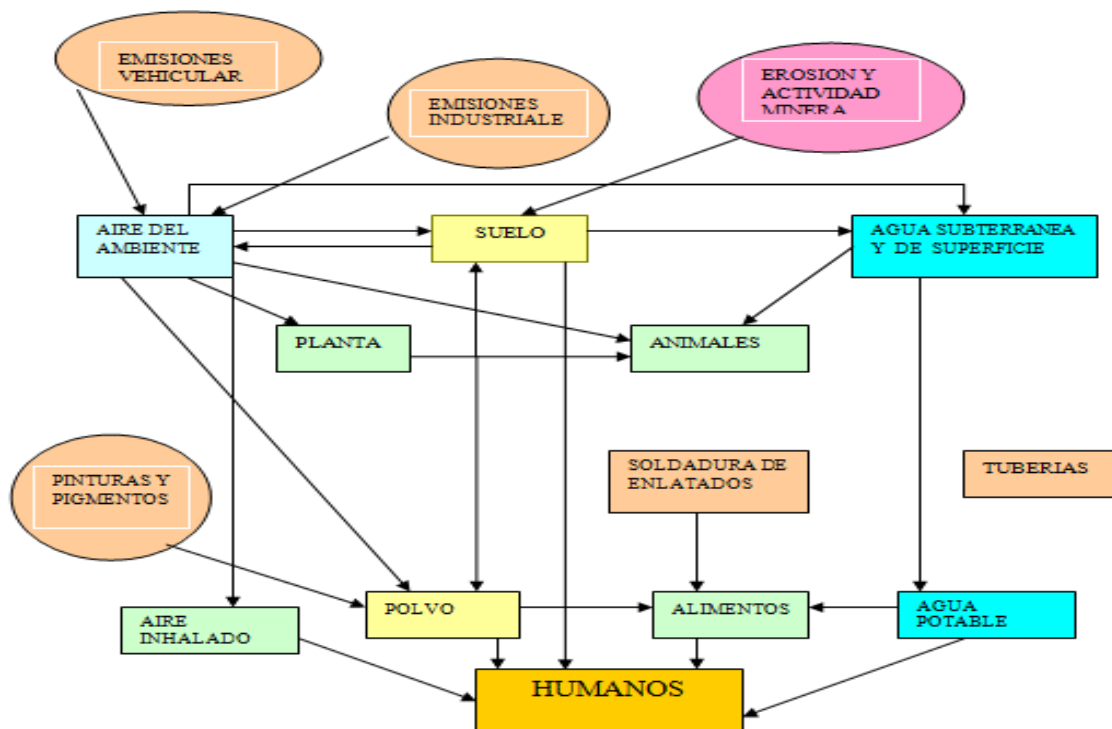


Figura 2. Fuentes antropogénicas de Exposición a plomo.

2. II.3. Exposición laboral al plomo.

La exposición laboral a plomo se presenta en general en trabajadores adultos de industrias, minas, etc. en donde no se adoptan las medidas adecuadas para reducir la exposición, y en general produce una intoxicación crónica característica que se puede expresar desde anemias hasta daños en parénquimas específicos por su

polimorfismo. Es frecuente en Latinoamérica que existan intoxicaciones en niños y grupos familiares porque muchas veces desarrollan actividades con plomo de tipo doméstico artesanal en las viviendas.

Son múltiples las actividades y/o profesiones en las que existe exposición al plomo dentro de ellos se encuentran: extracción, tratamiento, refinado, laminado y vaciado de plomo y sus aleaciones, industria metalúrgica, fundición, fabricación y reparación de acumuladores (protóxido de Pb o litargirio), fabricación y manipulación de óxidos y sales de plomo, fabricación y aplicación de esmaltes en metal o cerámica, fabricación de municiones y artículos pirotécnicos, fabricación, soldaduras, pulido de objetos de plomo, soldadura o estañado con aleaciones de plomo, fabricación de zinc, fabricación y manipulación de derivados alquílicos, fabricación de vidrios, peltre y decoración de cerámicos (silicatos), imprentas con linotipo, reciclaje de plomo, trabajos de plomería y cañerías de plomo, industria del plástico (estearato de plomo), templado de aceros.

Preparación y empleo de insecticidas (arseniatos de plomo), preparación y manipulación de pinturas anticorrosivas (óxido rojo de Pb o minio), amarillas (cromatos), pinturas blancas, albayalde (carbonato básico de Pb), naftas (tetraetilo de Pb). Ingenieros Sacarotécnicos (subacetato de Pb). Actualmente, gracias a la adopción de medidas cada vez más restrictivas respecto a las tasas admisibles de Pb en el aire y a las tasas admisibles de plumbemia en trabajadores, va disminuyendo gradualmente la incidencia de intoxicación **(67-69)**.

2. III. Vías de Ingreso, absorción y metabolismo del plomo

El plomo ingresa al organismo principalmente a través del tracto digestivo y del respiratorio; en la población en general la vía principal es la alimentaria, mientras que en la exposición de carácter laboral es primordial la respiratoria, que depende de la protección que reciba el operario en el ambiente de trabajo.

El plomo se absorbe por ingestión, inhalación y únicamente por piel los compuestos orgánicos, la relación entre la exposición y los niveles de plomo sanguíneo constituye un proceso en el cual el plomo que se encuentra en sangre representa el

producto de exposiciones recientes, excreción y equilibrio con otros tejidos, siendo su propiedad biológica más importante la acumulación en el organismo.

Otra vía de ingreso al organismo (hasta en 70%), es la respiratoria inhalación de partículas de plomo en el aire. En relación a esta vía se ha investigado el nivel plúmbico en habitantes de zonas urbanas, encontrándose que era superior al obtenido en zonas suburbanas y este a su vez mayor que el de las zonas rurales. Esta vía es considerada la de mayor importancia en los medios laborales.

En cuanto a la absorción cutánea, las sales de plomo inorgánico y las partículas no atraviesan la piel sana, lo hacen por liposolubilidad las orgánicas como el tetraetilo de plomo, estando más expuestos los expendedores de naftas o los trabajadores en industrias derivadas del petróleo, en la que los hidrocarburos actúan como transporte.

Con respecto a otras vías de ingreso y absorción, la vía endovenosa, puede desempeñar un papel en los consumidores de drogas ilegales como metanfetamina u otras como contaminante. Las serosas y sinoviales, en el caso de ingreso de proyectiles de plomo de armas de fuego (por ejemplo, perdigones) pueden alojarse en articulaciones, pericardio, peritoneo u otros tejidos blandos y provocar absorción del plomo hacia la circulación sistémica **(70-71)**.

Hay que destacar una vía indirecta de contaminación en los niños, la representada por los padres como vectores del toxico, quienes lo transportan desde los lugares de trabajo en sus ropas y/o tegumentos a sus domicilios, pudiendo ser absorbidos por cualquiera de las vías mencionadas.

Es decir, la forma más común del plomo es la inorgánica la cual no se metaboliza en el hígado, pero el plomo orgánico se absorbe casi en su totalidad y es metabolizado por el hígado.

Una vez absorbido el plomo pasa a la sangre. Más del 90% circula transportado por los hematíes, uniéndose a la membrana (14%) y a la hemoglobina (80%). El resto es transportado por el plasma, unido a la albúmina (4%), las globulinas (0,5%) y los lípidos (1,3%), salvo una pequeña fracción difusible, que es la metabólicamente activa **(72,73)**.

Es un metal que tiende a absorberse en relación inversa a la disponibilidad de hierro, calcio, fósforo, zinc y cobre, en la dieta. Es por ello que las deficiencias nutricionales particularmente hierro, zinc, cobre, calcio y fósforo tienden a aumentar

la absorción del Pb, el cual se dirige a diversos sitios de almacenamiento, siendo el esqueleto el sitio primario de almacenamiento del 95% de plomo, constituyendo de esta forma una fuente interna de exposición, puesto que el hueso es un órgano dinámico; estableciéndose así, un intercambio constante con el compartimiento de tejidos blandos.

El deterioro del crecimiento de los niños con incremento de niveles de Plomo en sangre, generalmente fue atribuido a la asociación entre la carencia de una buena nutrición y el incremento de la exposición al plomo **(74,75)**.

Una vez que el plomo ingresa al organismo, se distribuye a los diferentes tejidos, unido a los grupos sulfhidrilos de las proteínas; el resultado de su toxicidad es debido a que, al ser un ion bivalente, compite con el calcio produciendo efectos sobre los sistemas hematopoyético, hepático, renal, reproductivo, gastrointestinal y nervioso.

El plomo se combina con el ácido clorhídrico del estómago, formando compuestos solubles que se absorben posteriormente en intestino delgado. En las personas adultas no suele absorberse más del 10 % del metal ingerido, mientras que en los niños se llega a 40-50 %, especialmente bajo ciertas condiciones, como el estado de malnutrición o la deficiencia de calcio o hierro en la dieta.

El metal circula en la sangre y se deposita en los distintos órganos, según su vascularización y afinidad intrínseca.

Luego se redistribuye entre la sangre, tejidos blandos, principalmente riñón, hígado y hueso, que se ajusta a modelos de reparto tricompartmental **(76, 77)**. La vida media del plomo varía en los tres compartimentos propuestos: 36 días sangre, 40 días tejidos blandos y hasta 27 años hueso.

Hasta hace poco tiempo se consideraba que el sistema óseo en humanos proveía un depósito inerte metabólicamente y muy estable. Actualmente se conoce que el hueso comprende sub compartimentos y que puede ser blanco de toxicidad por el plomo. Así el plomo se depositaría en tres compartimentos óseos: en el nivel trabecular, esponjoso; el nivel cortical compacto y una fracción del plomo óseo estaría en equilibrio con el plomo sanguíneo.

Se deposita un 90% en tejidos duros, como hueso y dientes, que son los reservorios principales de plomo e indican, por tanto, la exposición acumulativa a largo plazo. Finalmente se alcanza un estado de equilibrio, reflejo del cual es la concentración sanguínea, tasa de equilibrio del plomo sanguíneo con las fuentes de entrada, salida, y los otros compartimentos orgánicos. El metal ejerce un mecanismo competitivo de remoción con el calcio del hueso por mecanismo de transporte que se encuentran relacionados.

El plomo atraviesa la placenta por difusión simple y dependiente de la proporción de flujo sanguíneo fetal, existiendo por ello una estrecha relación entre las concentraciones del metal en la sangre materna y las del cordón umbilical. Por otra parte, se sugiere la existencia en la placenta de una proteína que se une al calcio, como en el intestino, e interviene en el transporte de plomo. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica al plomo es muy alta, mil veces superior a la del calcio, y su entrada depende, directa o indirectamente, de la concentración del ion plumboso **(78,79)**.

Estudios del Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, han documentado que el peso al nacer se ve afectado de una manera importante por el contenido de plomo depositado en los huesos de la madre gestante. Una investigación en 272 pares madre-hijo de un hospital de la ciudad de México, determinó que el peso al nacer de los hijos fue menor en el 25% de las madres con mayores valores de plomo en hueso, que en el grupo de madres niveles bajos. Encontrando también que los niños que nacen y sobreviven, tienen menor estatura, retardo en el crecimiento, menor desarrollo intelectual, problemas de aprendizaje, incluso después de tomar en cuenta otros factores importantes en el ambiente de los infantes, como el nivel socioeconómico o la educación de su madre **(80)**.

La orina es la principal vía de eliminación de plomo en el hombre, casi un 76% del total del metal es eliminado por esta vía. Aproximadamente un 16% del metal es excretado por las secreciones gastrointestinal, biliar y pancreática, y el resto por otras rutas como sudor, las uñas, el cabello, la leche, saliva y mucosa bucal, ribete de Burton. La excreción renal de Pb depende de la cantidad y duración de la exposición. Parte del Pb filtrado en el glomérulo se reabsorbe en el túbulo utilizando un mecanismo no bien

identificado, probablemente utilizando un transportador común para metales pesados **(81,82)**.

La situación de pobreza y de crisis económica que viven la mayoría de los países de América Latina, ha repercutido en la evolución de la situación nutricional por la relación directa con la economía del país, y el elevado costo de los alimentos. Este factor de tipo socio económico, se puede considerar muy ligado al estado nutricional y por consiguiente a la absorción de plomo, ya que el estado nutricional de los niños está en función de la calidad y cantidad de los alimentos ingeridos, por consiguiente, aquellos niños con un estado nutricional deficitario, podrían ser más susceptibles a la exposición a plomo **(83,84)**.

En Venezuela, se realizó un estudio sobre niños que acudieron por examen de plomo en sangre (Pb-S) durante los años 1.998–2.000, se determinó que la zona de procedencia de dichos niños y su condición socioeconómica, podrían constituir predictores de los niveles elevados de plumbemia encontrados **(85)**. En la Ciudad de México nacen alrededor de 11.000 niños con niveles superiores a 20 µgr/dl de sangre **(86,87)**.

Como se ha indicado, una vez que el plomo ingresa al organismo circula en sangre fijado a las lipoproteínas de la membrana celular de los glóbulos rojos, como así también a las albuminas del plasma, y en ambos casos con marcada afinidad por los grupos sulfhidrilos, se mantiene en eritrocito - plasma 35 días. Puede unirse también a los ácidos nucleicos y solo una pequeña fracción permanece libre ionizada. Su promedio de vida en sangre circulante es de 2 a 3 semanas **(88)**.

El metal circulante difunde a tejidos blandos como hígado, riñón, cerebro, médula ósea, músculos donde no tiene tendencia a acumularse, manteniéndose 40 días. La mayor parte, 90% se deposita en el tejido óseo y puede seguir haciéndolo hasta los 60 años de edad, siendo posible su permanencia en hueso durante un lapso de casi 10 años. En los niños lo hace como trifosfato en las zonas de crecimiento, reemplazando al calcio. Es una cinética tricompartmental 35 días eritrocito-plasma, 40 días tejidos blandos y más de 10.000 días huesos.

La principal ruta de excreción, tanto del metal como de sus metabolitos, es la orina, como así también las heces, en una proporción de 5 a 1. Se puede encontrar en muy pequeñas cantidades en saliva, sudor, uñas y pelos.

García Fernández y col **(89)** establecieron los valores de plumbemia para la población en general, encontrándose un valor medio de $19,0 \pm 7,0$ $\mu\text{g}/\text{dl}$ con un rango de 5,0 a 33,0 $\mu\text{g}/\text{dl}$; sin embargo, en los últimos años se ha producido una variante importante en la Argentina como es la supresión de los aditivos de plomo en los combustibles. De tal manera que la existencia del metal en la población puede atribuirse a la presencia natural en el petróleo, sumada a la que provendría de las manipulaciones propias de los diversos procesos industriales que utilizan el metal. Es por ello que continuamente se están actualizando los valores de plumbemia en la población no expuesta **(90)**.

Si bien las altas concentraciones de plomo en sangre han disminuido en la población general, los efectos a bajas dosis merecen especial cuidado. Por un lado, está el efecto negativo en la antropometría al nacer, cuya importancia reside en su relación con la morbilidad y la mortalidad, el crecimiento y el desarrollo. El efecto del plomo sobre el hueso en formación afecta la longitud y puede afectar asimismo el peso y el perímetro cefálico al nacer, indicadores de conocida asociación con la morbilidad y la mortalidad infantiles. Si a ello se agregan los efectos causados por las deficiencias de la nutrición, de gran prevalencia en Argentina, México y otros países Latinoamericanos, el resultado es un problema sumamente importante desde el punto de vista de la salud pública **(91,92)**.

Por otro lado, es importante destacar que las concentraciones de plomo en sangre, incluso para niveles por debajo de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$, son inversamente asociadas a puntuaciones de IQ (Coeficiente Intelectual) de los niños de tres a cinco años de edad, siendo la disminución asociados del IQ mayor a bajas concentraciones que más altas. Estos hallazgos sugieren que bajos niveles de exposición al plomo, a largo plazo tiene especial relevancia para los niños, por la neurotoxicidad que produce. En muchos estudios, agresividad y la delincuencia también han sido sugeridas como síntomas de envenenamiento por plomo, cuyas fuentes son ambientales, laborales y domésticas **(93)**.

Para ayudar a proteger a los niños, la CPSC (*Consumer Product Safety Commission*), exige que la concentración de plomo en la mayoría de las pinturas disponibles, no exceda 0.06%. La Ley Federal de Sustancias Peligrosas (FHSA) prohíbe los productos para niños que contienen cantidades de plomo peligrosas **(94,95)**.

La organización Médicos Sin Fronteras (MSF), informó la muerte de aproximadamente 400 niños, por envenenamiento de plomo en el Estado de Zamfara. El envenenamiento en masa se produjo, luego de la excavación de una mina abandonada para la extracción de oro de modo artesanal. Las Naciones Unidas estimaron que unas 18.000 personas podrían haber resultado envenenadas. El estudio reveló que más del 90% tenía concentraciones sanguíneas de plomo $> 45 \mu\text{g}/\text{dl}$ (para las que se recomienda el tratamiento quelante) y que más del 70% tenía concentraciones $> 70 \mu\text{g}/\text{dl}$ (que requieren tratamiento urgente). En estos pueblos se ha observado una elevada incidencia de convulsiones y muerte en niños pequeños, y es muy probable que ello se deba a la intoxicación por plomo **(96)**.

2. IV. Efectos biológicos. Mecanismos de acción del plomo en el organismo

La exposición al plomo y la consecuente intoxicación constituyen un problema de salud pública en todo el mundo, particularmente en los países en desarrollo. El plomo no tiene ninguna función biológica en los organismos vivos; sin embargo, su utilización en diversas actividades humanas constituye una fuente de exposición para todas las edades tanto para los ocupacionalmente expuestos como para la población en general. La contaminación por plomo es un problema detectado hace ya varias décadas, primero en el ambiente laboral y posteriormente en la comunidad y su medio ambiente.

El plomo tiene gran afinidad por los grupos sulfhidrilos, en especial por las enzimas dependientes de zinc. El mecanismo de acción es complejo, reemplaza al calcio competitivamente, formando así compuestos estables de difícil movilización debido a que ambos, calcio y plomo, actúan como iones bivalentes; este intercambio hace que el calcio se elimine por orina, encontrándose entonces niveles en sangre circulante normales o ligeramente disminuidos.

a) Reemplaza al calcio y se comporta como un segundo mensajero intracelular, alterando la distribución del calcio en los compartimentos dentro de la célula.

b) Activa la proteinquinasa C, una enzima que depende del calcio y que interviene en múltiples procesos intracelulares.

c) Se une a la calmodulina más ávidamente que el calcio, ésta es una proteína reguladora importante.

d) Inhibe la bomba de Na-K-ATPasa, lo que aumenta el calcio intracelular.

Esta alteración a nivel del calcio traería consecuencias en la neurotransmisión y en el tono vascular lo que explicaría en parte la hipertensión y la neurotoxicidad. Por otro lado, el plomo es tóxico para las enzimas dependientes del zinc, los órganos más sensibles a la toxicidad son el sistema hematopoyético, el sistema nervioso central y el riñón.

La acción del metal sobre los ácidos nucleicos se manifiesta con la aparición de hematíes con punteado basófilo, siendo estas granulaciones conglomerados de ribonucleína, características en los casos de intoxicación.

El plomo interfiere en la biosíntesis del hemo o metabolismo de las porfirinas afectando la formación de la hemoglobina en dos etapas de su desarrollo (**Figura 3**).

a) Inhibe la actividad enzimática del ácido Delta-Aminolevulinico deshidratasa (ALA-D) que, al actuar sobre el sustrato, ácido delta-Aminolevulinico (ALA) da origen al porfobilinógeno. Por lo que es comprensible el hallazgo de valores bajos de ALA-D en glóbulos rojos y un aumento proporcional de ALA en orina en individuos expuestos a la acción del plomo.

b) Inhibe la actividad enzimática de ferroquelatasa o hemsintetasa, responsable de la incorporación del hierro (Fe^{++}) a las Protoporfirinas IX para completar la formación del hemo, que unido a la globina da origen a la hemoglobina. Esto se traduce, en un aumento de las Protoporfirinas IX eritrocitarias y Coproporfirinas III en orina. La inhibición de la captación de hierro en la formación del hemo produce una anemia hipocrómica microcítica que paradójicamente va acompañada de aumento del nivel de hierro en sangre.

El glutatión (GSH) forma parte de la síntesis del hemo por estar presente junto al ALA-D. Cuando es alterada la función del (GSH) por unirse el plomo a los grupos

sulfhidrilos de su molécula, retarda el normal desarrollo del metabolismo del hemo. Su disminución eritrocitaria no es suficientemente significativa para considerarlo útil como indicador biológico.

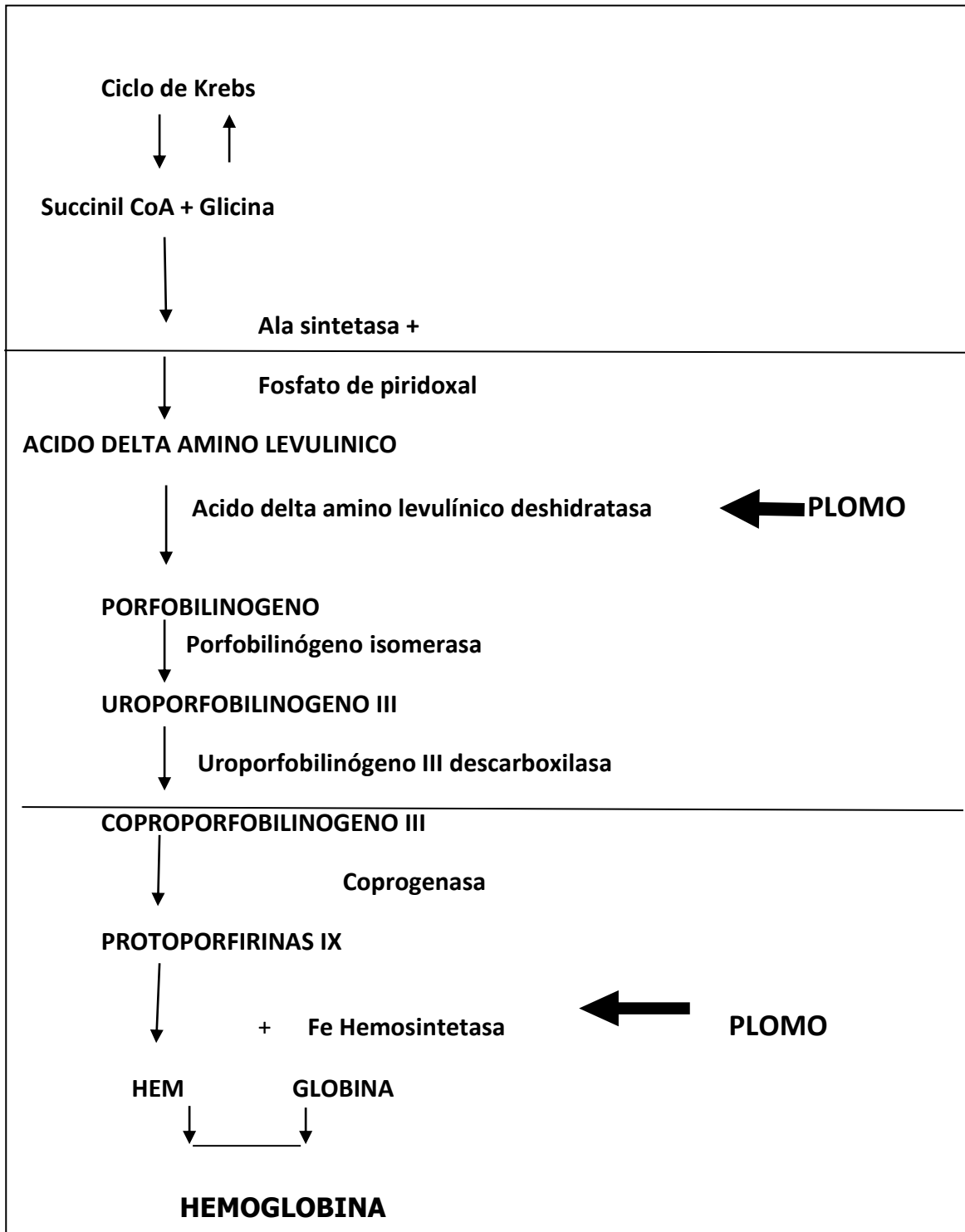


Figura 3: Acción del plomo sobre el camino biosintético del hemo

Interfiere en el complejo piruvato-deshidrogenasa al unirse a los grupos sulfhidrilos del ácido lipoico, alterando la descarboxilación oxidativa del piruvato responsable de la formación de acetil coenzima A precursora del ciclo de Krebs.

Estudios recientes describen que el plomo inhibe la actividad de la adenilciclase, lo cual revelaría gran importancia, ya que su producto, el AMPcíclico (adenina 3'5' monofosfato cíclico), interviene como mediador de ciertas hormonas y neurotransmisores **(97)**.

Se ha comprobado que el plomo reduce la liberación de acetilcolina y su mecanismo de acción sería sobre el metabolismo del calcio en el complejo pre sináptico. Este efecto fue estudiado *in vitro* como *in vivo* y se revierte por el agregado de calcio al sistema **(98)**. Al producirse una disminución de acetilcolina hay aumento de norepinefrina y dopamina.

Los niveles bajos de plumbemia en niños, pueden producir alteraciones mentales que varían desde una disfunción mínima hasta un retardo severo. El plomo ha sido implicado como causa de distintas afecciones neurológicas: enfermedad de la neurona motora, demencia presenil con cambios de tipo Alzheimer, desmielinización difusa de la sustancia blanca cerebral y tumores cerebrales en niños **(99-102)**.

No existe un nivel de plomo en sangre que pueda considerarse exento de riesgo. Se ha confirmado, que cuanto mayor es el nivel de exposición a este metal más aumentan la diversidad y la gravedad de los síntomas y efectos asociados a él.

A nivel renal interfiere con la conversión de la vitamina D a su forma activa, hay inclusiones intranucleares en los túbulos renales, produce una tubulopatía, que en estadios más avanzados llega a atrofia tubular y fibrosis sin compromiso glomerular, caracterizándose por una proteinuria selectiva. En niños se puede ver un síndrome semejante al de Fanconi, con aminoaciduria, glucosuria, e hipofosfatemia, sobre todo en aquellos con plumbemia altas **(103)**. Varias funciones del sistema nervioso central están comprometidas, principalmente porque el plomo altera el metabolismo y función del calcio como se explicó previamente. El plomo se acumula en el espacio endoneural de los nervios periféricos causando edema, aumento de la presión en dicho espacio y finalmente daño axonal.

El plomo depositado en el hueso es importante pues,

a) En el hueso se realiza la medición más significativa de la acumulación de plomo en expuestos. Actualmente en EEUU y México se usa los rayos X fluorescentes que permiten la medición de plomo en el hueso (tibia), como un indicador de exposición e intoxicación por plomo y acumulación, en muchos casos ayuda más que una plumbemia. La concentración de plomo en la tibia correlaciona muy bien con la acumulación de plomo, es un método no invasivo e indoloro que por su alto costo sólo se usa con fines de investigación.

b) El hueso es reservorio del plomo (95% del plomo corporal total está en el tejido óseo) y puede aumentar en sangre cuando existan procesos fisiológicos o patológicos que provoquen resorción ósea como embarazo, lactancia, hipertiroidismo, inmovilización, sepsis, etc.

c) También es órgano blanco, ya que el plomo altera el desarrollo óseo.

Los huesos cumplen una doble función en el organismo por sus propiedades mecánicas y metabólicas, para lo cual el sistema esquelético está en constante remodelación. Por ser el principal compartimento mineral del cuerpo humano, el tejido óseo se ha convertido en un elemento importante en el estudio de la acumulación a plomo.

Desde hace muchos años se ha reconocido que el plomo se acumula en el hueso, el depósito y la remoción en el mismo, sigue la activa fisiología del calcio que está sometida a los efectos de factores generales, tales como nutrición, ejercicio y de factores específicos como los cambios hormonales y metabólicos.

Entre los elementos que modifican la fisiología del plomo están los factores de crecimiento, las proteínas derivadas del hueso y otras señales fisiológicas como el 1,25-dihidroxicálciferol, los estrógenos, la hormona paratiroidea, la calcitonina, la hormona del crecimiento, la prolactina, la tirotrópina y nutrientes como calcio, zinc y fósforo. Es decir, la acumulación de plomo en hueso está influenciada prácticamente por todos los procesos que afectan el depósito o la movilización del calcio en el mismo.

La presencia de la mayoría de los metales pesados tóxicos en el cuerpo puede ser medida en laboratorio en sangre, orina u otros tejidos o líquidos biológicos. Las mediciones no siempre indican directamente la cantidad del metal en el órgano de

acumulación o interacción. Por ejemplo, la determinación de plomo en sangre no mide depósito, debido a que el metal tiene una vida media de 36 días.

En radiografías óseas, las líneas de plomo aparecen como áreas de densidad aumentada en la porción distal de los huesos en crecimiento y sólo se observan después de exposiciones crónicas. El espesor y densidad de las líneas aumenta con la duración o cronicidad. Las líneas de plomo son más comunes de ver entre los 2 y los 5 años de edad, cuando el hueso crece rápidamente **(104)**.

2. V. Efectos tóxicos del plomo en los seres vivos

2. V.1. Definición de contaminación con plomo

Se refiere al hombre, mujer o niño que está o ha estado en contacto con una fuente directa o indirecta productora de plomo; que presenta o no manifestaciones subjetivas de la enfermedad pero los indicadores biológicos como ALA-D (Acido delta Aminolevulinico deshidratasa), PPE IX (Protoporfirinas IX) en glóbulos rojos y ALA-U (Acido delta Aminolevulinico), CP (Coproporfirinas III) en orina, muestran alteraciones leves de los valores límites normales, estando generalmente el dosaje de plomo en sangre dentro de los valores considerados normales para la edad.

2. V.2. Definición de intoxicación con plomo

Históricamente se ha denominado así al estado de enfermedad provocado por el plomo en el ser humano, con signos, síntomas y síndromes característicos. Según los órganos o sistemas afectados se presentan el cuadro toxico. Los estudios de laboratorio específicos toxicológicos se encuentran alterados en su totalidad, lo que confirma el diagnóstico de la enfermedad.

2. V.3. Cuadro agudo y crónico:

Se presentan dos formas de intoxicación: aguda y crónica.

Forma aguda: Se produce por ingestión masiva de una sal inorgánica u orgánica de plomo, de manera accidental o suicida, siendo de difícil observación en la actualidad, únicamente puede aparecer en niños expuestos.

Forma crónica: Es un cuadro tardío por exposición prolongada al plomo, generalmente de origen laboral, ambiental o accidental de evolución lenta, con sintomatología proteiforme y lesiones orgánicas que al tratamiento quelante antidótico pueden ser reversibles o no. Hay alteraciones considerables en el bioperfil plúmbico, con aumento de plomo en sangre, dependiendo esto último de la permanencia en contacto con la fuente. La intoxicación crónica puede desencadenar en ocasiones un cuadro agudo **(105)**.

2. V.4. Toxicidad

La intoxicación crónica con plomo es una enfermedad que cursa clínicamente silente durante un largo periodo de tiempo, puede haber cesado la exposición, pero al ser un tóxico que se acumula progresivamente en el organismo hay que evaluar la persona que está o estuvo expuesta al metal. Debido a la variedad e inespecificidad de los síntomas y signos de la intoxicación, la identificación adecuada del cuadro clínico resulta difícil si uno no define etiología, fuente y vías de exposición.

Un aspecto a tener en cuenta en la clínica de las intoxicaciones con plomo, corresponde a los cuadros subclínicos, producidos por concentraciones relativamente bajas de plomo en el ambiente o causadas por fuentes atípicas e insospechadas al metal en procesos de exposición reiterada y a largo plazo, fenómeno característico en niños expuestos. En ellos puede atravesar fácilmente barrera hematoencefálica causando una encefalopatía difusa, generalmente con espasmo vascular y edema cerebral por su inmadurez morfológica y funcional. Los signos incipientes pueden ser torpeza, vértigo, ataxia, caídas, cefaleas, insomnio, inquietud e irritabilidad; signos y síntomas característicos de hipertensión intracraneal. Con una mortalidad que puede ser elevada (hasta un 25%) o quedar secuelas neurológicas: retardo mental, seguido de una pérdida progresiva y constante de sus capacidades motoras y del habla anormalidades electroencefalográficas o convulsiones francas, etc.

Si bien las alteraciones neurocognitivas se destacan como el efecto de mayor preocupación para la población infantil expuesta al metal, también se han demostrado alteraciones auditivas, cardiovasculares, nefrológicas y hematológicas entre niños expuestos a plomo.

La definición de las concentraciones a las cuales este tóxico afecta los diferentes órganos y sistemas del niño todavía requiere de mayores investigaciones, pero existe evidencia que la toxicidad del plomo inicia a concentraciones corporales bajas. Por ejemplo, ha sido demostrada la capacidad del metal para generar cambios neurocognitivos a concentraciones alrededor de 5.0 µg/dl del tóxico en sangre. No existe un nivel de plomo en sangre que se pueda considerar inocuo en niños. La ausencia de síntomas no excluye el envenenamiento por plomo, algunos estudios sugieren que el plomo continúa ejerciendo efectos negativos en la conducta social juvenil.

En niños existe una correlación inversa entre los niveles de plomo en sangre y los niveles de vitamina D. El plomo previene la conversión de la vitamina D a 1, 24-dihidroxitamina D. Esta hormona, encargada de mantener el equilibrio del calcio intracelular y extracelular, puede además limitar el crecimiento, maduración y desarrollo de los huesos y dientes. Estos efectos son evidentes en casos de exposición crónica con niveles sanguíneos elevados y desnutrición crónica, especialmente relacionada a deficiencia de calcio, fósforo y vitamina D. **(106-111)**.

En adultos en general en SNC, produce una neuropatía periférica, con parálisis bilateral simétrica, indolora. Parálisis ante braquial tipo Remak, nervio radial, extensor común; parálisis braquial, de músculos inervados por 5to y 6to pares cervicales. Los cuatro síndromes más frecuentes en adultos son convulsivo, delirante con excitación maníaca y/o alucinaciones, comatoso, focal.

Como síntesis de los efectos neurológicos del plomo se pueden mencionar: irritabilidad, pérdida de las habilidades aprendidas y regresión, mareos, vómitos persistentes, incoordinación, debilidad y parálisis, cefalea, neuropatías periféricas, estupor, convulsiones, ataxia, edema y/o atrofia de papila, pigmentación retiniana, y parálisis de nervios craneales.

Las manifestaciones clínicas generales en adulto, incluyen períodos de estreñimiento y/o diarreas con cólicos abdominales, malestar general, cefaleas continuas, anorexia, palidez, anemia, cambios en el comportamiento **(112)**.

El plomo inhibe la síntesis del hemo, lo que afecta la habilidad del organismo de producir hemoglobina, pudiendo causar anemia, a menudo acompañadas con

inclusiones y/o punteado basófilo de los eritrocitos jóvenes. La anemia no es una manifestación temprana de la intoxicación, solo se hace evidente con exposiciones prolongadas, es hipocrómica y normocítica o microcítica asociada a reticulocitos. La alteración de la síntesis del núcleo hemo también afecta otros procesos biológicos del sistema nervioso, renal, endocrino y hepático **(113)**.

Algunos pacientes donde la higiene bucodental es deficiente, pueden aparecer el Ribete de Burton o línea de sulfuro descrito como signo clínico de la impregnación plúmbica. Es una línea oscura entre la base del diente y la encía, se forma por la combinación del metal con los grupos sulfhidrilos producidos por las bacterias de la cavidad bucal y se deposita en el borde libre de las encías en la proximidad del cuello dental como sulfuro de plomo de color gris azulado.

En estomago provoca dispepsia debido a la hipotonía gástrica con hipoclorhidria que se exterioriza consecuentemente como gastritis atrófica.

En intestino se caracteriza por la aparición del cólico saturnínico, se desencadena como un alarmante cuadro agudo de una intoxicación crónica, va precedido de dispepsia y constipación, caracterizándose por crisis dolorosas paroxísticas localizadas en el hipogastrio con propagación al epigastrio, y luego difunde a todo el abdomen; generalmente se alivia a la palpación. Su patogenia se debe a la contracción de la musculatura lisa intestinal consecutiva a un espasmo mientérico por exceso de coproporfirinas. El dolor cólico no cede a los analgésicos ni antiespasmódicos usados sintomáticamente, si en cambio lo hace al gluconato de calcio **(114)**.

La hepatotoxicidad puede ser muy compleja, provocando lesiones degenerativas necróticas, hepatosis o reacciones inflamatorias, hepatitis que pueden llevar a la cirrosis en los casos crónicos. El plomo podría lesionar el hígado directamente por acumulación o depósitos, provocando autoagresión, sustituyendo o bloqueando elementos indispensables en él, o bien descompensando hepatopatías latentes. Muchas veces las hepatopatías plúmbicas pueden pasar desapercibidas como tales, en los alcoholistas crónicos **(115, 116)**.

La acción tóxica del plomo sobre riñón se ha podido comprobar tanto en el hombre como en los animales de experimentación, describiéndose en niños y adultos dos tipos de efectos diferentes. En condiciones normales el plomo urinario filtra por el glomérulo, pero a medida que el mismo aumenta en sangre hay mayor actividad en el transporte del metal dañando el túbulo proximal. Estas lesiones inconstantes pueden ser reversibles al tratamiento quelante o agudizarse por ser un tratamiento nefrotóxico. El efecto sobre la función glomerular involucra una reducción de la misma en forma progresiva, provocando una falla renal con daño vascular y fibrosis intersticial, obliteración del glomérulo y lesiones en las arterias pequeñas y arteriolas del riñón. El daño tubular se asocia en niños al síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal que presenta la triada de glucosuria, aminoaciduria e hiperfosfaturia. Las nefropatías plúmbicas crónicas son cuadros más severos cuando la exposición al metal es continua y puede culminar con insuficiencia renal, nefropatía crónica, que es generalmente irreversible **(117,118)**. Se produce gota saturnina como otro efecto tóxico en relación a la disminución de la filtración glomerular y falla renal progresiva con hiperuricemia y aumento del clearance urato-renal **(119)**.

Las investigaciones en los últimos años se orientaron al estudio del daño que provoca el metal, pero muy pocas investigaciones han contribuido a determinar cuál es la cantidad o concentración de plomo que produce lesiones en el hombre. Lo más aceptado es que prolongadas exposiciones revisten mayor peligro en los niños

La hipertensión arterial fue considerada por mucho tiempo como consecuencia del síndrome renal. Sin embargo, estudios posteriores demostraron, hipertensión antes de producido el daño renal y del aparato yuxtaglomerular en trabajadores expuestos al plomo. La hipertensión está relacionada con varios factores de riesgo; estos factores incluyen la edad, peso corporal, dieta y actividad física. La exposición al plomo puede ser otro factor que contribuye al desarrollo de la hipertensión. Si bien la exposición a niveles bajos o moderados de plomo, muestra una relación mínima Pb-hipertensión, son los niveles más elevados los que aumentan el riesgo de hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular. En estudios poblacionales con niveles de plomo en sangre $<30 \mu\text{g/dl}$, esta asociación también ha sido encontrada **(120)**.

El plomo ha demostrado ser un agente productor de aterosclerosis, dislipemia e hipertensión arterial, modifica la función endotelial y parámetros bioquímicos pro ateroscleróticos. El plomo al difundir por el endotelio ocasiona disfunción endotelial lo que constituye el primer paso de enfermedad aterosclerótica, pero a su vez esta difusión genera un entumecimiento endotelial y disminución en la producción de óxido nítrico por lo que ejerce una acción hipertensora directa sobre los vasos. Estas modificaciones son observables por evaluación de función endotelial, espesor íntima media carotídea, microalbuminuria, elevación de lípidos sanguíneos **(121-123)**.

Se han descrito alteraciones endocrinas en trabajadores con alto riesgo de exposición al plomo y en niños con cuadros graves de intoxicación al parecer los efectos tóxicos del metal serían sobre las glándulas tiroideas, hipófisis y suprarrenales.

Graef ha observado en niños en estado grave de intoxicación, niveles descendidos de T3 y T4 y retardo en la maduración ósea, normalizándose ambos hallazgos tras el tratamiento antidótico. También se ha descrito disminución de las gonadotropinas hipofisarias con alteración de los 17 hidroxicorticoesteroides y en la secreción de aldosterona **(124)**.

Se han estudiado, tanto en el hombre como en los animales de experimentación efectos en la reproducción y desarrollo embrionario. Se conocen desde el siglo XIX los efectos en mujeres embarazadas que trabajaban en fábricas inglesas donde se producían mayor número de mortinatos o prematuros, excluyéndose a la mujer en esta condición del ámbito laboral. Estudios epidemiológicos realizados en embarazadas expuestas directa o indirectamente al metal encontraron que los niveles de plomo en sangre fetal estaban en relación directa con la cantidad del mismo encontrada en sangre materna, lo que demostró que el plomo atraviesa la barrera placentaria **(125)** Durante el embarazo, el plomo entra libremente al compartimiento fetal, afecta la viabilidad fetal y el desarrollo del niño durante la vida extrauterina. Aún con niveles sanguíneos bajos, la exposición al plomo puede aumentar el riesgo de abortos espontáneos, partos prematuros y recién nacidos con bajo peso al nacer **(126)**.

En hombres expuestos al tóxico por causas laborales se ha encontrado ocasionalmente hipo o azoospermia, como así también impotencia **(127,128)**.

El plomo se fija de manera especial en el hueso, donde se incorpora al cristal de apatita sin grandes consecuencias en el esqueleto adulto. La intoxicación en el niño se manifiesta radiológicamente por zonas de condensación ósea, en anillos alrededor de los núcleos epifisarios de los cartílagos de conjunción de los huesos largos (extremidad inferior del fémur, superior del humero y en las extremidades de la tibia y el peroné).

Estas bandas, llamadas “líneas de plomo”, aparecen también en forma casi constante sobre la cresta iliaca. Puede encontrarse también un aumento de la densidad de la bóveda craneana. Las bandas hiperdensas comienzan a visualizarse aproximadamente 3 meses después de la inclusión del metal, lo que proporciona un dato importante acerca del tiempo mínimo de la exposición al mismo. Esta condensación que permanece mientras dura la intoxicación es debida a un bloqueo de la reabsorción del calcio inducido por el plomo y provoca una desorganización de la matriz con mayor depósito de lo normal.

La mayor parte del plomo se moviliza hacia los huesos y los dientes. En adultos, aproximadamente el 94% de la cantidad total de plomo en el cuerpo se encuentra en los huesos y los dientes. En cambio, en niños, aproximadamente 73% del plomo en el cuerpo se almacena en los huesos. Cierta cantidad de plomo puede permanecer en los huesos durante décadas **(129-133)**.

2. V.5. Marcadores de exposición y diagnóstico de laboratorio

Para el diagnóstico de laboratorio de intoxicación a plomo se utilizan biomarcadores que constituyen el “*Bioperfil plúmbico*”, el cual incluye: Plombemia, ALA-D (ácido delta amino levulínico deshidratasa), Protoporfirinas IX, ALA-U (ácido amino levulínico), Coproporfirinas III, Plomo en orina. Debido a su afinidad por varios grupos funcionales, particularmente grupos sulfhidrilos, el plomo inhibe enzimas de muchas vías metabólicas. Dos enzimas de la síntesis del hemo han resultado de gran utilidad diagnóstica: la ALA-D y la ferroquelatasa o hemo sintetasa. La exposición al Pb produce una acumulación de sus substratos, el ácido delta amino levulínico y la Protoporfirinas, respectivamente.

La Plombemia, indicador más sensible de la toxicidad, mide la cantidad total de plomo en sangre, es el plomo circulante. Existe además una estrecha relación entre

plombemia sanguínea, dosis de exposición externa, gravedad clínica, número de órganos alcanzado por el tóxico e intensidad de los efectos biológicos detectados. Se puede medir el plomo en los dientes o en los huesos mediante radiografías, aunque estos métodos no son de rutina, sería en una exposición continua a lo largo del tiempo.

El ALA-D es la primera de las tres enzimas que intervienen en la síntesis del hemo, se localiza en la mitocondria, es muy utilizada como marcador biológico de exposición al plomo de gran sensibilidad, puesto que el metal la inhibe. El sustrato, ácido amino levulínico, aumenta, eliminándose por orina.

La exposición a plomo también puede evaluarse midiendo las Protoporfirinas IX en glóbulos rojos, son un componente de la síntesis del glóbulo rojo, las mismas aumentan cuando la cantidad de plomo en sangre aumenta. Las Coproporfirinas III al estar inhibidas dos enzimas en la síntesis del hemo al principio y/o al final de la formación del hemo, es un precursor que se eleva en orina.

El plomo en orina es un marcador biológico no recomendado para el diagnóstico, puesto que al ser el plomo un metal acumulativo, no hay relación entre el ingreso y la excreción. Siempre hay depósito y depende de cómo se encuentra la función renal.

III. SÍNDROME METABÓLICO

SÍNDROME METABÓLICO

3. 1. Conceptos y definición

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de salud pública de primer orden. Representan en el mundo la principal causa de muerte y un motivo importante de discapacidad, se predice que será la principal causa de morbimortalidad en este nuevo siglo, pronosticándose una epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria, vascular periférica, enfermedad vascular cerebral y renal. Múltiples estudios han puesto de manifiesto la relación del Síndrome metabólico (SM) no sólo con la mortalidad de origen cardiovascular, sino también por todas las otras causas **(134)**.

El SM se convierte en una herramienta para la evaluación y prevención del riesgo cardiovascular potencial, por lo cual debe ser detectado y diagnosticado tempranamente y así mejorar la calidad de vida de los pacientes disminuyendo la incidencia de muerte cardiovascular prematura.

Esta enfermedad evoluciona de manera asintomática y presenta súbitas complicaciones con secuelas invalidantes e incluso la muerte. Es una enfermedad sistémica que afecta simultáneamente arterias de diferentes localizaciones y con distintos grados de progresión. El daño endotelial es el sustrato anatómico funcional más definido de esta enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Los tóxicos ambientales, son agentes capaces de generar riesgo y enfermedad cardiovascular, e inician el proceso de enfermedad ocasionando disfunción endotelial. El conocimiento sobre la interacción de los agentes tóxicos y otras etiologías en el tratamiento y progresión de enfermedad aterosclerótica se encuentra actualmente en desarrollo y es creciente el interés en vincular estos nuevos factores con el riesgo cardiovascular. Buscar la etiología de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es importante por el elevado impacto en nuestra sociedad como causa líder de morbimortalidad.

El vicepresidente de la Federación Mundial del Corazón Philip Poole-Wilson, estima que en el año 2050 habrá más de 350 millones de personas en el mundo con riesgo cardiovascular elevado, el doble que en la actualidad **(135)**.

Según la Organización Mundial de la Salud, diecisiete millones de personas fallecen de enfermedad cardiovascular cada año y un 80% de esas muertes tienen

lugar en países de renta per cápita baja y media. Estos datos se aproximan a la realidad argentina sobre las enfermedades cardiovasculares y los riesgos de padecerlas, las estadísticas nacionales revelan que el 35% de los argentinos muere por causas cardiovasculares, convirtiéndose en la primera causa de muerte del país, antes del cáncer **(136)**.

El aumento de los factores de riesgo, su control inadecuado y el incremento de los pacientes con cardiopatías crónicas auguran un papel clave de las estrategias preventivas y terapéuticas **(137-139)**.

Los resultados de estudios internacionales y nacionales han puesto de manifiesto que el síndrome metabólico (SM) es altamente prevalente y que se asocia de manera estrecha con las principales afecciones cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares o la arteriopatía periférica. Además, la presencia del SM modifica el pronóstico de los pacientes hipertensos o diabéticos, lo que hace que el mismo se haya constituido en una entidad con creciente interés epidemiológico, clínico y terapéutico **(140)**.

Una forma práctica de agrupar los factores de riesgo es considerar a algunos de ellos dentro del síndrome metabólico, en general todas las sociedades científicas tratan de identificar el menor o mayor riesgo de los pacientes según el número de componentes presentes. La presencia de ciertos marcadores de riesgo de fácil detección, permite evaluar a la población que tiene entre dos y tres veces más probabilidades de padecer enfermedad aterosclerótica y cinco veces más de padecer diabetes tipo II **(141)**

En 1923 el Dr. Eskil Kylin, de Suecia, publicó un trabajo cuyo título fue muy parecido a la descripción actual del síndrome metabólico: Síndrome de hipertensión, hiperglucemia e hiperuricemia. Concentraba la atención en un grupo de enfermos que, además de tener la presión arterial elevada, presentaban intolerancia a la glucosa o diabetes del adulto y otras alteraciones metabólicas; el autor sugería un posible origen común en el desarrollo de estas condiciones fisiopatológicas. Kylin y posteriormente Marañón, quién denomina a este conjunto como prediabetes, trabajaron sobre la hipótesis básica sobre la patogenia del síndrome metabólico. Kylin reconoció también

que la coronariopatía isquémica y la diabetes ocurrían con mayor frecuencia en personas con sobrepeso **(142)**.

En 1963 Reaven et al. describieron en pacientes no diabéticos con infarto de miocardio previo, la tolerancia a la glucosa alterada e hipertrigliceridemia comparados con los controles. Casi 70 años más tarde se incorpora el concepto que, la hiperinsulinemia relacionada con una resistencia a la respuesta fisiológica a la insulina, se encuentra estrechamente vinculada a la hipertensión arterial, aun cuando la fisiopatología de esta relación permanece algo enigmática **(143)**

En 1988 Gerald Reaven presenta en el Congreso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) el Síndrome de Insulino resistencia, estableciendo vínculos entre la resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina, la glucemia, la dislipemia y la hipertensión arterial. Si bien Reaven no vinculó este síndrome al sobrepeso, despertando un prolongado debate, el consenso fue llevando progresivamente a la obesidad abdominal como eje central del fenotipo metabólico actualmente conocido como síndrome metabólico. **(144)**.

Reaven y colaboradores observaron que varios factores de riesgo como dislipemia, hipertensión, hiperglicemia, tendían a estar juntos. A este conjunto lo llamó síndrome X, y lo reconoció como factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular. El síndrome "X" fue definido como la asociación de resistencia a la insulina, menor captación de glucosa con mayor cantidad de insulina, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, aumento de triglicéridos, disminución del colesterol HDL e hipertensión arterial **(145)**.

Otras investigaciones encontraron como defecto común en estas anormalidades la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria.

En 1998 la OMS introdujo el término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos **(146)**. El ATP III usó este término en su informe de 2001 y se convirtió en la definición más utilizada **(147)**.

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), la

elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia.

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, en todo el mundo. Asociado a un incremento de 5 veces en la prevalencia de diabetes tipo 2 y de 2 a 3 veces en la de enfermedad cardiovascular (ECV), se considera que el síndrome metabólico es un elemento importante en la epidemia actual de diabetes y de ECV. La morbilidad y la mortalidad prematura debidas a la ECV y la diabetes (DBT) podrían desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo **(148)**.

3.1.1. Definición de la O.M.S.

En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la primera definición del SM. En esa definición, la resistencia periférica a la insulina fue considerada uno de los criterios fundamentales para el diagnóstico y se la relacionó con el incremento en el riesgo de ECV y DBT. Según esta primera definición, el diagnóstico se debería basar en la resistencia periférica a la insulina sumada a la presencia de 2 de los siguientes factores de riesgo: obesidad, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, reducción de los niveles séricos de HDL Colesterol y microalbuminuria.

Desde esta primera definición oficial del síndrome metabólico realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fueron identificadas varias limitaciones en la misma **(149)**.

- Diabetes, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa o glucemia en ayunas > 110 mg/dl y dos o mas de los siguientes componentes:
- Obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m o relación cintura cadera > 0,9 en varones o 0,85 en mujeres).
- Dislipemia (triglicéridos > 150 mgr/dl o Colesterol HDL < 35 mgr/dl en varones o < 39 mgr/ dl en mujeres).
- Presión Arterial > 140/90 mmhg
- Microalbuminuria > 20 µg/ min

3.1.2. Definición de NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III)

La definición del síndrome metabólico, acuñado por el NCEP ATP III requiere tener tres o más de los siguientes factores: glucosa de ayuno elevada en plasma, presión arterial elevada, triglicéridos elevados, HDL-disminuido y obesidad abdominal, definida por los valores de la circunferencia de la cintura

- Glucemias en ayunas > 100 mg/dl o medicación específica. ya sea por alteración de la curva de tolerancia a la glucosa o por DBT tipo 2.
- Perímetro Abdominal > 102 en varones < 88 cm en mujeres
- Presión arterial > 130/85 mmHg o medicación específica
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/ dl en mujeres o medicación específica
- Triglicéridos > 150 mg/dl o medicación específica **(150,151)**.

Una opción intermedia es la recientemente propuesta por la IDF (International Diabetes Federation) (IDF).

3.1.3. Definición IDF: Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation)

La definición de la IDF del síndrome metabólico requiere de la presencia de obesidad central, definido por la circunferencia de la cintura, más cualesquiera de dos de los cuatro factores siguientes: triglicéridos elevados; HDL-colesterol bajo; hipertensión arterial; o glucosa en ayuna elevada en plasma o diabetes diagnosticada previamente; o que este en tratamiento por la elevación de alguno de los parámetros mencionados.

- Circunferencia Abdominal > 94 cm en varones o > 80 cm en mujeres y dos o más de los siguientes componentes, estos valores se aplican en europeos. Hay otros criterios para otras y otros grupos demográficos.
- Presion Arterial > 130/85 mmHg o medicacion especifica
- Trigliceridos > 150 mg/dl o medicacion especifica
- Colesterol HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/ dl en mujeres o medicación especifica.
- Glucemias en ayunas > 100 mg/dl o medicación especifica **(152,153)**.

Los expertos señalan que la obesidad abdominal no es, entonces, un requisito indispensable del síndrome, sino uno de sus factores de riesgo y que el problema de este factor radica en establecer el valor de la circunferencia de cintura a partir del cual se define que un paciente tiene obesidad abdominal.

Para responder a esta pregunta, muchos autores plantean la necesidad de realizar estudios transversales y longitudinales que demuestren cuál es el valor umbral de la circunferencia de cintura a partir del cual el tratamiento reduce el riesgo de padecer ECV y de DBT; en esos estudios se deberán incluir evaluaciones económicas para establecer si se justifica el incremento de los costos **(154)**.

3.1.4. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)

El Grupo Latinoamericano para el Estudio del Síndrome Metabólico (GLESMO), grupo de trabajo de la ALAD, finalizó el trabajo que determinó mediante curvas ROC **(155,156)**, métodos utilizados cuando se posee una amplia gama de tests diagnósticos para definir por ejemplo el síndrome metabólico.

Estas curvas constituyen un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de estos tests, siendo utilizadas con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte de una escala continua en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta. Evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico (capacidad de diferenciar sujetos sanos versus enfermos) y comparar la capacidad discriminativa de dos o más tests diagnósticos que expresan sus resultados como escalas continuas, de acuerdo a esta curva el GLESMO determinó para Síndrome Metabólico:

La circunferencia de cintura que mejor discrimina el exceso de grasa visceral medida como área en un corte de tomografía computada abdominal, resultó 94 cm para hombres y 90 cm para mujeres, homologándose esta última en 88 cm para consensuar con el ATP III.

Al igual que la IDF la definición de la ALAD tiene un parámetro requerido que es:

- Obesidad central definida como Circunferencia de la Cintura en el hombre \geq 94 cm y en la mujer \geq 88 cm para los latinoamericanos.

La ALAD recomienda para la práctica clínica la definición de la IDF con los nuevos criterios latinoamericanos para establecer los puntos de corte de la circunferencia de cintura **(157,158)**.

3.1.5. Consenso de Armonización

En 2009 se realizó una conferencia de armonización para unificar criterios, aceptándose que no existía un parámetro requerido, y los niveles del perímetro de cintura serían adaptados por región y etnia (**Tabla 1**). Esta definición no incluye parámetros requeridos.

Los valores de corte para cada parámetro se ven en la **Tabla 2 (159)**.

Tabla N°1: Circunferencia de la Cintura de acuerdo a consideraciones étnico-poblacionales.

Población	Entidad de referencia	Hombres (cm)	Mujeres (cm)
Európidos	IDF	≥ 94	≥ 80
Caucásicos: Riesgo aumentado Riesgo superior	Organización Mundial de la Salud	≥ 94 ≥ 102	≥ 80 ≥ 88
EEUU	AHA/NHLBI (ATP-III)	≥ 102	≥ 88
Canadá	Health Canada	≥ 102	≥ 88
Europeos	Sociedades Cardiovasculares Europeas	≥ 102	≥ 88
Asiáticos (incluye japoneses)	IDF	≥ 90	≥ 80
Asiáticos	Organización Mundial de la Salud	≥ 90	≥ 80
Japoneses	Sociedad Japonesa de Obesidad	≥ 85	≥ 90
Chinos	Grupo de Trabajo Cooperativo	≥ 85	≥ 80
Medio Oriente y Mediterráneos	IDF	≥ 94	≥ 80
Africanos subsaharianos	IDF	≥ 94	≥ 80
Centro y Sudamericanos	IDF	≥ 90	≥ 80

Tabla N° 2: Comparación de los componentes y puntos de corte para cada una de las definiciones de Síndrome Metabólico.

Tabla 1 Diagnóstico de Síndrome Metabólico					
Parámetro	1- OMS	2- ATP III modificado	3- IDF	4- ALAD	5-Consenso de Armonización
INSULINO RESISTENCIA	Requerido •Intolerancia a la glucosa •o Diabetes tipo 2 •o Captación de glucosa en cuartil inferior a la población (clamp euglucémico) y 2 de los siguientes	NO Requerido 3 de los siguientes 5	NO Requerido	NO Requerido	No requerido 3 de los siguientes 5
ANTROPOMETRÍA Hombres Mujeres	Relación Cintura/Cadera ≥ 0,90 ≥ 0,85 o IMC > 30 Kg/m ²	Cintura > 102 cm > 88 cm	Requerido Cintura Aumentada según población Ver Tabla 2 y 2 de los siguientes	Requerido Cintura ≥ 94 cm ≥ 88 cm y 2 de los siguientes	Cintura según población Ver tabla 2
LÍPIDOS Triglicéridos HDL Hombres Mujeres	≥ 150 mg/dl < 35 mg/dl < 39 mg/dl	≥ 150 mg/dl < 40 mg/dl < 50 mg/dl	≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico < 40 mg/dl < 50 mg/dl o en tratamiento farmacológico	≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico < 40 mg/dl < 50 mg/dl o en tratamiento farmacológico	≥ 150 mg/dl o en tratamiento farmacológico < 40 mg/dl < 50 mg/dl o en tratamiento farmacológico
PRESIÓN ARTERIAL	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento farmacológico	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento farmacológico	≥ 130/85 mmHg o en tratamiento farmacológico
GLUCOSA	Intolerancia a la glucosa o DBT tipo 2	Glucemia en ayunas 100-125 mg/dl	Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl	Glucemia en ayunas ≥ 100mg/dl, Intolerancia a la glucosa o DBT	Glucemia en ayunas ≥ 100mg/dl, o en tratamiento hipoglucemiante
OTROS	Microalbuminuria > 20 µg/min				

A todas estas definiciones se fueron agregando otros componentes como LDL pequeñas y densas, el estado pro inflamatorio y protrombótico y la disfunción endotelial. El componente patogénico, causal de la enfermedad es la insulino-resistencia (IR), es decir la incapacidad de una cantidad conocida de insulina de incrementar la entrada y utilización de la glucosa por parte de los tejidos tales como el hígado, el músculo y el tejido adiposo. La importancia del mismo radica en que las personas que lo padecen presentan un riesgo elevado de sufrir enfermedades cardiovasculares, cerebro vascular y diabetes. *Reaven, De Fronzo y Ferranini* definieron a la Insulino-resistencia como la mayor necesidad de la insulina para ejercer ciertas acciones biológicas metabólicas y no metabólicas. La IR siempre provoca una hiperinsulinemia compensadora como respuesta del páncreas **(160,161)**.

3.1.6. Síndrome metabólico: estado actual

Se denomina síndrome metabólico (SM) al conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares, relacionadas con la resistencia a la insulina y la obesidad abdominal. Los criterios diagnósticos del SM son clínicos y su etiología multifactorial, desempeñando la genética y el estilo de vida, actividad física, dieta, tabaco, entre otras cosas, un papel fundamental. Dentro de los factores del SM destacamos los metabólicos: obesidad, diabetes tipo II, dislipemia, hiperglucemia y los no metabólicos: hipertensión arterial, inflamatorios, protrombóticos.

El Síndrome Metabólico (SM) se caracteriza por la aparición en forma simultánea o secuencial de diversas alteraciones metabólicas e inflamatorias a nivel molecular, celular o hemodinámico asociadas a la presencia de resistencia a la insulina y de adiposidad de predominio visceral. Actualmente las definiciones más utilizadas para el diagnóstico del SM son las de la IDF (*International Diabetes Federation*) y del ATP III. Ambas reconocen la necesidad de ajustar los parámetros para el diagnóstico de obesidad abdominal a las características étnicas y regionales. Recientemente, la *Asociación Latinoamericana de Diabetes* ha publicado sus criterios diagnósticos, en base a la definición de la IDF, especificando las medidas que se deben utilizar para evaluar el perímetro abdominal en la Región de América Latina **(162)**.

El conocimiento de la prevalencia local, tanto de la obesidad como del SM es de interés para valorar la magnitud del problema, establecer medidas de prevención, control y compararlo con otras realidades epidemiológicas.

Metabolismo de la Glucosa:

- ✓ Intolerancia a la Glucosa

Metabolismo de los lípidos:

- ✓ Colesterol total
- ✓ Disminución del colesterol HDL
- ✓ Aumento de Triglicéridos
- ✓ Aumento de la Lipemia post-prandial.
- ✓ Partículas LDL pequeñas y densas.

Metabolismo del Ácido Úrico:

- ✓ Aumento de ácido Úrico

- ✓ Disminución del clearance urinario del ácido úrico.

Alteraciones Hemodinámicas:

- ✓ Aumento de la retención de sodio.
- ✓ Hipertensión.

Hemostasis:

- ✓ Aumento de PAI-1.
- ✓ Aumento del fibrinógeno.

Hay una larga lista de alteraciones metabólicas que no constituyen actualmente criterios diagnósticos en ninguna de las definiciones de síndrome metabólico, pero son hallazgos frecuentes en los pacientes afectados.

Los estudios epidemiológicos podrán confirmar la conveniencia para considerar a estas alteraciones como constitutivos del síndrome metabólico en el futuro, muchas de estas condiciones son reconocidas como factores o marcadores de riesgo vascular en la actualidad.

- Hiperuricemia
- Hiperlipidemia
- Híper coagulabilidad
- Híper fibrinogenemia
- Aumento de PCR
- Aumento de PAI 1
- Aumento de Apolipoproteína B
- Aumento de VLDL
- Aumento de los ácidos grasos libres
- Aumento de LDL pequeñas y densas
- Alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal
- Aumento del tono simpático

Por otro lado, continuamente se describen alteraciones en órganos o sistemas que ocurren con mayor frecuencia en personas con síndrome metabólico:

- Esteatosis hepática no alcohólica
- Alteraciones tiroideas
- Alteraciones prostáticas

- Incremento de patología tumoral

Adicionalmente, debemos incluir en la integración del mapa conceptual de los factores de riesgo, aquellos que no causan alteraciones metabólicas, pero son altamente predictivos de lesión vascular generada por el tabaquismo.

Uno de los aspectos relevantes del concepto "*síndrome metabólico*" es la capacidad predictiva para diabetes o enfermedad vascular de cada una de las definiciones **(163)**.

3.1.7. Resistencia a la insulina

En la fisiopatología del síndrome metabólico (SM) se imbrican alteraciones en el metabolismo glucolipídico, estados pro inflamatorio y protrombóticos. El vínculo entre todas ellas se atribuye a la resistencia insulínica (IR), favorecida por el aumento de ácidos grasos libres, muchas veces relacionado con el sobrepeso. Este estado provoca trastornos en la utilización de glucosa celular, así como desregulación de su producción hepática. El metabolismo lipídico presenta también las consecuencias de la IR, que desembocan en las alteraciones características del SM, hipertrigliceridemia e HDL colesterol bajo.

La resistencia a la insulina se define como la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina, produciendo alteraciones metabólicas y hemodinámicas conocidas como síndrome metabólico, que predisponen al desarrollo de aterosclerosis y por tanto de enfermedad cardiovascular **(164)**. Todos los procesos estimulados por la insulina se ven disminuidos y todos los procesos que son inhibidos por esta hormona resultan aumentados en el estado de IR, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. La sensibilidad a la insulina disminuye de un 30 a un 40% cuando el sujeto presenta un incremento del 35 al 40% sobre el peso ideal.

En presencia de resistencia a la insulina, la célula beta pancreática, incrementará la secreción de insulina, y para intentar compensar esta situación se producirá hiperinsulinismo. La hiperglucemia traerá como consecuencia la glucotoxicidad con incremento del potencial aterogénico. Progresivamente, se irán sumando otros cuadros, como hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, entre otros, hasta el desarrollo del cuadro completo de SM **(165)**.

La insulina es la principal hormona anabólica y anti catabólica en el ser humano. Los principales efectos metabólicos de la insulina afectan al músculo, al tejido adiposo y al hígado. En el músculo esquelético, la insulina estimula la captación de glucosa, que se dirige hacia la síntesis de glucógeno. La insulina estimula la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas en el tejido muscular, facilita la captación transcelular de ácidos grasos no esterificados (AGNE) en el músculo esquelético, en el hígado y en el tejido adiposo estimulando la síntesis de triglicéridos en estos tejidos.

El tejido adiposo es un órgano de síntesis muy activo, siendo el principal tejido con actividad lipolítica, por tanto, con capacidad de liberar ácidos grasos no esterificados (AGNE) a la circulación sanguínea. La insulina ejerce dos acciones, por un lado, favorece la adipogénesis, síntesis de triglicéridos y por otro lado tiene una acción antilipolítica, lo que conduce a una disminución en la liberación de AGNE desde el tejido adiposo. El efecto antilipolítico de la insulina es muy importante y representa más del 90% del impacto fisiológico de las concentraciones circulantes de dicha hormona en condiciones normales.

El metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas está regulado e integrado en el organismo. Esta delicada homeostasis asegura, en cualquier circunstancia, una oferta de sustratos energéticos, como la glucosa a los tejidos más importantes, como por ejemplo el cerebro, incapaz de autoabastecerse durante el ayuno. Cuando la glucosa que está en sangre, es transferida a los tejidos, como músculo esquelético y cardíaco, tejido adiposo y otros, su transporte al interior es facilitado por la hormona insulina, mientras que, en otros tejidos como el sistema nervioso, es trasladada al interior de las neuronas sin la intervención de la insulina. El transporte es facilitado por una familia de proteínas, glucotransportadoras, que ciclan varias veces a través de la membrana celular. La homeostasis de la glucosa exige un control neuroendocrino y metabólico, en el que la insulina ejerce un papel primordial. Cualquier oscilación en los niveles de glucemia se acompaña de la variación apropiada en la concentración de insulina en sangre **(166,167)**.

La hiperinsulinemia es la anomalía más precoz observada en la diabetes mellitus tipo II, posteriormente se produce un incremento de la producción hepática de glucosa que conduce a la hiperglucemia **(168,169)**.

3. II. Factores de riesgo

Según la OMS un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Los factores de riesgo son aquellos signos biológicos o hábitos adquiridos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con una enfermedad concreta **(170)**.

Un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular (ECV) en aquellos individuos que lo presentan. Al tratarse de una probabilidad, la ausencia de los factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente su aparición.

Los principales factores de riesgo pueden ser no modificables: edad, sexo, factores genéticos / historia familiar o modificables, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unido al sedentarismo. Estos son los denominados factores de riesgo mayores e independientes, y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población **(171-173)**. Hoy se están estudiando factores no tradicionales como los ambientales y su efecto sobre la salud de las poblaciones.

3.II.1. Factores de riesgo no modificables:

- **Edad y sexo:**

La incidencia de enfermedad coronaria aumenta después de los 45 años en los hombres y de los 55 años en las mujeres; la edad condiciona la existencia de otros factores de riesgo, por ejemplo, en gente joven, el sexo y el tabaquismo son los factores de riesgo principales, mientras que en la población de edad avanzada la hipertensión, hipercolesterolemia y la diabetes tienen mayor importancia. Las mujeres desarrollan habitualmente enfermedades cardiovasculares 10 años más tarde que los hombres, pero el pronóstico es significativamente peor, ellas presentan mayor frecuencia de pre infarto, insuficiencia cardíaca, muerte cerebrovascular **(174-176)**.

La prevalencia de síndrome metabólico es en general mayor en los hombres porque suelen tener obesidad central. En estudios realizados en ocho poblaciones europeas con los criterios de la OMS en hombres y mujeres sin diabetes, la prevalencia de síndrome metabólico fue en general mayor en los hombres.

La influencia de la obesidad central es de marcada importancia, motivo por el cual en aquellas poblaciones en las que la obesidad central era mayor en las mujeres, también en ellas era mayor la prevalencia de síndrome metabólico. La ECV se asocia con la menopausia y con el número e intensidad de los factores de riesgo **(177)**.

Los datos de prevalencia de síndrome metabólico en niños son limitados, pero en estudios realizados en Hong Kong y EEUU se ve incrementada en niños obesos entre 9 y 12 años de edad.

- **Raza:**

La frecuencia de enfermedad coronaria difiere según la raza. Siendo superior en la raza blanca. Estudios revelan que la prevalencia de síndrome metabólico en las poblaciones asiáticas es mayor que en las europeas; en las de origen africano que se encuentran radicadas en EEUU y el Reino Unido la prevalencia es similar a la de las poblaciones blancas radicadas en esos mismos países. Así mismo, la prevalencia de síndrome metabólico en poblaciones hispanas radicadas en EEUU parece ser mayor que en las poblaciones blancas no hispanas **(176,179)**.

- **Antecedentes familiares y marcadores genéticos**

En los últimos años está adquiriendo un gran auge el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de las enfermedades. Paralelamente a los avances que se van produciendo en la investigación del genoma humano, se van ampliando las posibles aplicaciones diagnósticas y terapéuticas de los conocimientos adquiridos, siendo el estudio y prevención de la enfermedad cardiovascular un posible campo de aplicación de dichos conocimientos **(180)**.

Los individuos con antecedentes familiares de enfermedad coronaria, especialmente con presentación clínica precoz antes de los 55 años para los varones y 65 años para las mujeres, tienen un riesgo elevado ECV, tanto más precoz ha sido el antecedente familiar y cuanto más número de miembros han sido afectados y a menor edad **(181)**.

Los factores de riesgo cardiovascular están asociados también a determinados rasgos genéticos. Los genes pueden determinar las concentraciones de la lipoproteína (a) Lp(a) y de las partículas LDL densas y de menos tamaño. Recientemente se ha descubierto la relación entre el gen de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y la cardiopatía isquémica.

3.II.2. Factores de riesgos modificables:

- **Dislipemia**
- **Colesterol total (CT) y colesterol LDL (LDL-C)**

La cifra elevada de colesterol es el principal factor de riesgo para las ECV, válido para el colesterol total como para el LDL-C. Este riesgo, es continuo y se eleva de forma apreciable cuando la concentración del colesterol es 250 mg/dl y más aún cuando supera los 300 mg/dl. La incidencia de enfermedad coronaria se reduce cuando las cifras de colesterol total y especialmente de LDL-C disminuyen. Reduciendo los valores de LDL-C en alrededor de 62 mg/dl después de 2 años de tratamiento se consigue una reducción en los episodios de enfermedad coronaria de 51% **(182)**.

Varios ensayos clínicos han demostrado que la reducción del colesterol disminuye la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y mortalidad total.

En el estudio INTER-HEART se evaluaron más de 29.000 individuos de 52 países y se comparó a 15.152 pacientes que habían sufrido un primer infarto agudo de miocardio con 14.820 individuos-contrroles sanos. El 25% de los pacientes incluidos eran europeos, los 25% chinos, el 20% de Asia del Sur, el 13% de Oriente Medio, el 12% de sudamericanos y el 5% de africanos. Hasta este estudio se creía que con los factores de riesgo tradicionales solo podía predecirse la mitad del riesgo de enfermedad coronaria. Este estudio demuestra convincentemente que es prevenible el 90% del riesgo global de enfermedad coronaria. Además, el impacto de los factores de riesgo es similar en los diferentes grupos étnicos, lo que significa que los mensajes predictivos pueden ser globales **(183,184)**.

- **Colesterol HDL (HDL-C)**

El estudio pionero *Prospective Cardiovascular Munster* (PROCAM) demostró que el riesgo de presentar un infarto agudo de miocardio a diez años era de 8% si los

niveles de HDL-C eran menores que 31 mg/dl, independiente de que los valores de LDL-C fueran menores que 100 mg/dl; con este estudio se sostuvo el papel protector de los niveles altos de HDL-C en el riesgo de desarrollar ECV **(185)**.

Existe una asociación marcada e inversa entre el HDL-C y la cardiopatía isquémica, una disminución del 1% del HDL-C representa un aumento del riesgo de enfermedad coronaria del 3-4%; por lo tanto, las concentraciones bajas de HDL se asocian con gravedad y número de lesiones ateroscleróticas coronarias. El HDL -C, es además un predictor de mortalidad en pacientes con afecciones cardiovasculares. Entre las causas que favorecen los valores bajos de HDL, están la obesidad, tabaquismo, sedentarismo, tratamiento con beta-bloqueantes y factores genéticos. Por el contrario, las concentraciones elevadas de HDL están relacionadas con dietas ricas en ácidos poliinsaturados, actividad física, consumo moderado de alcohol.

Las guías del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), ATP III, recomiendan aumentar los niveles bajos de HDL-C (<40 mg/dL), una meta difícil de alcanzar dada la limitación de agentes terapéuticos que efectivamente incrementen el HDL-C **(186, 187)**.

- ***Hipertrigliceridemia***

El papel de la hipertrigliceridemia como factor de riesgo coronario ha sido controvertido. Estudios epidemiológicos indican que los triglicéridos son un factor de riesgo cardiovascular independiente. Se ha demostrado que el aumento de triglicéridos se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular del 32 % en el varón y hasta un 75 % en la mujer **(188)**. Además, Los valores elevados de TG pueden actuar sinérgicamente con otros trastornos lipídicos y predicen riesgo cardiovascular especialmente cuando están relacionados con cifras bajas de HDL o con un cociente LDL/HDL elevado **(189,190)**.

- ***Hipertensión arterial (HTA)***

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular importante. La incidencia de la enfermedad coronaria es mayor en la población hipertensa, aumentando el riesgo en relación con las cifras tanto sistólicas como diastólicas. El control de la hipertensión arterial desempeña un papel fundamental en la reducción de la morbimortalidad

coronaria, junto con la reducción del colesterol en la dieta, la prevención secundaria con el ácido acetil salicílico y la abstinencia tabáquica. Todas las guías clínicas sobre el control de la HTA recomiendan un tratamiento antihipertensivo temprano y agresivo para conseguir una reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

Como control óptimo de la hipertensión arterial se aconseja una PA por debajo de 140/85 mmHg en personas sin enfermedad cardiovascular previa y menos de 130/80 mmHg en pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes o enfermedad renal crónica **(191,192)**.

La hipertensión arterial sigue siendo un desafío epidemiológico por su elevada frecuencia de presentación, la cual aumenta en la población anciana. Está ampliamente comprobado que el control de la presión arterial (PA) disminuye la morbimortalidad cardiovascular (CV); sin embargo, sigue siendo un desafío pendiente. La aplicación práctica de las normativas de diagnóstico y tratamiento elaboradas de acuerdo con la evidencia científica y el conocimiento de expertos es una herramienta valiosa que ayuda al mejor manejo de esta patología **(193,194)**.

Durante 2012, el Consejo Argentino de Hipertensión Arterial invitó a un gran número de médicos cardiólogos, clínicos, nefrólogos, pediatras, neurólogos y endocrinólogos, de todo el país, elegidos por sus antecedentes académicos para realizar un consenso de actualización de hipertensión arterial **(195)**.

- ***Diabetes mellitus (DM)***

La enfermedad cardiovascular es de dos a cinco veces más frecuentes y tiene peor pronóstico en pacientes con diabetes mellitus que sin ella.

La diabetes es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica de la diabetes se asocia disfunción, falla y/o daño de diferentes órganos, especialmente ojos, riñones, sistema nervioso, corazón y vasos sanguíneos a largo plazo. Distintos Comités de especialistas han pautado valores de corte para diagnóstico de glucemia en ayunas de ≥ 126 mg / dl.

La diabetes de tipo I, anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil, se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina. La diabetes de tipo II, llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del adulto, tiene su origen

en la incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina, lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física. La diabetes gestacional corresponde a una hiperglucemia que se detecta por primera vez durante el embarazo **(196,197)**.

En DM tipo II la aparición de enfermedad coronaria se relaciona con los valores de glucemia y hemoglobina glicosilada y con otros factores de riesgo como LDL, HDL, TG, HTA y tabaquismo. La modificación de los factores de riesgo asociados en los pacientes diabéticos tiene gran importancia. El hecho patogénico principal en la diabetes tipo II es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia; la hiperinsulinemia se considera como un factor de riesgo cardiovascular independiente. La resistencia a la insulina se asocia a anormalidades hemodinámicas y de la coagulación, así mismo puede producir alteraciones lipídicas entre las que puede destacarse el aumento de triglicéridos, de las proteínas de muy baja densidad, partículas aterógenas, así como el descenso de HDL.

Se ha visto que también que las 2/3 de los pacientes con HTA tienen alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La resistencia aumentada a la insulina o la DM tipo II y la intolerancia a la glucosa asociada a los TG altos, HDL bajo, HTA, obesidad central se conoce como síndrome metabólico.

Según las estimaciones, 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980. La prevalencia mundial, normalizada por edades, de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4,7% al 8,5% en la población adulta. Ello supone también un incremento en los factores de riesgo conexos, como el sobrepeso o la obesidad. Se estima que, en 2015, la diabetes fue la causa directa de 1,6 millones de muertes. Otros 2,2 millones de muertes fueron atribuibles a la hiperglucemia en 2012 **(198)**.

Todos los tipos de diabetes pueden provocar complicaciones en el organismo e incrementar el riesgo general de muerte prematura. Entre las posibles complicaciones se incluyen: ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal, amputación de piernas, pérdida de visión y daños neurológicos.

Durante el embarazo, si la diabetes no se controla de forma adecuada, aumenta el riesgo de muerte fetal y otras complicaciones **(199)**.

- **Obesidad**

La obesidad está presentándose como uno de los problemas de salud pública más serio del siglo XXI. Se trata de un trastorno que comienza en la infancia, se acrecienta en la edad adulta y da origen a múltiples problemas de salud. Factores genéticos y moleculares, junto con circunstancias coadyuvantes y desencadenantes ambientales y conductuales, intervienen en su patogenia y condicionan su tratamiento de forma decisiva **(200)**.

La obesidad se define como un exceso de adiposidad corporal. Por razones prácticas, el peso corporal se ha utilizado como medida indirecta del grado de adiposidad, que no es fácil de medir con las pruebas habituales. En la década de los años ochenta se introdujo el concepto de índice de masa corporal (IMC) y se delimitaron los puntos de corte para definir el sobrepeso y la obesidad en mujeres y varones adultos **(201)**. El 26 % de las personas obesas presentan más de dos factores de riesgo cardiovascular, las cifras de colesterol y HTA aumentan a medida que aumenta el IMC. Se ha identificado que la obesidad central, diámetro de la cintura mayor que 102 cm en hombres y mayor de 88 cm en mujeres, se asocia a otros factores de riesgo como la resistencia a la insulina, hipertensión, dislipemia se relaciona con un mayor riesgo cardiovascular. Existe una relación entre el índice de masa corporal y la morbimortalidad cardiovascular.

La American Heart Association, (AHA) define a la obesidad como un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular. El riesgo se acentúa cuando la obesidad es predominantemente abdominal **(202,203)**. La obesidad básicamente aumenta la presión arterial y los niveles de colesterol, baja los niveles de HDL-C y predispone a la diabetes tipo II. Afecta adversamente otros factores de riesgo como: triglicéridos, pequeñas partículas de LDL-C, resistencia a la insulina y factores protrombóticos.

La cantidad de tejido adiposo visceral se correlaciona de manera directa, tanto en varones como en mujeres, con un perfil de riesgo metabólico gravemente alterado, que precede al desarrollo de DM2 y enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, aunque es cierto que la obesidad incrementa el riesgo de enfermedades crónicas, parece claro que son los pacientes con obesidad visceral los que forman el subgrupo de individuos con las alteraciones más graves del metabolismo. Así, se ha demostrado que la

acumulación regional de grasa en los depósitos viscerales es factor predictivo de riesgo cardiovascular más fiable que la cantidad total de grasa corporal. **(204,205)**.

Un estudio de *American Cancer Society* demostró que a cada incremento de un gramo de índice de masa corporal corresponde un aumento de 1,1 de riesgo relativo de muerte cardiovascular en hombres de 30 a 44 años de edad.

- ***Tabaquismo***

El hábito tabáquico es conocido por ser una de las principales causas de mortalidad entre los adultos de mediana edad. En diferentes estudios cuando se comparó la influencia de fumar y del cese del hábito, sobre la mortalidad por cualquier causa en personas adultas de ≥ 60 años o más, se puso de manifiesto que fumar sigue siendo un fuerte factor de riesgo de mortalidad prematura en las personas mayores y se pudo poner de manifiesto como la cesación de este hábito se mostró beneficioso incluso a edades avanzadas **(206,207)**.

La asociación entre el hábito de fumar y el carcinoma pulmonar fue la primera relación que se llegó a identificar clínicamente. Sin embargo, la relación del hábito tabáquico con la enfermedad cardiovascular, se comenzó a estudiar a raíz de los datos recogidos y analizados de la cohorte del estudio Framingham **(208)** en la década de los 60, no encontrándose en ese momento una relación consistente.

Por el contrario, los análisis posteriores combinando los datos de cohortes de Framingham con estudios como el Albany (Nueva York) sobre población masculina, pusieron de manifiesto el riesgo aumentado de infarto de miocardio y muerte súbita que presentaban los fumadores. Este aumento del riesgo se relacionaba con el número de cigarrillos/día y en los ex fumadores se encontró similar morbimortalidad a los que nunca habían fumado. Otros análisis confirmaron los primeros hallazgos sobre los beneficios de dejar de fumar para la prevención primaria de la ECV y la prevención secundaria tras un infarto agudo de miocardio.

- ***Sedentarismo***

La inactividad física o conducta sedentaria, definida como actividad laboral sedentaria junto con falta de ejercicio habitual en el tiempo libre, se ha relacionado con el aumento de factores de riesgo cardiovascular.

La sustitución de al menos diez minutos de inactividad diaria, por ejercicio físico, se pudo asociar con una reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. No así una sustitución equivalente con una actividad física vigorosa, que mostraba una leve asociación beneficiosa, pero que a su vez tendía a ser de menor relevancia en personas mayores.

El riesgo relativo de muerte por ECV en personas sedentarias, se calcula casi el doble frente a las personas activas, algunos estudios concluyeron que las diferencias en la prevalencia de factores de riesgo conocidos, explicarían una gran parte de la asociación inversa observada entre la actividad física y la enfermedad.

Los elementos que reducían este riesgo en mayor medida eran los biomarcadores inflamatorios/hemostáticos seguidos de la presión arterial, el índice de masa corporal y la hemoglobina glicosilada HbA1c junto con la diabetes **(209)**.

La prescripción de realizar ejercicio como medicina, se evidencia en el tratamiento de múltiples enfermedades de diferente etiología, que hemos podido ver reflejado en las revisiones bibliográficas **(210, 211)**. Estas incluyen entre otras: enfermedades psiquiátricas, enfermedades neurológicas, enfermedades metabólicas y enfermedades cardiovasculares.

Todos los expertos coinciden en señalar que las pautas básicas sobre alimentación y hábitos en la práctica de actividad física tienen un efecto positivo sobre las disfunciones metabólicas asociadas a la obesidad, lo que contribuye a restablecer la función normal de la insulina, reduce la concentración de triglicéridos en sangre y previene el desarrollo prematuro de enfermedades cardiovasculares. También ayuda en el mantenimiento del peso corporal saludable, facilitando el metabolismo de las grasas **(212)**.

3. III. Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina

Existen diversos criterios para estratificar el riesgo cardiovascular del paciente de acuerdo con las alteraciones que presenta, como antecedentes, antropometría y estudios de laboratorio. Uno de los objetivos para la práctica clínica es facilitar la aplicación de estos criterios para la detección temprana de la enfermedad. Por ello se han establecido índices predictivos y pronósticos de la enfermedad cardiovascular, como la relación triglicéridos/HDL-Colesterol (TGL/HDL-C), utilizada como marcador de aterogénesis. Los datos obtenidos sobre esta relación en cuanto a pronóstico, son aún escasos. Su valor predictivo para cardiopatía es alto y además se estableció una relación directa con entidades como hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico, demostrado en el estudio MESYAS (*Metabolic Syndrome in Active Subject in Spain*) (213).

Por otro lado, la resistencia a la insulina permite identificar a un sujeto en riesgo de desarrollar diversas alteraciones metabólicas que pueden desencadenar otras enfermedades como diabetes, hipertensión arterial sistémica o cardiopatía. La evidencia sugiere que la resistencia a la insulina probablemente precede a la enfermedad cardiovascular, estado en el cual se presentan alteraciones metabólicas, inflamatorias y trombóticas.

Existen métodos directos de diagnóstico de resistencia a la insulina, requieren la toma de múltiples muestras, son costosos, complicados y de difícil aplicación en poblaciones grandes o modelos experimentales. Se vienen desarrollando métodos indirectos que expresen las alteraciones metabólicas producidas en la resistencia a la insulina. En la actualidad el objetivo es actuar de manera preventiva, por lo que se requieren medios de fácil acceso para identificar a estos pacientes, sin embargo, el diagnóstico de resistencia a la insulina en ocasiones se torna difícil, ya que inicialmente cursa de manera subclínica.

Uno de los métodos más utilizados y validados para la medición de resistencia a la insulina es el índice HOMA IR (insulinemia basal) descrito por Mathews en 1985, que se utiliza para la determinación de insulina y glucosa de ayuno; sin embargo, para la práctica clínica diaria se complica. Dado que la valoración de la insulina plasmática

en ayunas no es recomendada para la apreciación clínica de sujetos individuales, son necesarias otras mediciones de fácil aplicación en la población.

Recientemente se ha propuesto una alternativa para la identificación de resistencia a la insulina que utiliza la determinación de triglicéridos y glucosa en ayuno, índice (T y G). Debido a la asociación entre dislipemia y resistencia a la insulina, uno de los índices para evaluar su relación es el índice aterogénico TGL/HDL-C. Se ha demostrado que los sujetos con obesidad presentan comúnmente resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo de los lípidos, tales como concentraciones elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos y otras partículas de colesterol. Además, el contenido de triglicéridos en los tejidos hepático y muscular es un factor determinante para el desarrollo de resistencia a la insulina. Estos hallazgos muestran el papel que desempeñan los triglicéridos en la resistencia a la insulina.

El estudio MESYAS, realizado por Cordero en España, pone de manifiesto la relación TGL/HDL-C como parte del síndrome metabólico y señala como puntos de corte > 2.75 en hombres y > 1.65 en mujeres para establecer la relación entre ambos; otros estudios proponen este índice aterogénico como predictor de enfermedad cardiovascular y de primer evento cardiovascular **(214,215)**.

3. IV. Características fisiológicas y metabólicas de los adipocitos viscerales.

La obesidad abdominal es reconocida como un fuerte predictor de los desórdenes metabólicos. El exceso en la acumulación visceral de grasa, también conocido como obesidad infra-abdominal o visceral, está fuertemente e independientemente asociado con alteraciones metabólicas **(216-218)**.

Dado que el tamaño de la célula grasa es un determinante crítico de la función del adipocito, las diferencias relacionadas al sexo, el depósito, etc., podrían jugar un papel importante en la variación de la función de una célula adiposa. **(219)**. El tamaño del adipocito, tiene influencia sobre la lipólisis, la síntesis de lípidos y la captura de glucosa. En los hombres, la actividad lipolítica es mayor que la observada en las mujeres, pues liberan en valores absolutos, más ácidos grasos libres (FFA) hacia la circulación de la vena porta **(220)**.

Además de la función de almacenamiento de lípidos, el tejido adiposo es conocido por producir varias citocinas, llamadas adipocinas o adipocitocinas, así como muchos otros factores involucrados en la regulación de varios procesos biológicos. Las adipocinas son secretadas, no solamente por los adipocitos o pre adipocitos, sino también, en los obesos, por los macrófagos que invaden el tejido. Varios estudios han observado que el tejido adiposo visceral y el tejido adiposo subcutáneo no contribuyen de forma igual a la secreción de estos factores. La literatura también sugiere que el tamaño del adipocito tiene una importante influencia en el patrón de secreción de estos factores **(221, 222)**.

Los estudios sugieren que la acumulación visceral de tejido adiposo, valorada por diagnóstico por imágenes, es un predictor independiente de los niveles de adiponectina en circulación. La interleucina-6 (IL-6), una citocina pro inflamatoria, está positivamente asociada con la obesidad y especialmente con la acumulación visceral de grasa y está estrechamente ligada a la producción de proteína C reactiva y otros marcadores de enfermedad cardiovascular.

El factor de necrosis de tumoral alfa (TNF- α) es una citocina pro inflamatoria secretada principalmente por células inmunes como los macrófagos. La obesidad está asociada con un incremento de TNF- α tanto en circulación como en el tejido adiposo.

Este incremento es atribuible a la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y a un incremento en la secreción por los adipocitos. Además de su papel en la inmunidad, los niveles crónicamente elevados de TNF- α tienden a reducir la acumulación de masa grasa a través de la inducción de lipólisis y el deterioro de la lipogénesis inducida por insulina y la captura de glucosa **(223)**.

El tejido adiposo, secreta numerosas adipocinas, las cuales alteran rutas metabólicas y llevan a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas. Estos estudios tienden a confirmar que la obesidad visceral está caracterizada por un estado pro inflamatorio y pro aterogénico, al menos creado parcialmente por la secreción anormal de adipocinas.

3. V. Relación entre las características fisiológicas y metabólicas del adipocito visceral y las alteraciones metabólicas.

La obesidad, entre otros problemas médicos, está estrechamente asociada con mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. Ésta puede afectar no sólo a las grandes arterias y favorecer el desarrollo de infarto del miocardio y de accidente cerebrovascular, sino que además puede favorecer las alteraciones micro vasculares que participan en el desarrollo de retinopatía, nefropatía e insuficiencia cardiaca **(224)**.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la obesidad se asocia con un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, ya que existe un aumento de los niveles circulantes no sólo de citoquinas pro inflamatorias como TNF- α e IL6, sino también de proteínas de la fase aguda como la proteína C reactiva y la haptoglobina en sujetos obesos sanos. De hecho, se ha observado una relación directa entre el índice de masa corporal y los niveles de proteína C reactiva, IL-6, inhibidor del plasminógeno tisular (PAI-1), moléculas de adhesión (P-selectina, ICAM, VCAM1) y factores quimiotácticos (MCP-1), los que favorecen la adhesión, migración y acumulación de monocitos y linfocitos T en el espacio subendotelial a consecuencia de la alteración de la permeabilidad vascular.

La aterosclerosis se reconoce como un proceso inflamatorio en el que los monocitos se adhieren al endotelio y migran al espacio subendotelial para convertirse

en células espumosas, con lipoproteínas asociadas. La producción de metaloproteinasas por las células espumosas lleva a la ruptura de la capa fibrosa de la placa y a la ruptura de la placa en sí. El tejido adiposo de los pacientes obesos se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos y por cambios en sus funciones metabólicas. Está demostrado que el adipocito es el mayor productor de adipoquinas inflamatorias en estas condiciones. La inflamación subclínica representa un factor significativo de riesgo cardiovascular, de allí la importancia de identificar marcadores sensibles y fáciles de valorar **(225)**.

Estudios demostraron que la inclusión de la PCR y de los antecedentes familiares contribuye a la predicción de eventos cardiovasculares con la misma precisión que el colesterol asociado con lipoproteínas de alta y de baja densidad, HDL-C y LDL-C, respectivamente **(226, 227)**. Rara vez la PCR se eleva en ausencia de síndrome metabólico. Otros autores demostraron que las mediciones antropométricas que permiten determinar la adiposidad visceral se correlacionan fuertemente con la PCR y que, por ende, podrían ser de gran utilidad para la categorización del riesgo cardiovascular y para decidir las terapias más apropiadas **(228, 229)**. En la práctica clínica, la PCR tiene un papel cada vez más importante, la determinación de los niveles de PCR ultrasensible permite detectar fácilmente la inflamación subclínica y clínica **(230)**. Cada vez más indicios sugieren que la obesidad es un trastorno inflamatorio, el tejido adiposo visceral metabólicamente activo, participa en la inflamación. El exceso calórico se acompaña de múltiples cambios metabólicos y morfológicos en el tejido adiposo y en otros órganos, por ejemplo, páncreas, hipotálamo, músculo esquelético e hígado.

Los estudios de imágenes son útiles para valorar la obesidad subcutánea y visceral pero todavía no se utilizan en forma rutinaria. En la práctica, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura (CC) y el cociente entre la CC y circunferencia de cadera (CCC) son mediciones sencillas para valorar la obesidad. El IMC, sin embargo, no permite conocer la distribución de las grasas en el organismo ni diferenciar la masa magra de la masa grasa.

El *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) reveló que concentraciones altas de PCR, es más común en los sujetos con sobrepeso y

obesidad, aun después de considerar numerosos factores de confusión. En un trabajo en mujeres obesas, el *Nurses' Health Study* en más de 32.000 mujeres demostró una fuerte asociación entre la obesidad abdominal, el TNF-a, la IL-6 y la PCR **(231)**.

Los hallazgos de un trabajo reciente *Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA)- sugieren que el incremento de la PCR en ausencia de obesidad no incrementa el riesgo cardiovascular **(232)**. Si bien la PCR identifica a los individuos con más riesgo de eventos cardiovasculares, no es de ayuda para conocer la causa del estado inflamatorio subyacente **(233)**.

***IV. RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL Y
SÍNDROME METABÓLICO***

RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL Y SÍNDROME METABÓLICO

4. I. Contaminación ambiental asociada con Síndrome Metabólico.

La enfermedad cardiovascular es iniciada por la coincidencia de diversos y diferentes factores de riesgo, entre ellos debemos incluir factores de tipo individuales como la edad, el sexo, la raza y estado socio económico. Factores del tipo de comportamiento como los hábitos alimentarios, factores genéticos, factores sociales, condiciones de salud como la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular previa, la diabetes a lo que debemos agregar factores de riesgo no convencionales como los tóxicos en este caso el plomo, como metal acumulativo, no biodegradable (234).

La presencia del síndrome metabólico triplica el riesgo de enfermedad vascular tanto coronaria como cerebral, incrementa el riesgo de deterioro de la función renal y quintuplica el riesgo de mortalidad cardiovascular.

El ser humano es vulnerable a los riesgos del medio ambiente desde el momento en que es concebido, durante su nacimiento, primera infancia, su niñez y adolescencia y finalmente a lo largo de toda su vida adulta.

Los efectos producidos por el medio ambiente en la salud constituyen uno de los problemas sanitarios más relevantes de la sociedad contemporánea; sus secuelas de muerte e invalidez con cifras de alto impacto epidemiológico, generan una permanente preocupación en la comunidad médica y entre los responsables de la salud poblacional. Los niños son especialmente susceptibles a las enfermedades cuando nacen y se desarrollan en un medio ambiente inadecuado, con hacinamiento, falta de higiene, ruido excesivo y carencia de espacio para jugar y estudiar. Sufren no sólo por vivir en ambientes físicos hostiles, sino también como consecuencia del estrés y factores psicosociales que esos ambientes promueven tanto en ellos como en sus padres o en las personas que los cuidan.

De las 102 principales enfermedades y grupos de enfermedades que cubre el Informe sobre la salud en el mundo del 2006, los factores de riesgo ambiental contribuyeron a la carga de morbilidad en 85 categorías. Se calcula que en todo el mundo el 24% de la carga de morbilidad, es decir los años de vida sana perdidos y

aproximadamente el 23% de todas las defunciones y mortalidad prematura eran atribuibles a factores ambientales **(235)**.

Evidencia epidemiológica sugiere que la contaminación del aire tiene efectos perjudiciales para la salud humana y muchas de las sustancias estudiadas, actúan como factores de riesgo cardiovascular por sí mismas y/ o potenciando otros factores. Esto se ha observado en una serie de estudios, en los que aparece un aumento en las muertes cardiovasculares luego de una exposición a contaminación ambiental. Un mayor número de hospitalizaciones y mayor riesgo de mortalidad de adultos por enfermedad cardiopulmonar asociada con diferentes concentraciones de tóxicos ambientales **(236,237)**.

Agentes tóxicos tales como el plomo, metal pesado, pueden por mecanismos bioquímicos, producir alteraciones del perfil glucídico y lipídico, a lo que se le agrega la generación, por mecanismos de lesión directa o indirecta de hipertensión arterial. Se integran así algunos de los componentes del hoy llamado síndrome metabólico. El nivel de contaminación ambiental está asociado con la mortalidad cardiovascular y mortalidad global **(238)**. El plomo es uno de los poluentes con mayor importancia en el campo de la Toxicología Ambiental y puede aún en bajas concentraciones, causar lesiones sobre diferentes blancos celulares y moleculares y sobre la mayoría de los tejidos del organismo. Este metal podría jugar un rol importante en el desarrollo de la aterogénesis, por lo que debería ser tenido en cuenta al igual que los factores de riesgo clásicos.

V. HIPÓTESIS

VI. OBJETIVO GENERAL

VII. PROPÓSITO

5. HIPÓTESIS

El plomo es un inductor de síndrome metabólico en distintas concentraciones, es capaz de generar alteraciones en el componente adiposo y este fenómeno determina un proceso inflamatorio.

6. OBJETIVO GENERAL

Determinar la dosis de plomo capaz de Inducir síndrome metabólico en un modelo experimental.

6. I. Objetivos específicos

- Evaluar la dependencia de la dosis en la inducción del síndrome metabólico
- Evaluar si el síndrome metabólico generado por plomo, se acompaña de modificaciones en el componente adiposo.
- Determinar si el síndrome metabólico generado por plomo modifica los niveles de proteína C reactiva ultrasensible como marcador de inflamación.

7. PROPÓSITOS

Definir e identificar en la etiología de la enfermedad cardiovascular, los nuevos factores emergentes, como los contaminantes en el Medio Ambiente, en particular metales pesados como el plomo.

VIII. MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES Y MÉTODOS

8. I. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio experimental con casos y controles

8. II. Población de estudio y condiciones de mantenimiento de los animales.

Se trabajó con ratas adultas machos la cepa Wistar, de peso entre 100 y 150 g de masa corporal al destete (21 días post- nacimiento). Las mismas fueron mantenidas a temperatura constante entre 22 ± 2 ° C, con humedad relativa ambiente del 50 % y ciclos de luz / oscuridad con intervalos de 12 h, alimentadas con agua ad libitum y dieta balanceada libre de plomo. El alimento utilizado para los animales de experimentación contuvo: proteína bruta 24%, extracto etéreo 6%, fibra cruda 7%, calcio 1%, fosforo 0,5 %, humedad 13%, aportando un valor energético mínimo de 2780 kcal /Kg E.M.

Los animales de experimentación fueron criados, alimentados y apareados en el Bioterio de la Facultad de Medicina, respetando las recomendaciones del Bioterio central de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Farmacia y Bioquímica, y Ciencias Veterinarias; y las de la Carrera de Técnicos para Bioterio de la UBA **(239)**.

Además, se tuvo en cuenta las recomendaciones expuestas en la Guía para el uso de animales de laboratorio del Dpto. de Farmacia de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia **(240)**. Habiendo incluido las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud **(241)**.

El bioterio de la Facultad de Medicina, posee un técnico encargado que limpia y mantiene a los animales y sus jaulas todos los días. El bioterio está ubicado en el Centro Herrera (U.N.T.), en el mismo predio de Cátedra de Toxicología lo que permitió, supervisar la situación diaria de los animales de experimentación. Las jaulas son de material plástico y se las esteriliza en autoclaves. El lecho fue acondicionado con virutas de madera esterilizada, sin presencia de colorantes, insecticidas, fungicidas, ni productos químicos. La superficie por animal es de 200 cm² para las unidades de cría y de 120 cm² para los de experimentación. El suministro del agua, *ad libitum*, se realizó mediante biberones de vidrio transparente.

8. III. Modelo experimental:

Los animales fueron tratados desde el destete (21 días post - nacimiento). Se formaron cinco grupos experimentales de ratas intoxicadas con acetato de plomo (AcPb) en el agua de bebida y un grupo control, libre de tóxico. N: 10 cada uno.

- **Grupo 1:** 0,5 ppm de AcPb 6 meses
- **Grupo 2:** 25 ppm de AcPb 4 meses
- **Grupo 3:** 100 ppm de AcPb 3 meses
- **Grupo 4:** 250 ppm de AcPb 2 meses
- **Grupo 5:** 1000 ppm de AcPb 1 mes
- **Grupo control:** con agua libre de plomo

Todas las determinaciones y estudios se hicieron procesando conjuntamente el control libre del tóxico, cada uno de los grupos estudiados tuvo su lote control. El tiempo previsto en cada concentración estuvo relacionado con las características del metal de ser acumulativo y producir una intoxicación crónica: a menor dosis, mayor tiempo de tratamiento y viceversa. La exposición fue siempre por vía oral, a través del agua de bebida, durante el tiempo de tratamiento.

El modelo experimental fue realizado en función de la vida media de la rata, aproximadamente de un año y medio a dos años; por lo que se consideró que el tiempo de seis meses para la menor dosis de 0,5 ppm correspondía aproximadamente a una exposición ambiental crónica. Se tomó la máxima dosis de 1000 ppm como efectos agudos, inmediatos para la salud y se consideró un tiempo de un mes. A partir de allí se configuró el modelo con dosis crecientes para ver la tendencia en los valores intermedios de 25, 100 y 250 ppm en tiempos decrecientes.

El presente modelo experimental permitió la investigación de la asociación entre los niveles de plomo y la inducción de SM con valores de plumbemia por debajo de 5 µg/dl (considerado el límite inferior de referencia en niños) y dosis crecientes del metal.

La asociación detectada proporciona nuevas evidencias del impacto adverso del plomo en los niveles que muchos siguen considerando aceptables, en particular para las exposiciones de adultos.

Se empleó acetato de plomo cristalizado $Pb (C_2H_3O_2)_2 \cdot 3H_2O$ (Panreac), el cual se diluyó en agua destilada tibia, hasta conseguir su disolución total.

El líquido fue cambiado dos veces por semana, y diariamente se controlaba que la disolución fuera correcta y no hubiera precipitado.

Al finalizar el tratamiento con las distintas concentraciones de plomo los animales fueron sacrificados con isoflurano, se colocó el animal en un recipiente o cámara con tapa; se le introdujo un algodón embebido en isoflurano (éter halogenado). El mismo es un hidrocarburo halogenado volátil utilizado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general por inhalación y se procedió a extraer la sangre para realizar las determinaciones de laboratorio y los estudios de diagnóstico por imágenes. Se recolectó sangre venosa colocada en tubos heparinizados para la determinación de plumbemia y sangre sin anticoagulantes de la cual se separó el suero para realizar las otras determinaciones.

8. IV. Determinación de la presión arterial

Al concluir el periodo de tratamiento de cada grupo, se determinó la presión arterial directa realizada a temperatura ambiente. Dos ratas de cada grupo fueron anestesiadas con Nembutal (Pentobarbital sódico 45 mg/Kg. i. p.). Se cateterizó la arteria carótida izquierda con un catéter de 0,5 mm de diámetro, conteniendo una solución salina heparinizados (10 UI/ml) que se conectó a través de una llave de dos vías a un manómetro de mercurio. Este punto indica la presión máxima de la arteria que corresponde a la presión sanguínea sistólica.

El número de animales a los que se les determinó presión arterial fueron 2 por cada grupo experimental, puesto que al medir presión los animales son sacrificados y no puede ser utilizado para otra determinación y/o estudio.

8. V. Determinaciones de Laboratorio

8.V.1. Determinación de Plomo en sangre

Las determinaciones de plumbemia fueron realizadas por espectrofotometría de absorción atómica-atomización electrotérmica, a través de un convenio con el Centro de Asesoramiento Toxicológico Analítico de la Universidad de Bs As. (Cátedra de Toxicología y Química Legal). La Espectrofotometría de absorción atómica es el procedimiento más empleado en la determinación de elementos traza en medios biológicos, y en este caso se usó la que se realiza con cámara de grafito.

Se determinó con esta tecnología porque es una técnica que emplea volúmenes mínimos de muestra (2 – 10 μ l) y por su elevada sensibilidad (niveles de ppb). Es una técnica que se aplica en la detección de metales en productos de alta pureza, como por ejemplo fármacos, alimentos (peces y carne), productos industriales, y también en aguas de bebida y en acuíferos para evaluar en los mismos la presencia de Cu, Cd, Pb, As, Hg, etc.

En este método se utiliza un tubo de grafito como medio de atomización. La muestra es colocada en este tubo y por calentamiento por el paso de una corriente eléctrica por el horno, la temperatura aumenta para realizar el proceso en un tiempo mayor que el de llama, de modo que los elementos a analizar se encuentran en forma de vapor de átomos. El calentamiento del horno y del tubo se hace por medio de una fuente de poder eléctrica controlada por un microprocesador. La señal generada es muy rápida y debe ser procesada de tal forma. Los recientes avances en computación y electrónica han permitido que sea posible medir y tener una lectura en una pantalla de Absorbancia (altura del pico), Absorbancia – Segundos (área del pico) o concentración. Valores de referencia en niños: <5 μ /dl) **(242)**.

8.V.2. Determinación de ácido delta amino levulínico deshidratasa

Es la primera de las tres enzimas que intervienen en la vía biosíntesis del hemo, se localiza en la mitocondria. Es utilizada como un marcador biológico de exposición al plomo, puesto que el plomo es un metal que inhibe esta enzima.

La determinación se realizó por el método enzimático de Burch y Siegel (243) en el que se incubaba la sangre que posee la enzima, con el sustrato del delta amino levulínico en un buffer fosfato 0,1 M pH= 7 a 37°. En la incubación se desarrolla la reacción catalizada por la enzima y se agrega el reactivo de Erlich (p-dimetilamino benzaldehído disuelto en ácido acético y perclórico) para producir un producto de reacción de color rosado. Se leyó la absorbancia a 555 nm y se realizó el cálculo de la inhibición enzimática.

8.V.3. Determinación de Glucemia:

Se realizaron controles de glucemia semanales con tiras para glucemia (*Accu_Chek Performa Vista 360*), para diagnóstico *in vitro*. Se controló la glucemia en sangre entera fresca realizando una pequeña incisión en la cola del animal. Luego de introducir una tira de prueba, que es traducida a una escala de concentración de glucosa. A los animales sacrificados se les determinó la glucemia mediante el método enzimático - fotocolorimétrico para lo cual se utilizó un kit comercial (Wiener Lab, Argentina), se leyó a 505 nm. El valor de referencia para el método aplicado es 0,70-1,10 g/l (245).

8.V.4. Determinación de Hemoglobina Glicosilada:

La hemoglobina Glicosilada (Hb1Ac) permite evaluar la relación entre el desarrollo y progresión de las complicaciones microvasculares que el dosaje de glucemia no permite. Las determinaciones de proteínas glicosiladas, permiten un conocimiento exacto y objetivo del estado glicémico a largo plazo.

Se trabajó con sangre entera extraída con heparina mantenida a temperatura entre 2-8°C. La determinación de HbA1c se realizó a través de un método enzimático, en el cual las muestras de sangre entera lisadas son sometidas a una digestión proteica por medio de una proteasa. Se prepara un hemolizado donde se elimina la fracción

lábil: las hemoglobinas son retenidas por una resina de intercambio catiónico, eluyéndose de forma específica la hemoglobina A_{1c}, previa eliminación por lavado de la Hb_{1a+b}. La estimación de (Hb1Ac) se realiza por absorbancia 415 nm. El método se desarrolló a través de cromatografía espectrofotométrica por intercambio iónico (Biosystems). Los valores de referencia son 4,2 - 6,2 %. **(244)**.

8.V.5. Determinación de Colesterol Total:

Las determinaciones se realizaron en suero empleando un método enzimático, en el cual los esteres del colesterol reaccionan con una lipasa dando colesterol +ácidos grasos. El colesterol en presencia del oxígeno del aire, reacciona con una enzima colesterol oxidasa y se transforma en colestén-3-ona, desprendiéndose también peróxido de hidrógeno. Este peróxido de hidrógeno, en presencia de la enzima peroxidasa, oxida a la 4-aminofenazona y al fenol, obteniéndose una quinona coloreada + H₂O. La intensidad del color es medida por espectrofotometría, y es directamente proporcional a la concentración de colesterol que estaba presente en el suero o plasma. Las lecturas se realizaron con espectrofotómetro a 505 nm. Se utilizó un kit comercial de laboratorios Wiener. Los valores de referencia de este método hasta 2 g/l. **(245)**.

8.V.6. Determinación de HDL Colesterol:

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se separan precipitando selectivamente las lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL) mediante el agregado de ácido fosfotúngstico en presencia de iones magnesio. Las HDL quedan en el sobrenadante separado por centrifugación donde se realizan las determinaciones del colesterol ligado a la misma, empleando el sistema enzimático Colesterol oxidasa peroxidasa con colorimetría según Trinder (Fenol-4AF). Valores de referencia 0,40-0,60 g/l, valores de mayores de 0,40 g/l se consideran recomendables y los valores mayores de 0,60 g/l se consideran proyectivos. Se utilizó el kit comercial de laboratorios Wiener Lab **(245)**.

8.V.7. Determinación de LDL Colesterol:

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL o β-lipoproteínas) se separaron del suero precipitándolas selectivamente mediante el agregado de polímeros de alto peso molecular. Luego de centrifugar, en el sobrenadante quedan las demás lipoproteínas

(HDL y VLDL); el colesterol ligado a las mismas se determina empleando el sistema enzimático Colesterol oxidasa/ Peroxidasa con colorimetría según Tinder (Fenol/4-AF). Por diferencia entre el colesterol total y el determinado en el sobrenadante, se obtiene el colesterol unido a las LDL. Valores de referencia: riesgo bajo o nulo: valores < de 1,29 g/l. Riesgo moderado a elevado: valores entre 1,30 y 1,89 g/l. Riesgo muy elevado: valores \geq 1,90 g/l. Se utilizó el kit comercial de laboratorios Wiener **(245)**.

8.V.8. Determinación de Triglicéridos:

Los triglicéridos se determinaron por un método enzimático usando la enzima lipoprotein lipasa, con medición espectrofotométrica a 505 nm. Valores de referencia < 1,50 g/l. Se utilizó el kit comercial de laboratorios Wiener **(245)**.

8.V.9. Determinación de Ácido Úrico

El ácido úrico se determinó por un método enzimático usando la enzima uricasa, cuyo aducto coloreado se lee a 505nm. Valores de referencia Hombres: 3,5-7,2 mg/dl Mujeres: 2,6-6,0 mg/d. Se utilizó el kit comercial de laboratorios Wiener. **(245)**.

8.V.10. Proteína C Reactiva Ultrasensible:

La determinación se basa en que la PCR presente en la muestra, es capaz de aglutinar las partículas de látex recubiertas con anticuerpos anti-PCR. La turbidez causada por la aglutinación de las partículas de látex es proporcional a la concentración de PCR en la muestra y puede ser medida espectrofotométricamente. El empleo de partículas de látex incrementa la sensibilidad de la reacción haciendo que pueda tener perfecta discriminación entre valores bajos, donde las variaciones de concentración son marcadores eficientes de las referidas patologías, hasta 3 mg/L **(245)**.

8.V.11 Determinaciones de Peso

Es la masa corporal de los animales de experimentación expresada en gramos.

Todos los grupos fueron pesados semanalmente durante los meses correspondientes, con balanza que aprecia hasta la décima de gramo, en horas de la mañana respetando los ritmos circadianos.

8.V.12. Determinación De Masa Grasa:

La masa grasa corporal es aquella formada por grasas estructurales y de depósito, es por ello un marcador de adiposidad y grasa visceral.

Para valorar la masa grasa corporal total se utilizó densitometría ósea corporal total, el densitómetro fue NORLAND XR-800, se obtuvo los resultados expresados en gramos de masa grasa.

En la densitometría ósea se determinan valores de referencia de las diferentes estructuras del cuerpo en función de un prototipo hombre-mujer sin enfermedad.

Nuestro prototipo fueron las ratas control libres del tóxico, para poder medir y comparar las ratas tratadas con las distintas concentraciones de plomo. El equipo permite medir grasa parcial y total. El fundamento es que los rayos X inciden en el cuerpo del animal y quedan en la estructura que los retiene, no así en huesos; va a tejidos, músculo, grasas. El rayo atraviesa la materia sensible y al ser un equipo digital se transforma en un número que es una unidad de radiación. El equipo de *densitometría ósea corporal total utilizada no permite medir valores inferiores a 15 g.*

El estudio fue realizado en el Centro Radiológico Luis Méndez Collado, San Miguel de Tucumán. (Acta acuerdo- Mg Nora Martínez Riera- Dr. Luis Méndez Collado).

8.V.13. Método Estadístico:

Para todas las variables analizadas se utilizó un modelo de ANOVA paramétrico de un factor (Concentración) a excepción de la variable presión arterial (PA) y masa grasa donde se aplicó el test ANOVA no paramétrico de Kruskal – Wallis dado que el número de observaciones fue menor que 5.

En el primer caso, se testeó homocedasticidad (igualdad de varianzas) entre grupos a comparar, utilizando el test de estudentizado de Breusch-Pagan. En el caso de rechazo de esta última hipótesis se utilizó el test ANOVA que contempla diferencia entre varianzas y como el test “*post-hoc*” se aplicó el test T3 de Dunnett para comparaciones múltiples. En caso contrario (igualdad de varianzas), se aplicó el test

“post-hoc” de Tukey para comparaciones múltiples. El análisis *“a posteriori”* para el ANOVA por rangos de Kruskal-Wallis consistió en la aplicación del test de Dunn o el test de Jonckheere-Terpstra. Se estableció un nivel de significación $p < 0,05$ para el rechazo de las hipótesis nulas. Los resultados en las figuras son presentados como media $\pm 2ESM$ (error estándar de la media) lo que representa el IC95% para cada media.

IX. RESULTADOS

9.1 Presión Arterial

Para establecer si la PA cambiaba significativamente según los niveles de concentración de plomo se aplicó el Test de Kruskal Wallis (ANOVA no paramétrico) y se obtuvo la significación exacta del test, dando un valor $p = 0,046$ (**Figura 4**).

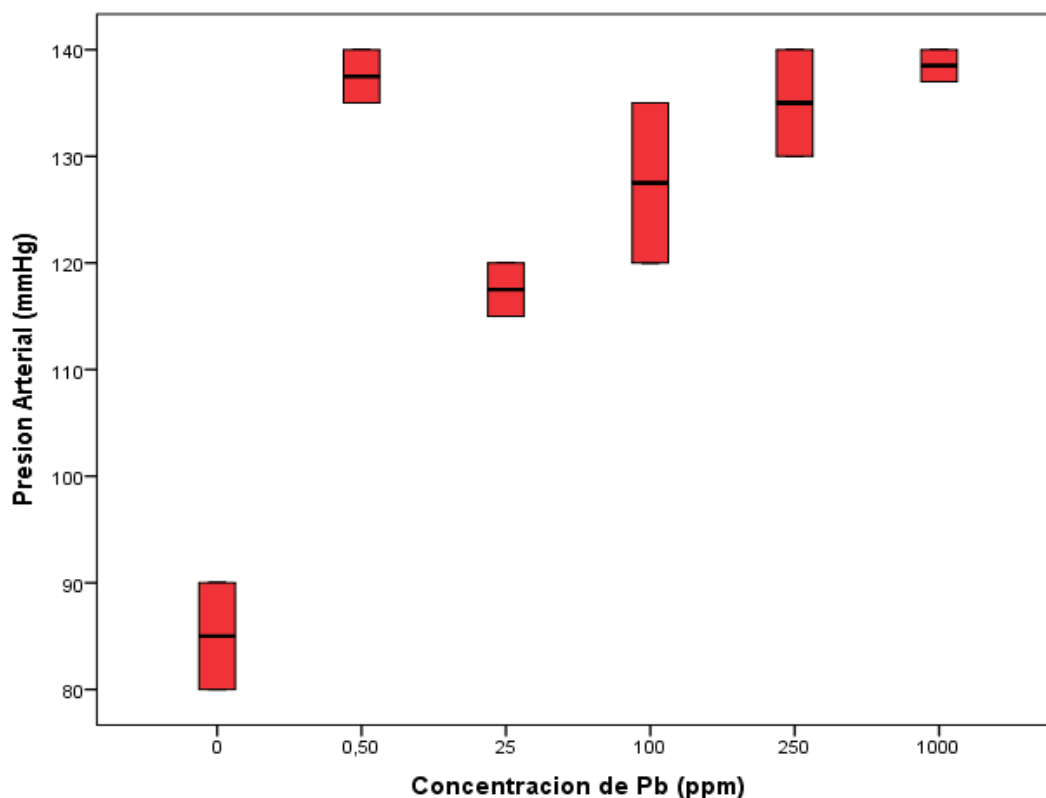


Figura 4: Diagrama de caja para PA a cada concentración de Pb en el agua de bebida administrada a los animales de experimentación.

En la **Figura 4** se representa en un diagrama de caja, las medianas y los límites de sendas observaciones realizadas para cada nivel de intoxicación. El análisis de la PA mediante el ANOVA de *Kruskal-Wallis* mostró que existen diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,046$).

Para determinar cuál de los grupos es diferente, se utilizó, el test *Jonckheere-Terpstra* cuya hipótesis alternativa es, que las distribuciones de PA entre los grupos están ordenadas de menor a mayor (**Tabla N° 3**).

El test indicó que existe evidencia significativa para un orden en las distribuciones según el incremento en el nivel de intoxicación ($p=0,029$). En la **Tabla N° 3** se muestran los parámetros asociados a esta prueba.

Tabla N°3: Prueba de Jonckheere -Terpstra

	Presión Arterial
Número de niveles en Concentracion	6
N	12
Estadístico de J-T observado	45,500
Media del estadístico J-T	30,000
Desviación típica del estadístico de J-T	7,097
Estadístico de J-T tipificado	2.184
Sig. Asintót. (bilateral)	0,029
Sig. exacta (bilateral)	0,029
Sig. exacta (unilateral)	0,015

En la **Tabla N°4** mostró en cada casilla el rango de medias de presión arterial, en la cual las comparaciones múltiples de subgrupos homogéneos expusieron que el control difiere significativamente del resto ($p=0,048$).

Tabla N° 4: Subconjuntos homogéneos basados en Presión Arterial

Subconjuntos homogéneos basados en Presión Arterial			
		Subconjunto	
		1	2
Muestra	Control	1,500	
	0,5 ppm	9,250	9,250
	25 ppm	3,750	3,750
	100 ppm	6,000	6,000
	250 ppm	8,500	8,500
	1000 ppm		10,000
Estadística de prueba estándar		1,569	1,026
P. valué		0,048	0,152

9.2 Plombemia

Los resultados de plombemia para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **Figura 5**.

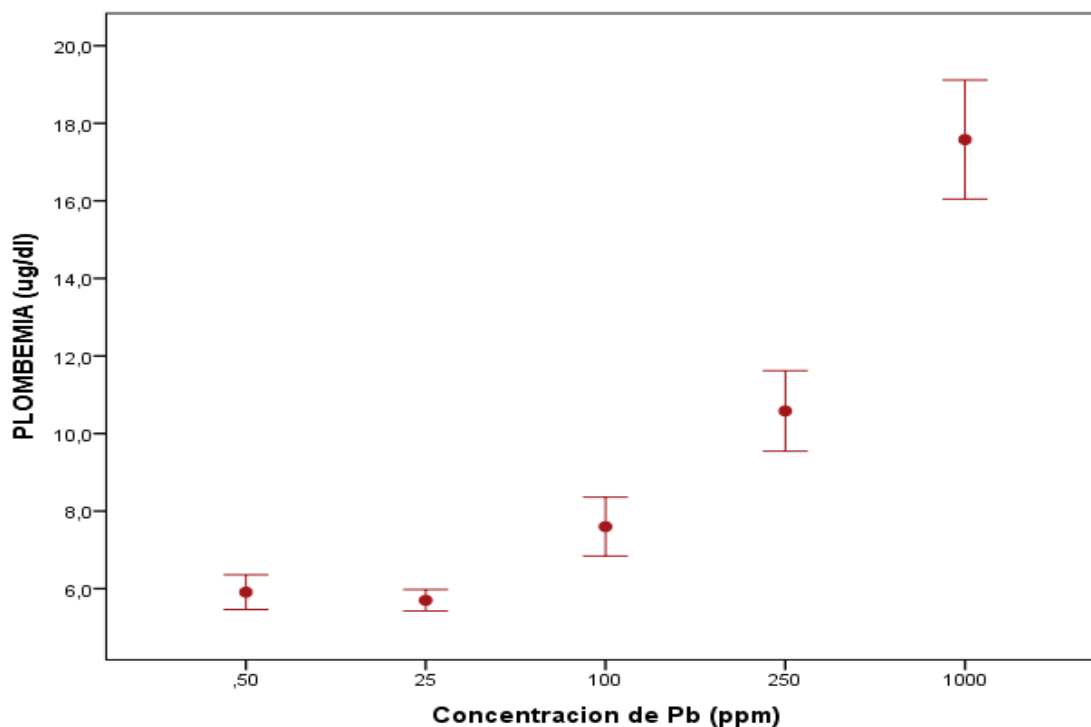


Figura 5: Plombemia a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

De la figura se puede ver que a medida que se incrementa la concentración de Pb en el agua de bebida la plombemia aumenta, con excepción de 0,5 ppm vs 25 ppm.

Tabla N°5: Resumen del Modelo de ANOVA para Plombemia.

	Gl	F	P
Concentracion	4	92,305	<0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,00001$), por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N°5**). El modelo de ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de Pb según el nivel de Concentración.

La **tabla N° 6**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla N° 6: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable plombemia.

	Media	DS*	N**
0,5 ppm	5,910	0,626	10
25 ppm	5,700	0,361	9
100 ppm	7,600	1,062	10
250 ppm	10,582	1,548	11
1000 ppm	17,580	2,147	10

*DS: Desvío estándar

**N: Número de observaciones

En la **tabla N°7**, se exponen los resultados estadísticos que surgen de las comparaciones múltiples según el test de Dunnett.

Tabla N° 7: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

	Dif. de Medias	ES	P
25ppm – 0,5ppm	0,2100	0,2316	0,982
100 ppm – 0,5ppm	-1,6900	0,3900	0,006
250 ppm – 0,5ppm	-40,6718	0,5069	< 0,001
1000 ppm – 0,5ppm	-110,6700	0,7071	< 0,001
10 0ppm - 25ppm	-10,9000	0,3568	0,002
250 ppm - 25ppm	-40,8818	0,4819	< 0,001
1000 ppm - 25ppm	-110,8800	0,6894	< 0,001
250 ppm - 100ppm	-20,9818	0,5750	0,001
100 0ppm -100 ppm	-90,9800	0,7575	< 0,001
1000 ppm - 250ppm	-60,9982	0,8238	< 0,001

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de T3 de Dunnett se infiere que las medias de plombemia difieren significativamente entre las distintas concentraciones de plomo, con excepción de 0,5 ppm vs 25 ppm (p=0,982).

9.3 ALA D (Acido Delta Amino levulínico deshidratasa)

Los resultados de ALA-D para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **Figura 6**.

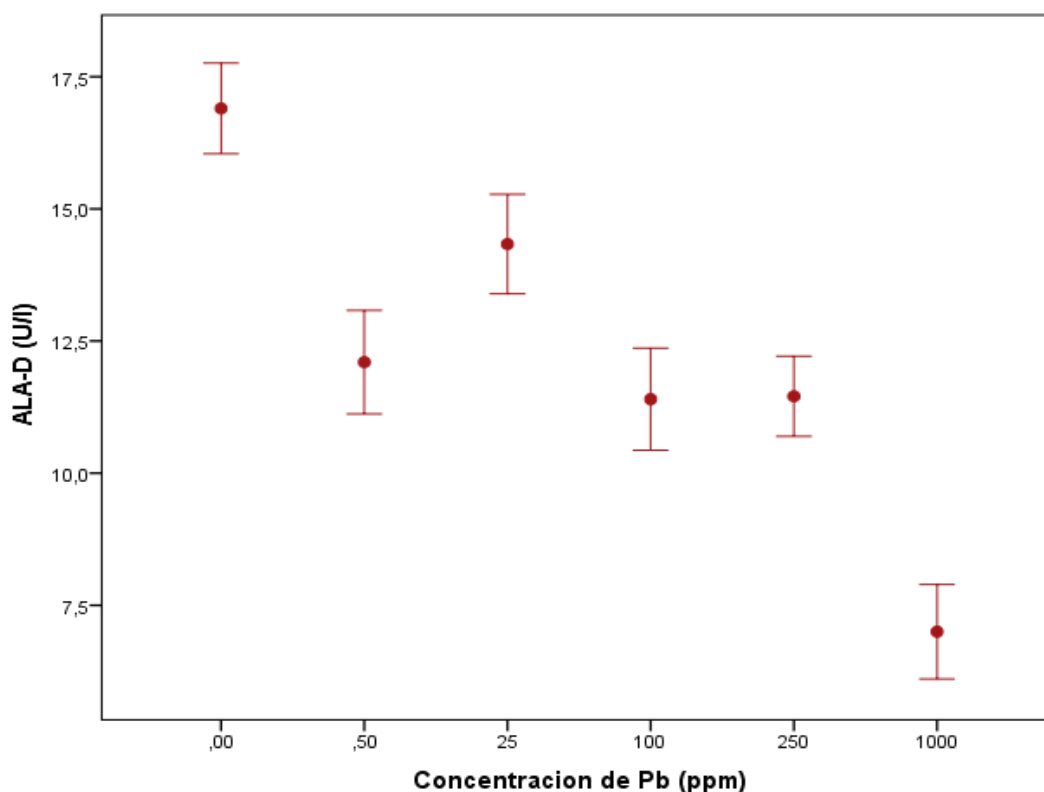


Figura 6: ALA-D a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

De la figura se puede ver que a medida que se incrementa la concentración de Pb en el agua de bebida el ALA-D desciende, con excepción de 0,5 ppm vs 25 ppm.

Tabla N° 8: Resumen del Modelo de ANOVA para ALA-D.

	gl	SC	MC	F	P
Concentración	5	544,7	108,94	69,27	< 0,00001

La aplicación del test igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,8511$ NS*), por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**Tabla N° 8**). El modelo de ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de ALA-D según el nivel de concentración.

*NS: No significativo

La **tabla N° 9**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla N° 9: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable ALA-D.

	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>N</i>
<i>Control</i>	16,9	1,197	10
<i>0,5 ppm</i>	12,1	1,370	10
<i>25 ppm</i>	14,3	1,225	9
<i>100 ppm</i>	11,4	1,350	10
<i>250 ppm</i>	11,4	1,128	11
<i>1000 ppm</i>	7,00	1,247	10

Tabla N° 10: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el *Test T3 de Dunnett*.

	<i>Dif. de Medias</i>	<i>ES</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
<i>0,5ppm - Control</i>	-4,80	0,560	-8,559	< 0,001
<i>25ppm - Control</i>	-2,57	0,576	-4,454	< 0,001
<i>100ppm - Control</i>	-5,50	0,561	-9,807	< 0,001
<i>250ppm - Control</i>	-5,44	0,548	-9,938	< 0,001
<i>1000ppm - Control</i>	-9,90	0,561	-17,652	< 0,001
<i>25ppm - 0,5ppm</i>	2,23	0,576	3,876	0,00371
<i>100ppm - 0,5ppm</i>	-0,70	0,561	-1,248	0,81098
<i>250ppm - 0,5ppm</i>	-0,64	0,548	-1,178	0,84525
<i>1000ppm - 0,5ppm</i>	-5,10	0,561	-9,093	< 0,001
<i>100ppm - 25ppm</i>	-2,93	0,576	-5,091	< 0,001
<i>250ppm - 25ppm</i>	-2,88	0,564	-5,107	< 0,001
<i>1000ppm - 25ppm</i>	-7,33	0,576	-12,727	< 0,001
<i>250ppm - 100ppm</i>	0,054	0,548	0,100	> 0,99
<i>1000ppm - 100 ppm</i>	-4,40	0,561	-7,845	< 0,001
<i>1000ppm - 250ppm</i>	-4,45	0,548	-8,129	< 0,001

A partir de los resultados del test de comparaciones del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que las medias de ALA-D difieren significativamente entre control y el resto de los grupos con $p < 0,001$.

Con el mismo nivel de significación los valores medios de ALAD son diferentes entre los grupos 1000 ppm vs. 0,5 ppm, 25 ppm, 100 ppm y 250 ppm.

También muestran diferencias significativas respecto a los promedios de ALA-D los grupos 0,5ppm vs. 25ppm ($p=0,004$).

9.4 Glucemia

Los resultados de glucemia para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **Figura 7**.

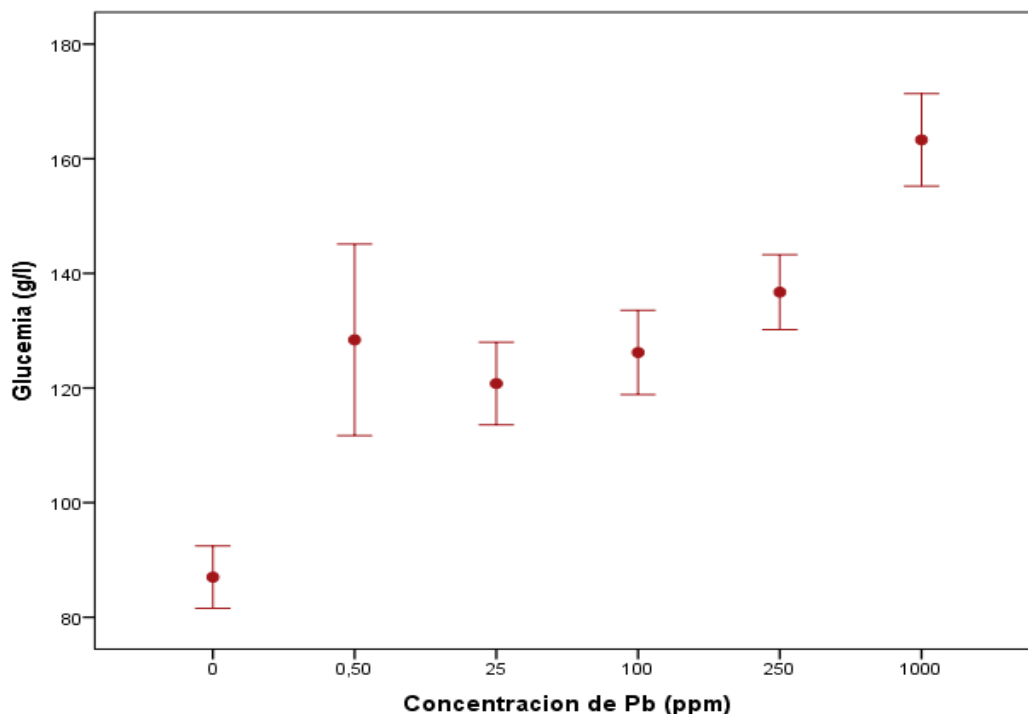


Figura 7: Glucemia a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

De la figura se observa que a medida que se incrementa la concentración de Pb en el agua de bebida la Glucemia aumenta.

Tabla N°11: Resumen del Modelo de ANOVA para Glucemia.

	gl	SC	MC	F	P
Concentración	5	30585	6117	36,02	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,487$ NS), por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 11**). El modelo de ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de glucemia según el nivel de Concentración.

La **tabla N° 12**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla N°12: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable glucemia.

	media	DS	N
Control	87,00	7,62	10
0,5ppm	128,40	23,35	10
25ppm	120,78	9,36	9
100ppm	126,20	10,27	10
250ppm	136,73	9,74	11
1000ppm	163,30	11,26	10

Tabla N° 13: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

	Dif. de Medias	ES	T	P
0,5 ppm - Control	41,400	5,828	7,104	< 0,001
25 ppm - Control	33,778	5,987	5,641	< 0,001
100 ppm - Control	39,200	5,828	6,726	< 0,001
250 ppm - Control	49,727	5,694	8,734	< 0,001
1000 ppm - Control	76,300	5,828	13,093	< 0,001
25 ppm – 0,5 ppm	-7,622	5,987	-1,273	0,798
100 ppm – 0,5 ppm	-2,200	5,828	-0,378	0,9989
250 ppm – 0,5 ppm	8,327	5,694	1,463	0,6889
1000 ppm – 0,5 ppm	34,900	5,828	5,989	< 0,001
100 ppm – 25 ppm	5,422	5,987	0,906	0,9434
250 ppm – 25 ppm	15,949	5,857	2,723	0,0868
1000 ppm – 25 ppm	42,522	5,987	7,102	< 0,001
250 ppm – 100 ppm	10,527	5,694	1,849	0,4438
1000 ppm -100 ppm	37,100	5,828	6,366	< 0,001
1000 ppm – 250 ppm	26,573	5,694	4,667	< 0,001

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de Glucemia del control difiere significativamente entre los otros grupos ($P < 0,001$), con el mismo nivel de significación hay diferencia entre el grupo con 1000 ppm y el resto de los grupos.

9.5 Hemoglobina Glicosilada (HbG)

Los resultados de HbG para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 8**.

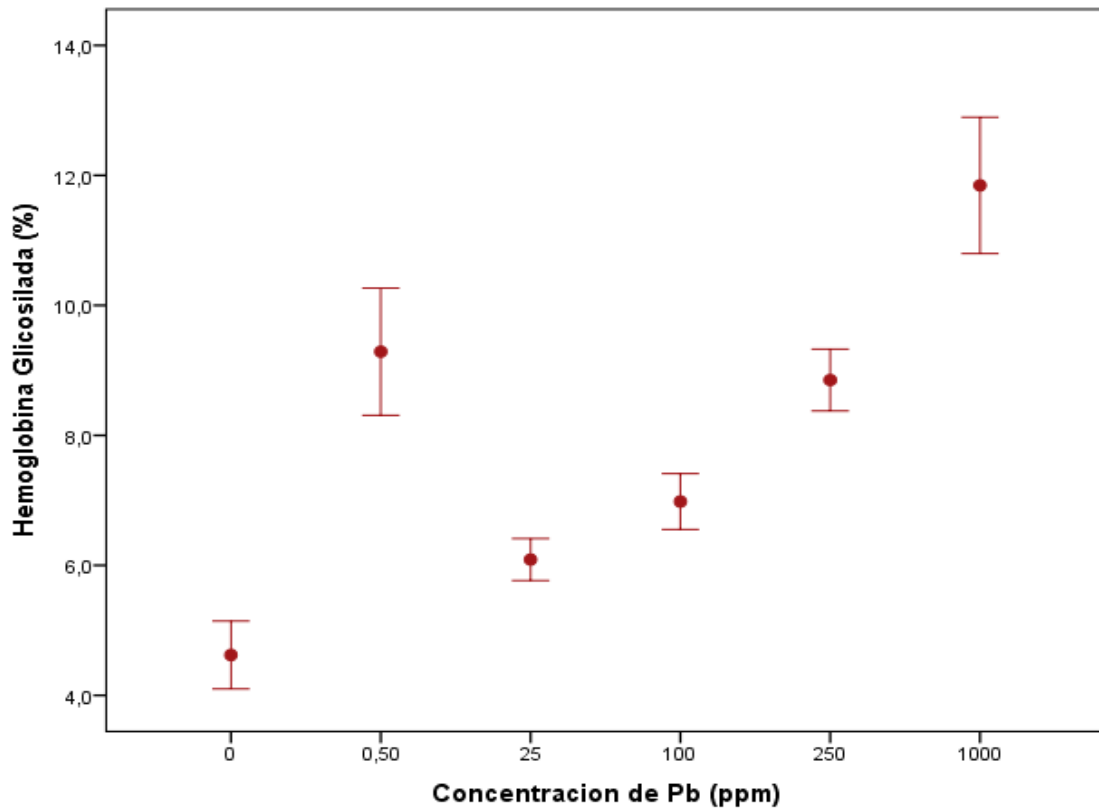


Figura 8: Hemoglobina glicosilada a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N° 14: Resumen del Modelo de ANOVA para HbG.

	Gl	F	P
Concentración	5	64,888	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,006237$), por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 14**).

La **tabla N° 15**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla N°15: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable HbG.

	Media	DS	N
Control	4,620	0,728	10
0,5 ppm	9,288	1,367	10
25 ppm	6,089	0,422	9
100 ppm	6,982	0,601	10
250 ppm	8,851	0,707	11
1000 ppm	11,846	1,467	10

Tabla N° 16: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

	Dif. de Medias	ES	P
0,5 ppm - Control	-4,668	0,490	< 0,001
25 ppm - Control	-1,469	0,270	0,001
100 ppm - Control	-2,362	0,299	< 0,001
250 ppm - Control	-4,231	0,314	< 0,001
1000 ppm - Control	-7,226	0,518	< 0,001
25 ppm – 0,5 ppm	3,199	0,455	< 0,001
100 ppm – 0,5 ppm	2,306	0,472	0,005
250 ppm – 0,5 ppm	0,437	0,482	0,996
1000 ppm – 0,5 ppm	-2,558	0,634	0,011
100 ppm – 25 ppm	-0,893	0,236	0,022
250 ppm – 25 ppm	-2,762	0,255	< 0,001
1000 ppm – 25 ppm	-5,757	0,485	< 0,001
250 ppm – 100 ppm	-1,869	0,286	< 0,001
1000 ppm -100 ppm	-4,864	0,501	< 0,001
1000 ppm – 250 ppm	-2,995	0,511	0,001

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de HbG del grupo control difiere significativamente de los otros grupos ($P < 0,001$). Por otro lado, existe diferencia significativa entre todos los grupos a excepción del caso de 250 ppm vs. 0,5ppm

9.6 Colesterol

Los resultados de colesterol para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 9**.

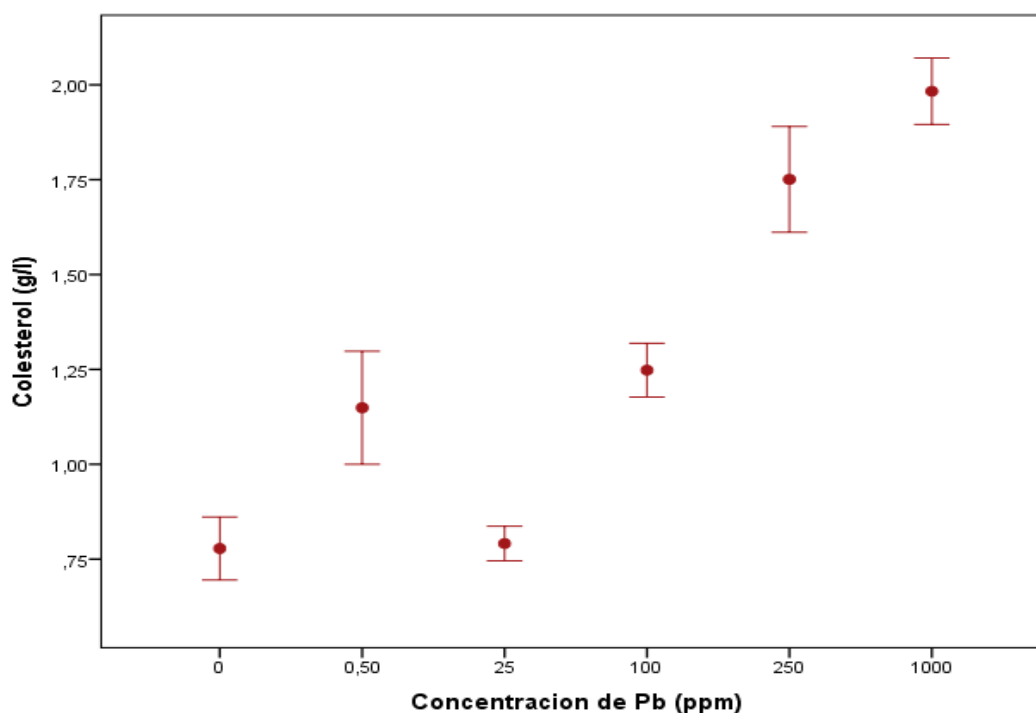


Figura 9: Colesterol a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°17: Resumen del Modelo de ANOVA para Colesterol.

	gl	SC	MC	F	P
Concentración	5	12,212	2,4424	110,6	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,3852$), por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 17**). El modelo de ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de Colesterol según el nivel de Concentración

La **tabla N° 18**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla N°18: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable Colesterol.

	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>N</i>
<i>Control</i>	0,778	0,116	10
<i>0,5ppm</i>	1,149	0,208	10
<i>25ppm</i>	0,791	0,059	9
<i>100ppm</i>	1,248	0,099	10
<i>250ppm</i>	1,751	0,208	11
<i>1000ppm</i>	1,983	0,122	10

Tabla N° 19: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

	<i>Dif. de Medias</i>	<i>ES</i>	<i>T</i>	<i>P</i>
<i>0,5 ppm - Control</i>	0,37	0,066	5,58	< 0,001
<i>25 ppm - Control</i>	0,01	0,068	0,19	> 0,99
<i>100 ppm - Control</i>	0,47	0,066	7,07	< 0,001
<i>250 ppm - Control</i>	0,97	0,065	14,98	< 0,001
<i>1000 ppm - Control</i>	1,21	0,066	18,13	< 0,001
<i>25 ppm – 0,5 ppm</i>	-0,36	0,068	-5,24	< 0,001
<i>100 ppm – 0,5 ppm</i>	0,10	0,066	1,49	0,6723
<i>250 ppm – 0,5 ppm</i>	0,60	0,065	9,27	< 0,001
<i>1000 ppm – 0,5 ppm</i>	0,83	0,066	12,55	< 0,001
<i>100 ppm – 25 ppm</i>	0,46	0,068	6,69	< 0,001
<i>250 ppm – 25 ppm</i>	0,96	0,067	14,37	< 0,001
<i>1000ppm – 25 ppm</i>	1,19	0,068	17,45	< 0,001
<i>250 ppm – 100 ppm</i>	0,50	0,065	7,74	< 0,001
<i>1000 ppm -100 ppm</i>	0,74	0,066	11,06	< 0,001
<i>1000 ppm – 250 ppm</i>	0,23	0,065	3,57	0,0093

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de colesterol del grupo control difiere significativamente de todos los grupos ($p < 0,001$), a excepción de 25 ppm vs. control ($p > 0,99$). Por otro lado, existen diferencias significativas entre los grupos a excepción del caso 100 ppm vs. 0,5 ppm donde $p = 0,67$.

9.7 HDL Colesterol

Los resultados de HDL colesterol para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 10**.

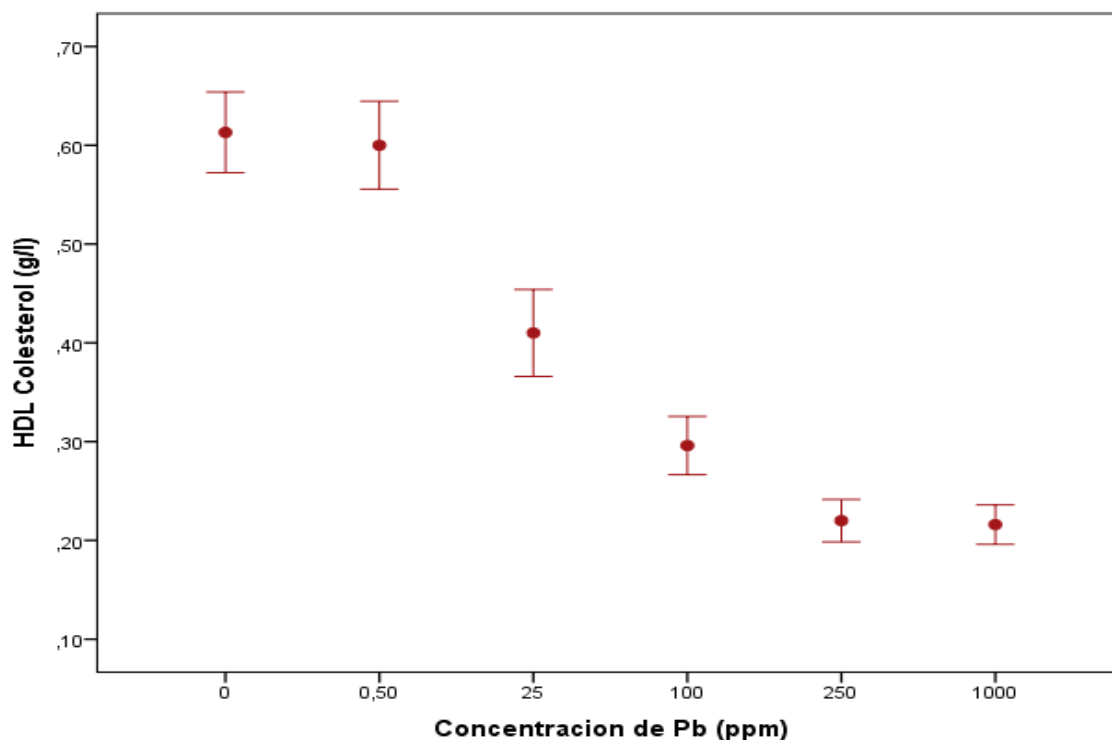


Figura 10: HDL Colesterol a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°20: Resumen del Modelo de ANOVA para HDL Colesterol.

	gl	F	P-valué
Concentración	5	130,74	<0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,001184$) por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 20**).

La **tabla N° 21**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla N°21: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable HDL Colesterol

	<i>media</i>	<i>DS</i>	<i>N</i>
<i>Control</i>	0,613	0,0572	10
<i>0,5ppm</i>	0,600	0,6218	10
<i>25ppm</i>	0,410	0,0572	9
<i>100ppm</i>	0,296	0,0412	10
<i>250ppm</i>	0,220	0,0319	11
<i>1000ppm</i>	0,216	0,0279	10

Tabla N° 22: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

	<i>Dif. de Medias</i>	<i>ES</i>	<i>P</i>
<i>0,5 ppm - Control</i>	0,013	0,02671	> 0,99
<i>25 ppm - Control</i>	0,203	0,02628	< 0,001
<i>100 ppm - Control</i>	0,317	0,02227	< 0,001
<i>250 ppm - Control</i>	0,393	0,02048	< 0,001
<i>1000 ppm - Control</i>	0,397	0,02012	< 0,001
<i>25 ppm – 0,5 ppm</i>	0,190	0,02740	< 0,001
<i>100 ppm – 0,5 ppm</i>	0,304	0,02358	< 0,001
<i>250 ppm – 0,5 ppm</i>	0,380	0,02190	< 0,001
<i>1000 ppm – 0,5 ppm</i>	0,384	0,02156	< 0,001
<i>100 ppm – 25 ppm</i>	0,114	0,02309	0,003
<i>250 ppm – 25 ppm</i>	0,190	0,02137	< 0,001
<i>1000 ppm – 25 ppm</i>	0,194	0,02103	< 0,001
<i>250 ppm – 100 ppm</i>	0,076	0,01619	0,003
<i>1000 ppm -100 ppm</i>	0,080	0,01573	0,002
<i>1000 ppm – 250 ppm</i>	0,004	0,01307	>0,99

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de HDL colesterol difiere significativamente entre los grupos a excepción de 0,5 ppm vs. control ($P > 0,99$) y 1000 ppm vs. 250 ppm ($P > 0,99$).

9.8 LDL Colesterol

Los resultados de LDL colesterol para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 11**.

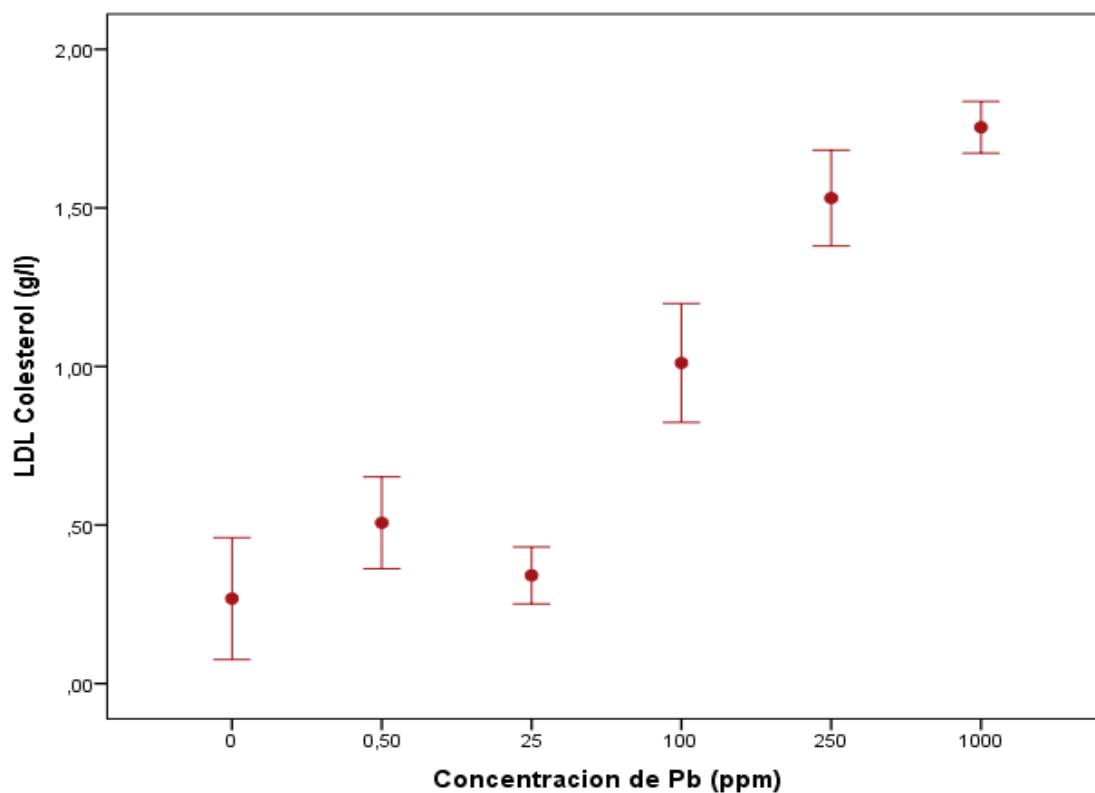


Figura 11: LDL Colesterol a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°23: Resumen del Modelo de ANOVA para LDL Colesterol.

	gl	SC	MC	F	P
Concentración	5	20,116	4,023	91,79	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,6982$ NS) por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 23**).

La **tabla N° 24**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla 24: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable LDL Colesterol

	media	DS	N
Control	0,268	0,268	10
0,5 ppm	0,507	0,202	10
25 ppm	0,341	0,117	9
100 ppm	1,011	0,262	10
250 ppm	1,531	0,225	11
1000 ppm	1,754	0,114	10

Tabla N° 25: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

	Dif. de Medias	ES	t	P
0,5 ppm - Control	0,239	0,094	2,553	0,127
25 ppm - Control	0,073	0,096	0,760	0,973
100 ppm - Control	0,743	0,094	7,936	< 0,001
250 ppm - Control	1,263	0,091	13,806	< 0,001
1000 ppm - Control	1,486	0,094	15,871	< 0,001
25 ppm – 0,5 ppm	-0,166	0,096	-1,725	0,522
100 ppm – 0,5 ppm	0,504	0,094	5,383	< 0,001
250 ppm – 0,5 ppm	1,024	0,091	11,193	< 0,001
1000 ppm – 0,5 ppm	1,247	0,094	13,319	< 0,001
100 ppm – 25 ppm	0,670	0,096	6,964	< 0,001
250 ppm – 25 ppm	1,190	0,094	12,644	< 0,001
1000 ppm – 25 ppm	1,413	0,096	14,688	< 0,001
250 ppm – 100 ppm	0,520	0,091	5,684	< 0,001
1000 ppm -100 ppm	0,743	0,094	7,936	< 0,001
1000 ppm – 250 ppm	0,223	0,091	2,439	0,161

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de LDL colesterol difiere significativamente con el control y entre los grupos, cuando las concentraciones son de 100 ppm o superiores ($P < 0,001$).

9.9 Triglicéridos

Los resultados de Triglicéridos para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 12**.

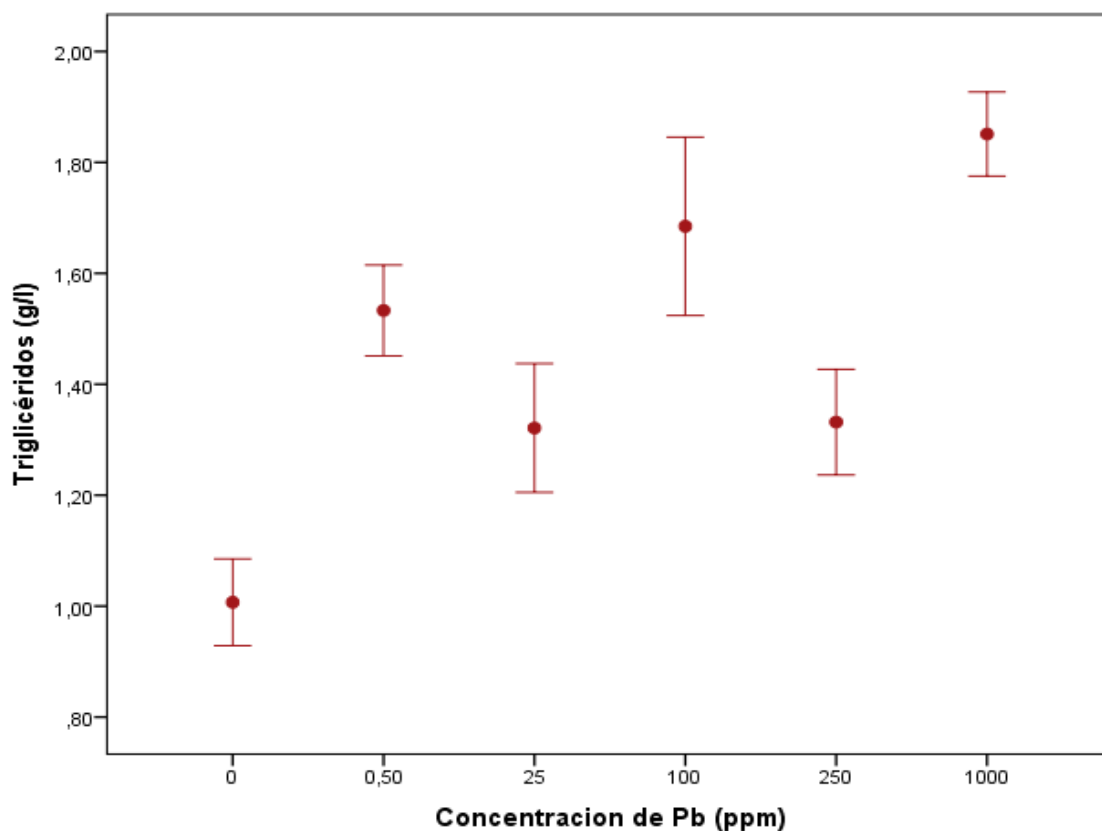


Figura 12: Triglicéridos a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°26: Resumen del Modelo de ANOVA para Triglicéridos.

	gl	SC	MC	F	P
Concentración	5	4,492	0,898	41,66	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,4485$ NS) por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 26**). El modelo de ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de Triglicéridos según el nivel de concentración.

La **tabla N° 27**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla 27: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable Triglicéridos

	media	DS	n
Control	1,007	0,110	10
0,5 ppm	1,533	0,114	10
25 ppm	1,321	0,151	9
100 ppm	1,685	0,225	10
250 ppm	1,332	0,142	11
1000 ppm	1,851	0,106	10

Tabla N° 28: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett

	Dif. de Medias	ES	t	P
0,5 ppm - Control	0,526	0,066	8,008	< 0,001
25 ppm - Control	0,314	0,067	4,655	< 0,001
100 ppm - Control	0,678	0,066	10,20	< 0,001
250 ppm - Control	0,325	0,064	5,062	< 0,001
1000 ppm - Control	0,844	0,066	12,850	< 0,001
25 ppm - 0,5ppm	-0,212	0,067	-3,140	0,0310
100 ppm - 0,5ppm	0,152	0,066	2,311	0,2073
250 ppm - 0,5 ppm	-0,201	0,064	-3,135	0,0313
1000 ppm - 0,5 ppm	0,318	0,066	4,842	< 0,001
100 ppm - 25 ppm	0,364	0,067	5,390	< 0,001
250 ppm - 25 ppm	0,011	0,066	0,162	> 0,99
1000 ppm - 25 ppm	0,530	0,067	7,853	<0,001
250 ppm - 100 ppm	-0,353	0,064	-5,501	< 0,001
1000 ppm -100 ppm	0,166	0,066	2,530	0,1336
1000 ppm - 250 ppm	0,519	0,064	8,091	< 0,001

A partir del resultado del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de Triglicéridos del control difiere significativamente entre los otros grupos ($p < 0,001$), también hay diferencia significativa entre 0,5 ppm y 25 ppm ($p=0,031$), 250 ppm y control ($p=0,031$).

Sin embargo, no hay evidencia de diferencia significativa entre 100 ppm y 0,5 ppm ($p=0,21$) y entre 1000 ppm y 100 ppm ($p=0,13$).

9.10 Triglicéridos/HDL colesterol

Dado que la valoración de la insulina plasmática en ayunas no es recomendada para la apreciación clínica, ni en estudios experimentales, uno de los índices para evaluar la asociación entre dislipemia y resistencia a la insulina es el índice aterogénico TGL/HDL-C.

Los resultados de Triglicéridos/HDL colesterol para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 13**.

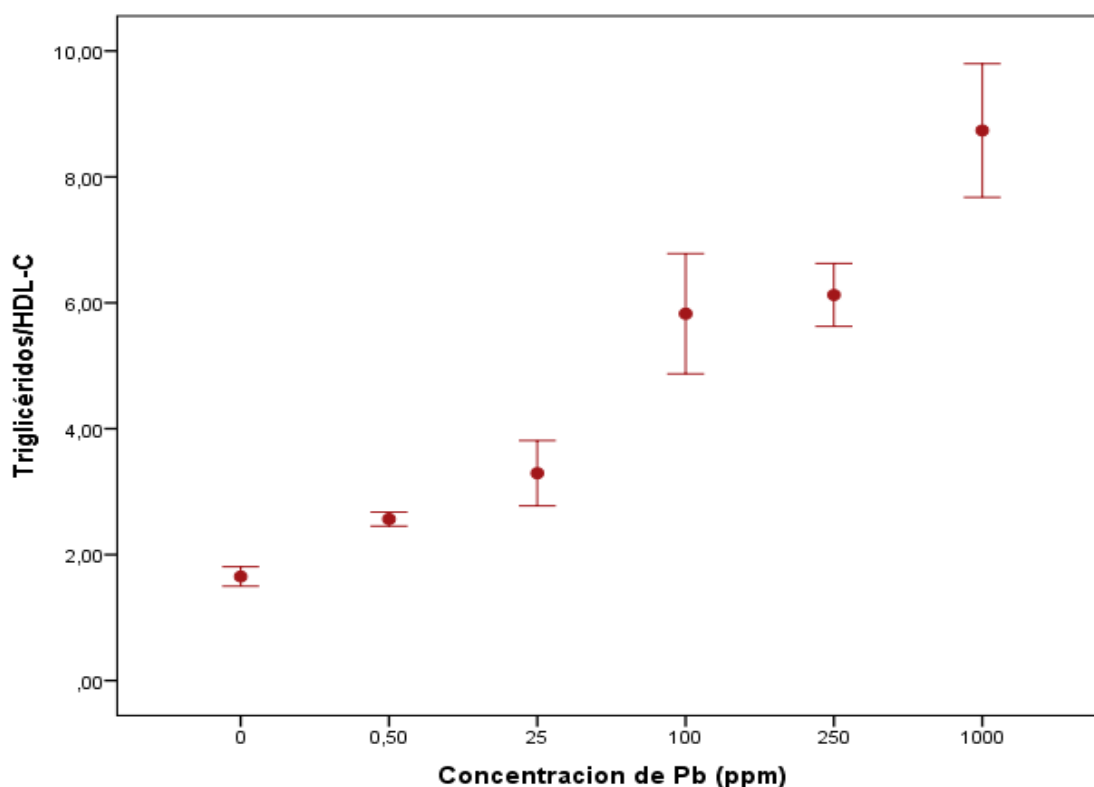


Figura 13: Triglicéridos/HDL colesterol a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°29: Resumen del Modelo de ANOVA para Triglicéridos/HDL colesterol.

	Gl	F	P
Concentración	4	119,48	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 5,497$ NS) por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 29**). El modelo de ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de Triglicéridos /HDL colesterol según el nivel de Concentración.

La **tabla N° 30**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla 30: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable Triglicéridos/HDL colesterol.

	media	DS	n
Control	1,652	0,217	10
0,5 ppm	2,565	0,155	10
25 ppm	3,294	0,676	9
100 ppm	5,827	1,334	10
250 ppm	6,125	0,744	11
1000 ppm	8,737	1,485	10

Tabla N° 31: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett

	Dif. de Medias	ES	P
0,5 ppm - Control	-0,913	0,084	< 0,001
25 ppm - Control	-1,641	0,235	0,001
100 ppm - Control	-40,175	0,428	< 0,001
250 ppm - Control	-40,472	0,235	< 0,001
1000 ppm - Control	-70,085	0,475	< 0,001
25 ppm - 0,5 ppm	-0,729	0,231	0,124
100 ppm - 0,5 ppm	-30,262	0,425	< 0,001
250 ppm - 0,5 ppm	-30,560	0,230	< 0,001
1000 ppm - 0,5 ppm	-60,172	0,472	< 0,001
100 ppm - 25 ppm	-20,533	0,478	0,002
250 ppm - 25 ppm	-20,831	0,318	< 0,001
1000 ppm - 25 ppm	-50,443	0,521	< 0,001
250 ppm - 100 ppm	-0,298	0,478	> 0,999
1000 ppm - 100 ppm	-20,910	0,631	0,003
1000 ppm - 250 ppm	-20,612	0,520	0,003

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de Triglicéridos / HDL colesterol del control difiere significativamente entre los otros grupos ($p < 0,001$).

9.11 Ácido Úrico

Los resultados de ácido úrico para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 14**.

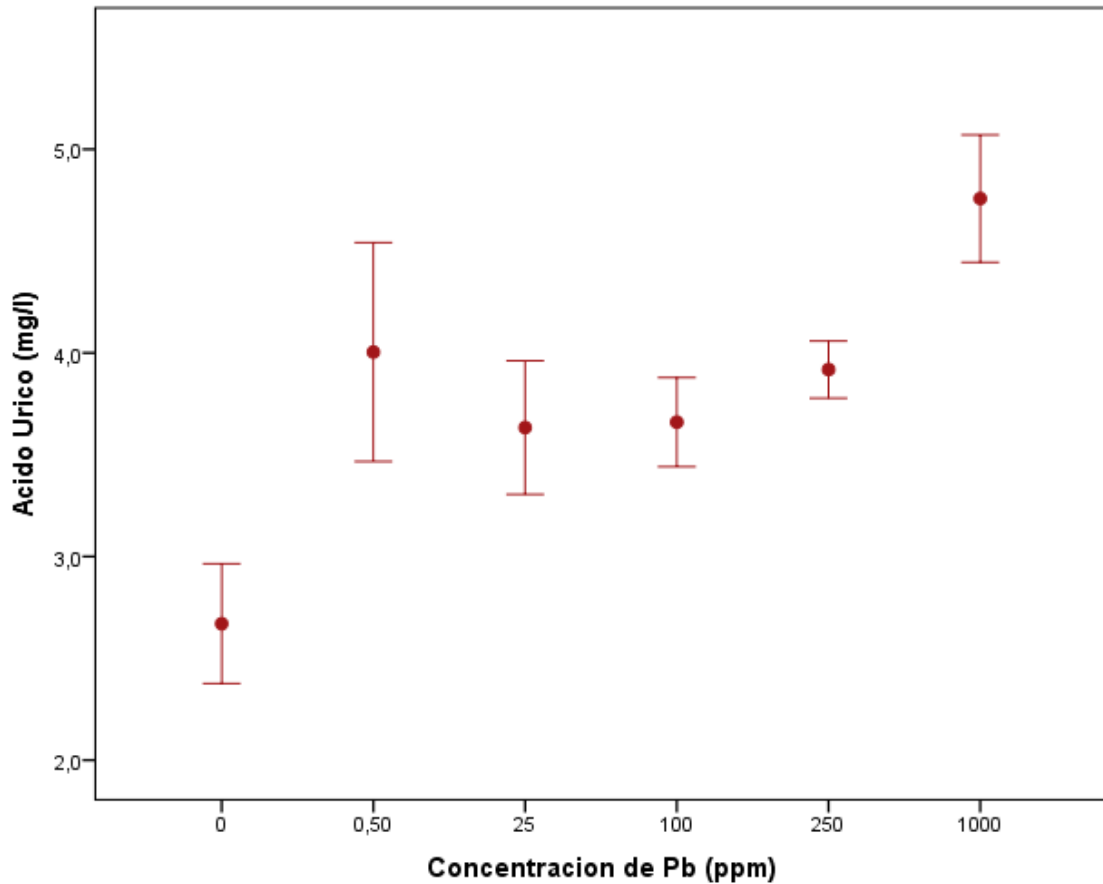


Figura 14: Ácido úrico a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°32: Resumen del Modelo de ANOVA para ácido úrico.

	gl	SC	MC	F	P
Concentración	5	22.93	4,587	22,38	<0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p < 0,5352$ NS) por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 32**). El modelo de ANOVA mostró que existe *diferencia significativa entre las medias de ácido úrico según el nivel de Concentración*.

La **tabla N° 33**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla 33: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable ácido úrico.

	media	DS	n
Control	2,67	0,411	10
0,5 ppm	4,00	0,752	10
25 ppm	3,63	0,427	9
100 ppm	3,66	0,306	10
250 ppm	3,92	0,209	11
1000 ppm	4,76	0,437	10

Tabla N° 34: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett

	Dif. de Medias	ES	t	P
0,5 ppm - Control	133,4	0,20245	6,589	< 0,001
25 ppm - Control	0,963	0,20800	4,631	< 0,001
100 ppm - Control	0,990	0,20245	4,890	< 0,001
250 ppm - Control	124,81	0,19780	6,310	< 0,001
1000 ppm - Control	208,80	0,20245	10,313	< 0,001
25 ppm - 0,5ppm	-0,706	0,20800	-1,782	0,485
100 ppm - 0,5ppm	-0,344	0,20245	-1,699	0,538
250 ppm - 0,5 ppm	-0,085	0,19780	-0,434	0,997
1000 ppm - 0,5 ppm	0,754	0,20245	3,724	0,0059
100 ppm - 25 ppm	0,026	0,20800	0,128	0,999
250 ppm - 25 ppm	0,284	0,20347	1,400	0,726
1000 ppm - 25 ppm	112,46	0,20800	5,407	< 0,001
250 ppm - 100 ppm	0,258	0,19780	1,305	0,780
1000 ppm - 100 ppm	109,80	0,20245	5,423	< 0,001
1000 ppm - 250 ppm	0,839	0,19780	4,246	0,001

A partir del resultado del test del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media del ácido Úrico es significativamente diferente entre Control y el resto de los grupos con $p < 0,001$. Con el mismo nivel de significación los valores medios de ácido úrico son diferentes entre los grupos 1000 ppm vs. 25 ppm y 100 ppm.

También muestran diferencias significativas en los grupos 0,5 ppm vs. 1000 ppm ($p=0,006$) y 250 ppm vs. 1000 ppm ($p=0,001$).

9.12 Proteína C Ultrasensible

Los resultados de proteína C reactiva para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 15**.

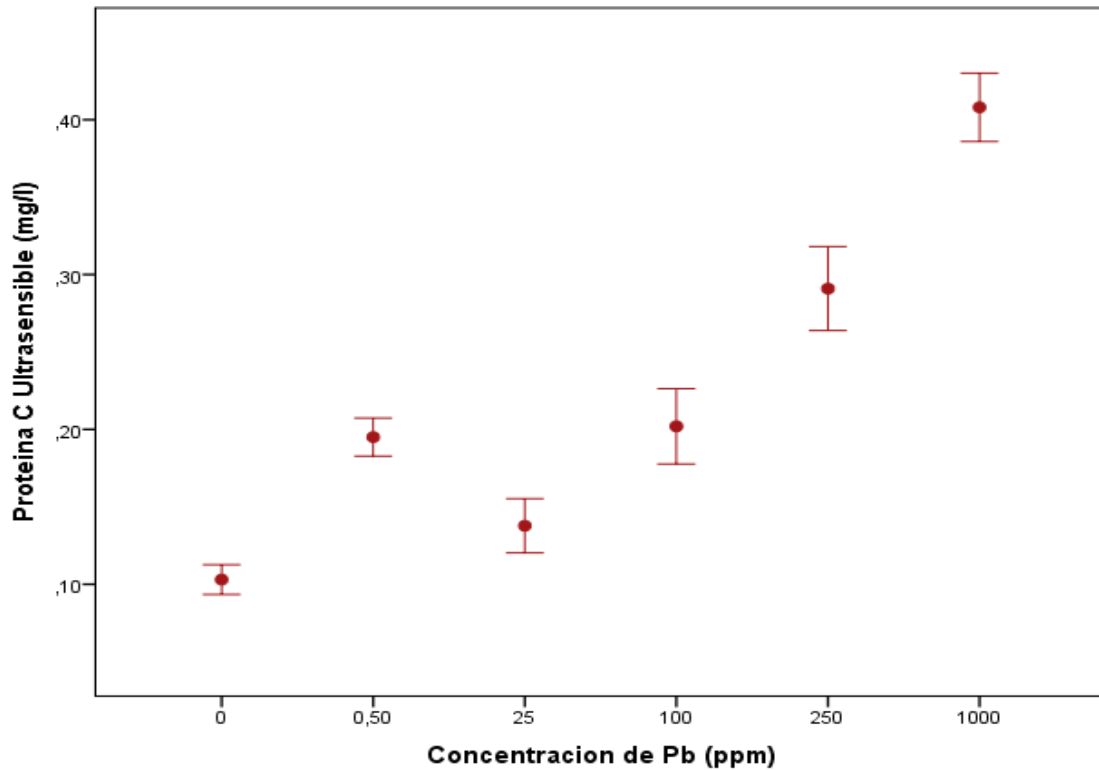


Figura 15: Proteína C reactiva a cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°35: Resumen del Modelo de ANOVA para proteína C reactiva.

	gl	SC	MC	F	P
Concentración	5	0,614	0,123	152,1	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p=0,09155$ NS) por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA clásico (**tabla N° 35**). El modelo ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de proteína C reactiva según el nivel de Concentración.

La **tabla N° 36**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla 36: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable proteína C reactiva.

	media	DS	n
Control	0,103	0,013	10
0,5ppm	0,195	0,017	10
25ppm	0,138	0,023	9
100ppm	0,202	0,034	10
250ppm	0,291	0,040	11
1000ppm	0,408	0,031	10

Tabla N° 37: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

	Dif. de Medias	ES	t	P
0,5 ppm - Control	0,092	0,013	7,238	< 0,001
25 ppm - Control	0,035	0,013	2,663	0,0998
100 ppm - Control	0,099	0,013	7,788	< 0,001
250 ppm - Control	0,305	0,013	23,994	< 0,001
1000 ppm - Control	0,057	0,013	4,382	< 0,001
25 ppm – 0,5 ppm	0,007	0,013	0,551	0,9937
100 ppm – 0,5 ppm	0,096	0,012	7,723	< 0,001
250 ppm – 0,5 ppm	0,213	0,013	16,757	< 0,001
1000 ppm – 0,5 ppm	0,064	0,013	4,918	< 0,001
100 ppm – 25 ppm	0,153	0,013	11,986	< 0,001
250 ppm – 25 ppm	0,270	0,013	20,691	< 0,001
1000 ppm – 25 ppm	0,089	0,012	7,159	< 0,001
250 ppm – 100 ppm	0,206	0,013	16,206	< 0,001
1000 ppm -100 ppm	0,117	0,012	9,428	< 0,001
1000 ppm – 250 ppm	0,092	0,013	7,238	< 0,001

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que la media de proteína C ultrasensible del control difiere significativamente con los otros grupos ($P < 0,001$), a excepción de 25 ppm ($p = 0,0998$).

También hay diferencia significativa entre 0,5 ppm y el resto de los grupos ($P < 0,001$) a excepción de 25 ppm.

Sin embargo, no hay evidencia de diferencia significativa entre 25 ppm y 0,5 ppm ($p = 0,99$).

9.13 Cambio de peso

Los resultados de cambio de peso para cada concentración de Pb en el agua de bebida a la que fueron expuestos los animales, se muestran en la **figura 16**.

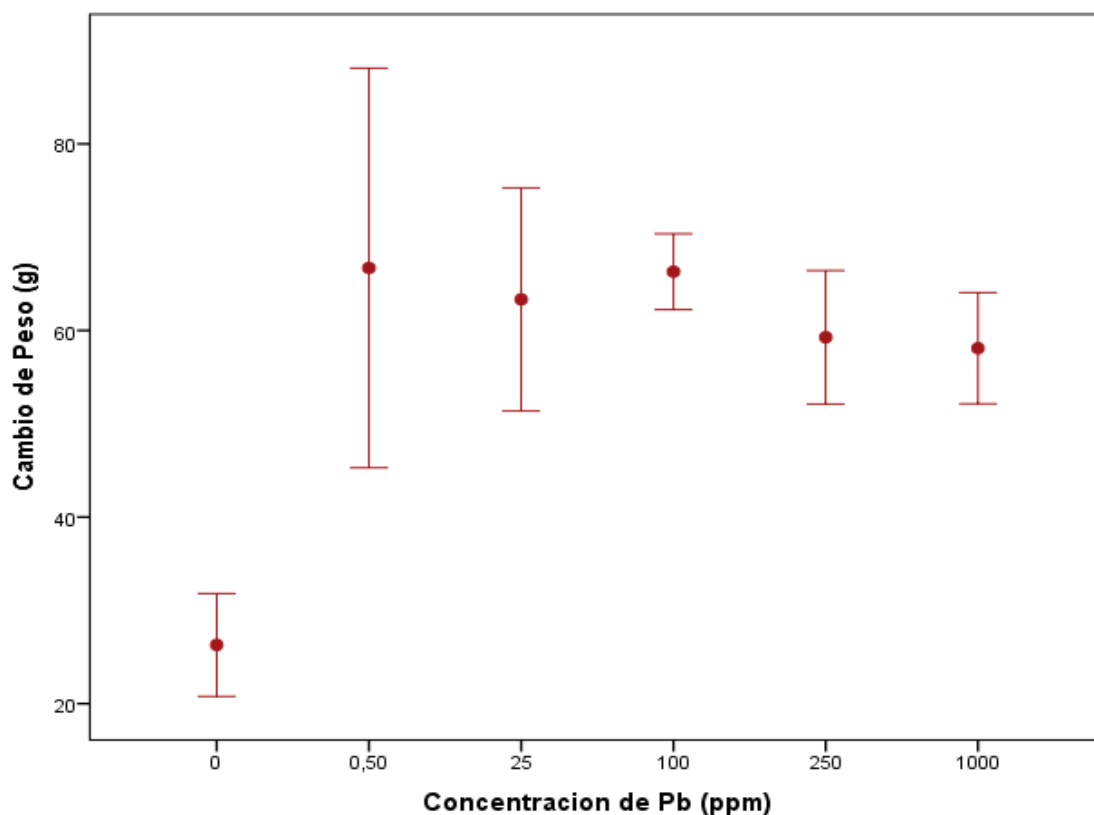


Figura 16: Cambio de peso para cada nivel de concentración de Pb en el agua de bebida. Se representan las medias de cada grupo. Las barras verticales representan los IC95% para cada media de tratamiento.

Tabla N°38: Resumen del Modelo de ANOVA para cambio de peso.

	Gl	SC	MC	F	P-value
Concentracion	5	11651	2330,2	9,993	< 0,00001

La aplicación del test de igualdad de varianzas entre grupos indicó que se cumple tal supuesto ($p=0.06269$ NS) por lo tanto, se utilizó el resultado de ANOVA correspondiente a esta situación (**tabla N° 38**). El resultado del modelo ANOVA mostró que existe diferencia significativa entre las medias de cambio de peso según el nivel de Concentración.

La **tabla N° 39**, muestra los estadísticos muestrales para cada nivel de exposición.

Tabla 39: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable cambio de peso

Grupos	media	DS	n
Control	26,30	7,70	10
0,5 ppm	66,70	29,95	10
25 ppm	63,33	15,56	9
100 ppm	66,30	5,70	10
250 ppm	59,27	10,63	11
1000 ppm	58,10	8,33	10

Tabla N° 40: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos según el Test T3 de Dunnett.

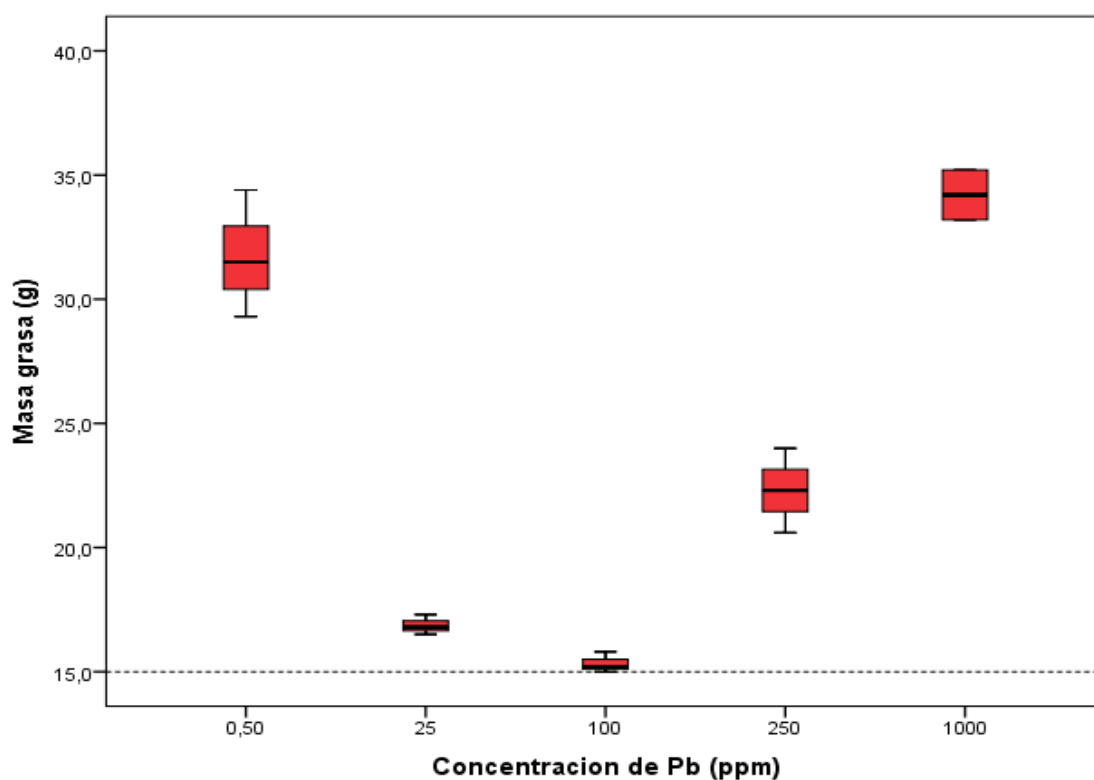
	Dif. de Medias	ES	t	P
0,5 ppm - Control	1,33	0,02	6,589	< 0,001
25 ppm - Control	0,96	0,208	4,631	<0,001
100 ppm - Control	0,99	0,202	4,890	<0,001
250 ppm - Control	1,24	0,197	6,310	<0,001
1000 ppm - Control	2,09	0,202	10,313	< 0,001
25 ppm – 0,5ppm	-0,37	0,208	-1,782	0,48538
100 ppm – 0,5 ppm	-0,34	0,202	-1,699	0,53827
250 ppm – 0,5 ppm	-0,08	0,198	-0,434	0,99794
1000 ppm – 0,5 ppm	0,75	0,202	3,724	0,00593
100 ppm – 25 ppm	0,02	0,208	0,128	0,99999
250 ppm – 25 ppm	0,28	0,203	1,400	0,72673
1000 ppm – 25 ppm	1,12	0,208	5,407	< 0,001
250 ppm – 100 ppm	0,26	0,198	1,305	0,78078
1000 ppm -100 ppm	1,10	0,202	5,423	< 0,001
1000 ppm – 250 ppm	0,84	0,197	4,246	0,001

A partir de los resultados del test de comparaciones múltiples de *T3 de Dunnett* se infiere que el cambio medio de peso es significativamente diferente con el resto de los grupos $p = 0,001$.

Los valores medios de cambio de peso son significativamente diferentes entre los grupos 1000 ppm vs. 25ppm ,100 ppm y 250 ppm ($p= 0,001$). También muestran cambios de peso significativos entre 0.5 ppm y 1000 ppm ($p=0,006$)

9.14 Masa grasa

Para establecer si la masa grasa cambiaba significativamente según los niveles de concentración de plomo se aplicó el Test de Kruskal Wallis (ANOVA no paramétrico) y se obtuvo la significación exacta del test, dando un valor $p=0,010$. La masa grasa del control no pudo ser medido puesto que el mínimo valor de lectura del densitómetro es de 15 g (*Figura 17*).



15,0 g de masa grasa corresponde al mínimo valor de lectura del densitómetro

Figura 17: Diagrama de caja para masa grasa a cada concentración de Pb en el agua de bebida administrada a los animales de experimentación.

En la **Figura 17** se representa en un diagrama de caja, las medianas y los límites de sendas observaciones realizadas para cada nivel de intoxicación. Existe diferencia significativa de cantidad de Grasa según el nivel de Concentración.

Tabla 41: Estadísticos muestrales correspondientes a la variable masa grasa

Concentración	n	media	DS	min	Q1	mediana	Q3	Máx.
0.5ppm	3	31,733	2,558	29,3	30,40	3,5	3,95	34,4
25ppm	3	16,866	0,404	16,5	16,65	16,8	17,05	17,3
100ppm	3	15,333	0,4163	15,0	15,10	15,2	15,50	15,8
250ppm	3	22,300	1,700	20,6	21,45	22,3	23,15	24,0
1000ppm	3	35,300	2,151	33,2	34,20	35,2	36,35	37,5

Tabla N° 42: Comparaciones múltiples entre los distintos grupos de Kruskal-Wallis con p-valúes ajustados por el método de Benjamini - Hochberg.

	Z	p
0,5 ppm – 1000 ppm	-0,639	0,522
0,5 ppm – 100 ppm	2,556	0,049
100 ppm – 1000 ppm	3,195	0,013
0,5 ppm – 250 ppm	0,912	0,516
1000 ppm – 250 ppm	1,551	0,201
100 ppm – 250 ppm	-1,643	0,200
25 ppm – 0,5 ppm	1,734	0,207
25 ppm – 1000 ppm	2,373	0,050
100 ppm – 25 ppm	-0,821	0,457
250 ppm – 25 ppm	0,821	0,514

El test de Dunn con p-value ajustados por el método de Benjamini- Hochberg mostró que para grasa el grupo el grupo 0,5 ppm difiere significativamente de 100 ppm ($p=0,049$) y 1000 ppm difiere significativamente del grupo 25 ppm con $p=0,05$ y del grupo 100 ppm con $p=0,013$.

9.15.1. Informes del centro de diagnóstico por imágenes

9.15.1.1.

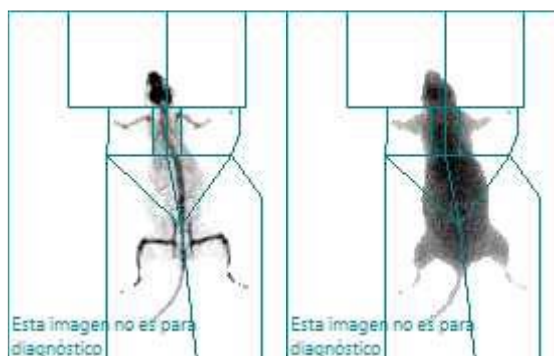


Figura 18: Ejemplo de imagen, frente y perfil que acompaña a la composición de masa grasa de los animales analizados por el Centro de diagnóstico por imágenes.

La imagen va acompañada de la tabla de la composición encontrada en cada uno de los grupos estudiados, según la concentración de plomo.

La densitometría ósea corporal total no permite medir valores inferiores a 15 g por lo que el equipo, no detectó la composición de la masa grasa de la rata control, libre de plomo.

Tabla 43: Resultados de la composición de la rata con 0,5 ppm de AcPb, que se obtuvo con el densitómetro. Cuerpo de animal pequeño, densidad ósea.

Región	Tejido% grasa	Masa Total en g	Masa Grasa g	CMO* g
Piernas	11,7	8,8	12	2,3
Tronco	12	13,1	16	1,7
Total	13,1	24,1	31	5,8

*CMO: Composición mineral ósea

Tabla 44: Resultados de la composición de la rata con 25 ppm de AcPb, que se obtuvo del densitómetro. Cuerpo de animal pequeño, densidad ósea.

Región	Tejido% grasa	Masa Total en g	Grasa g	CMO g
Piernas	5,8	6,2	10,2	0,88
Tronco	6,0	7,7	10,4	1,7
Total	11,4	13,1	16,5	3,6

Tabla 45: Resultados de la composición de la rata con 100 ppm de AcPb, que se obtuvo del densitómetro. Cuerpo de animal pequeño, densidad ósea.

Región	Tejido% grasa	Masa Total en g	Grasa g	CMO g
Piernas	5,2	5,7	8,8	0,74
Tronco	10	6,8	10,3	1,52
Total	13,1	12,2	15,8	3,2

Tabla 46: Resultados de la composición de la rata con 250 ppm de AcPb, que se obtuvo del densitómetro. Cuerpo de animal pequeño, densidad ósea.

Región	Tejido% grasa	Masa Total en g	Grasa g	CMO g
Piernas	6,6	10,7	13,6	1,8
Tronco	14,1	11,8	14,2	3,9
Total	19,4	20,4	24	4,7

Tabla 47: Resultados de la composición de la rata con 1000 ppm de AcPb, que se obtuvo del densitómetro. Cuerpo de animal pequeño, densidad ósea.

Región	Tejido% grasa	Masa Total en g	Grasa g	CMO G
Piernas	11,7	13,8	16,4	2,4
Tronco	14	18,1	18,5	1,8
Total	16,4	30,1	35,2	5,8

10 DISCUSIÓN

10. DISCUSIÓN

El estado de salud de las personas recibe la influencia del medio ambiente y no resulta extraño, que las primeras manifestaciones del deterioro y daño ambiental se vean reflejadas en la salud de la población.

Se ha demostrado que agentes ambientales, tales como los metales pesados y entre ellos el plomo, producen por mecanismos bioquímicos alteraciones del perfil glucídico y lipídico, a lo que se le agrega la generación de hipertensión arterial por mecanismos directos de lesión del endotelio o indirectos del riñón. La enfermedad aterosclerótica es un grave problema de salud en los países desarrollados, y en las últimas décadas, su creciente prevalencia predice que será la principal causa de morbimortalidad en este nuevo siglo, pronosticándose una epidemia mundial de enfermedad arterial coronaria y enfermedad vascular cerebral **(246)**. La asociación potencial entre la exposición crónica al plomo y la enfermedad cardiovascular tiene un número importante de implicancias a pesar de que el sistema cardiovascular no es típicamente descrito como el órgano blanco inicial de la toxicidad de este metal pesado. Artículos de revisión, ya están evaluando el rol de los tóxicos cardiovasculares en el inicio y pronóstico de las enfermedades cardiovasculares **(247)**.

Si bien la frecuencia de la intoxicación por plomo ha disminuido en los últimos años, debido a un mayor control sanitario sobre las industrias que utilizan este metal y sobre los productores de bienes de consumo, no es excepcional encontrar casos de intoxicación.

Se estima que la exposición al plomo causó 494.550 muertes y la pérdida de 9,3 años de vida ajustados en función de la discapacidad, debido a sus efectos a largo plazo en la salud. La mayor carga corresponde a los países de ingresos bajos y medianos. Asimismo, se estimó que la exposición al plomo fue responsable del 12,4% de la carga mundial de discapacidad del desarrollo intelectual idiopático, del 2,5% de la carga mundial de cardiopatía isquémica, y del 2,4% de la carga mundial de accidentes cerebrovasculares **(248)**.

En el año 2018 según la Environmental Research, se detectó mercurio, cadmio y plomo en comunidades indígenas de la Amazonia, en un sitio donde no hay industria, pero dos vertidos importantes de petróleo contaminaron la región en el 2014

procedentes del oleoducto Norperuano. A pesar de que muchas personas están potencialmente expuestas a la contaminación causada por la extracción de petróleo, prácticamente no hay estudios que evalúen los efectos en la salud de las poblaciones que viven cerca de las zonas de extracción y que se ven afectadas con frecuencia. En este estudio, se encontró entre 13 y 16 meses después de los derrames, que un 19% de los niños menores de 10 años tenían concentraciones de plomo en sangre con riesgo alto para la salud. Un 50% de la población adulta tenía mercurio, un 17% Cadmio, ningún participante superó los niveles de arsénico que se consideran perjudiciales para la salud **(249)**.

El plomo es, un factor capaz de alterar diversos parámetros bioquímicos pro ateroscleróticos y producir alteración en las células endoteliales generando una disminución de la capacidad vascular de dilatación. Puede dañar el endotelio directamente por la difusión del metal y favorecer la acción de otros factores de riesgo, como la hipertensión arterial **(250)**.

El presente trabajo se realizó empleando un modelo experimental de animales, puesto que constituye una valiosa herramienta para comprender los procesos fisiopatológicos asociados a la enfermedad aterosclerótica, sus causas, sus características histológicas y el ensayo de nuevas terapias. Una gran parte de los trabajos experimentales se desarrollan principalmente en ratas, por ser un modelo mamífero asequible y el extenso conocimiento que se tiene a todos los niveles, genético, molecular, enzimático de estas especies. Las alteraciones provocadas por el plomo en este trabajo muestran un perfil lipídico alterado, con disminución de la fracción de HDL-C, aumento del LDL-C, del colesterol total, triglicéridos y glucemia, constituyendo de esta manera un factor de riesgo cardiovascular no tradicional, emergente, que suma o potencia su acción a los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos. Otros autores han encontrado también alteraciones en el perfil lipídico implicado en SM en modelos experimentales como el planteado aquí. Sin embargo, además de ser escasos, se realizaron con concentraciones elevadas de plomo y en períodos prolongados de tiempo **(251)**.

Al evaluar los marcadores de exposición al metal en este modelo animal se observaron, diferencias significativas entre las medias de plumbemia según las

concentraciones, el grupo control tuvo valores de plumbemia no detectables; siendo el límite de detección del equipo 5 µg/dl. El test estadístico utilizado mostró que las medias de Plumbemia difieren significativamente entre grupos, a excepción de 25 ppm y 0.5 ppm; lo mismo ocurre con el otro marcador de exposición utilizado, el ALA-D, enzima inhibida por el metal. Se encontró diferencias significativas entre las medias de ALA-D según la concentración y significativamente diferente entre control y el resto de los grupos con $P < 0.001$ a excepción de 25 ppm y 0.5 ppm. Estos hallazgos sugieren que, en ambos parámetros estudiados, plumbemia y ALA-D, el tiempo de exposición cobra mayor fuerza en la intoxicación y en los efectos producidos, que la concentración misma a la que fueron expuestos los animales de experimentación, sobre todo en bajas dosis. Lo más aceptado en la bibliografía es que prolongadas exposiciones revisten mayor peligro en los niños, coincidente con la disminución de la concentración de hemoglobina, lo que a su vez estaría en relación con la cantidad de plomo y su acción sobre la síntesis del hemo **(252)**.

Sin duda las dos entidades más relacionadas con el desarrollo de la patología cardiovascular son el síndrome metabólico y la disfunción endotelial. Sin embargo, aún está pendiente definir si ambas patologías son una causa de la otra, o simplemente coexisten, o bien, si son una misma enfermedad con diferente expresión en el curso de la enfermedad, por ello se estudiaron los componentes del SM en este modelo.

La importancia de la detección del síndrome metabólico y la búsqueda de nuevos factores de riesgo, radica en que las personas que lo padecen presentan un riesgo elevado de sufrir enfermedad cardiovascular, cerebro vascular y diabetes.

La hipótesis del presente trabajo de tesis fue que este tóxico ambiental es un inductor del síndrome metabólico en las distintas concentraciones y es capaz de generar alteraciones en el componente adiposo, fenómeno que determina un proceso inflamatorio, por lo que se considera un factor no tradicional de riesgo. Cabe destacar que el modelo experimental fue elaborado incorporando concentraciones desde la más baja, homologable a una contaminación ambiental, de personas no expuestas laboralmente al tóxico, pasando por distintas concentraciones hasta la más alta sugerida en la bibliografía, que sería comparable a un caso agudo y en animales podría desencadenar la muerte **(253)**.

Al ser el plomo un toxico acumulativo que produce una intoxicación crónica, es importante recalcar que la exposición a bajas dosis se hizo en un periodo máximo de tiempo de 6 meses y así se formuló el trabajo dosis- tiempo,

Ya en el año 1988 de Kopp et al **(254)** realizaron una revisión bibliográfica en animales de experimentación intoxicada con plomo, donde estudiaban los desbalances significativos en la función cardiovascular, las manifestaciones cardiotóxicas, que incluían depresión de la actividad contráctil del miocardio, disturbios eléctricos y daños metabólicos en los tejidos. Según esta revisión el grado de implicancia cardiaca durante los episodios de intoxicación de plomo parecía depender del nivel y duración de la exposición, desconociendo los efectos subclínicos sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, resultados recientes sugieren que el plomo desempeña un papel en el desarrollo de la hipertensión arterial. La compleja interacción entre factores genéticos y ambientales en el desarrollo de hipertensión arterial ha sido objeto de discusión **(255)**.

Cuando una población, es expuesta a factores ambientales pro hipertensivos, como la resistencia a la insulina, el sobrepeso o la dislipidemia, se espera que la curva de distribución normal se desplace hacia la derecha, aumentando su variación, ubicando la presión media en valores más elevados, incluso mayores que los límites utilizados en el diagnóstico clínico. En este tipo de población, la prevalencia de hipertensión arterial es aún mayor **(256)**.

Existen claras evidencias de la interacción entre alteraciones metabólicas e hipertensión arterial. Folkow y col. **(257)**, han propuesto que la remodelación vascular es producto de la hipertensión arterial sostenida y este mecanismo refuerza o mantiene secundariamente la hipertensión. Otros autores, postularon que en algunos casos el mecanismo de hipertrofia vascular es primario y conduce al aumento de la resistencia periférica y consecuentemente a la hipertensión **(258,259)**. Estudios epidemiológicos señalan que más del 40% de los pacientes diabéticos son hipertensos. Hu y col. **(260)** demostraron que el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular es casi 10 veces mayor en individuos hipertensos severos y diabéticos. En esta tesis coexistirían ambos postulados: un aumento de la cascada de factores de crecimiento producto de la resistencia a la insulina y la inflamación, lo que

se agregaría a la hipertrofia producida por la hipertensión sostenida generada por el plomo. El modelo de intoxicación utilizado en este trabajo se caracterizó por provocar un incremento en la presión arterial de los animales de experimentación que se inicia en estadios muy precoces de exposición 0,5 ppm, encontrando también diferencias entre la distribución de los rangos entre control y todos los grupos tratados y 1000 ppm y todos los grupos. Son pocos los datos en la literatura respecto a la aparición de HTA utilizando distintas concentraciones de plomo.

El plomo es capaz de alterar varios de los sistemas enzimáticos implicados en la relajación vascular lo que hace que el conocimiento de la fisiopatogenia de la hipertensión arterial inducida por este metal sea extremadamente complejo. Este trabajo aporta conocimientos sobre la progresión y génesis de la hipertensión arterial, destacando que juegan un papel importante la cronicidad y el tiempo de exposición en las bajas dosis y el efecto tóxico en altas dosis de exposición. Por lo que los hallazgos evidencian un aumento de la presión arterial independientemente del daño renal producido por el plomo **(261- 263)**.

Las bajas concentraciones de plomo homologables a la exposición ambiental, (0,5 ppm) hasta altas concentraciones (1000 ppm), pudieron asociarse ambas, directamente a modificación del normal funcionamiento del metabolismo de los lípidos y sus respectivas concentraciones séricas.

Todos los parámetros lipídicos de síndrome metabólico estudiados, se encuentran alterados. Siendo, más significativa la diferencia con respecto al control en altas dosis (1000 ppm) y en la dosis más baja 0,5 ppm, por la cronicidad; en ambas concentraciones, máxima y mínima se encontraron los niveles de HDL-C disminuidos, fracción considerada como preventiva de aterogénesis. En cambio, en 25 ppm no se evidenció de manera significativa un aumento en el colesterol total, si presentó un descenso de HDL-C, comprobando en esta dosis la acción sobre el riesgo cardiovascular, al disminuir el colesterol antiaterogénico. El plomo aumenta el riesgo cardiovascular en altas dosis, puesto que aumentó significativamente el colesterol con respecto al control y con respecto a todos los grupos tratados, disminuyendo significativamente la concentración de HDL Colesterol, el cual sería uno de los mecanismos de protección fisiológica del organismo, con un incremento significativo

en los niveles de LDL-C, considerado proaterogénico. Estas modificaciones podrían deberse a un incremento en la síntesis o disminución en la remoción de lípidos.

Algunos autores tales como Brand y Kleinke **(264)**; Canesi y col **(265)**, demostraron que la exposición a metales pesados provoca la inhibición de sistemas enzimáticos del metabolismo glucídico, impidiendo una adecuada utilización de la glucosa por los tejidos con el consiguiente incremento de su nivel en sangre.

En este trabajo en todas las concentraciones de Pb evaluadas, aún en la más baja, aumentaron los niveles de glucemia, siendo la más significativa la de mayor dosis. Al realizar la determinación de hemoglobina Glicosilada, la cual permite evaluar la relación entre el desarrollo y la progresión de las complicaciones microvasculares, que el dosaje de glucemia únicamente no lo permitiría. Se encontró, que tanto las bajas concentraciones con prolongada exposición como las altas, presentan elevaciones muy significativas con respecto al control. Esto sugiere que el metal sería capaz de desencadenar diabetes. Es importante considerar entonces, que en todas las concentraciones de Pb estudiadas se observó alteraciones en el metabolismo de la glucosa y modificaciones en los niveles de Hb Glicosilada.

Al considerar el metabolismo glucídico como un componente del SM y a todos los agentes involucrados en su fisiopatología; las publicaciones consultadas aportaron las siguientes consideraciones sobre la determinación de insulina. La concentración plasmática de insulina es lábil, como consecuencia de las modificaciones en la liberación pancreática de la hormona **(266,267)**. Cuantificar la sensibilidad a la insulina en la clínica es extremadamente difícil **(268,269)**, resulta impracticable en la actividad asistencial y/o en los trabajos de investigación. Por un lado, la reproducibilidad de las mediciones únicas de la insulina en ayunas es escasa; con coeficientes de variación que fluctúan entre el 25% y 50%. Por otro lado, la variabilidad fisiológica y la marcada influencia de la insulinemia en las fórmulas, es quizás, el principal factor de controversias **(270-271)**.

En la búsqueda de índices que evalúen la resistencia a la insulina y el metabolismo glucídico-lipídico, Di Bonito y col. **(272)** obtuvieron una firme evidencia del valor predictivo en pediatría del índice Triglicéridos/HDL-Colesterol (TG/HDL-C),

demostrando que cuando dicha relación supera el valor de 2 , se asocia con diversos factores de riesgo metabólico-cardíaco.

Así como estos autores, Costa Gil, E y col. **(273)**, estudiaron que la relación TG/HDL-C valora de manera indirecta, simple y específica la sensibilidad a la insulina en niños, encontrando una fuerte significación al compararlo con las determinaciones tradicionales. Estos y otros resultados permitieron dar validez como índice a TG/HDL-C, para evaluar la resistencia a la insulina en niños y adolescentes. Por lo antes mencionado se realizó en este trabajo el índice TG/HDL-C, obteniendo que los valores del mismo en el grupo control difieren significativamente de los otros grupos ($P < 0.001$).

La relación TG/HDL-C resulta un marcador simple, confiable y económico para valorar la resistencia a la insulina en población de niños, adolescentes y en modelos experimentales, con muy buena especificidad y moderada sensibilidad. Muestra el impacto de la actividad de Insulina sobre otro efector como es el metabolismo de las grasas y su medida refleja aceptablemente la sensibilidad a la insulina, sin que se requiera la determinación de la propia hormona, ni de cálculos complejos. La difusión de este indicador de riesgo metabólico entre los pediatras, contribuye a detectar, en forma precoz, el inicio de la resistencia a la insulina en la infancia **(274-276)**.

En este modelo experimental estudiado se observaron modificaciones en los parámetros bioquímicos considerados, que coinciden con las distintas configuraciones de síndrome metabólico desarrollado experimentalmente en numerosas publicaciones **(277-280)**.

Por otro lado, la inflamación subclínica representa un factor significativo de riesgo cardiovascular; de allí la importancia de identificar marcadores sensibles y fáciles de valorar. La proteína C-reactiva (PCR) es el más estudiado en este sentido; diversos estudios demostraron que la PCR predice la evolución cardiovascular y la respuesta al tratamiento con estatinas, independientemente de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) **(281)**. Rara vez la PCR se eleva en ausencia de síndrome metabólico (SM), caracterizado por una combinación de factores de riesgo cardiovascular, asociados esencialmente con resistencia a la insulina y con adiposidad abdominal.

Diversos estudios demostraron que las mediciones antropométricas que permiten determinar la adiposidad visceral, se correlacionan fuertemente con la PCR y por lo tanto, podrían ser de gran utilidad para la categorización del riesgo cardiovascular y para decidir las terapias más apropiadas. Cada vez más indicios sugieren que la obesidad es un trastorno inflamatorio y que el tejido adiposo visceral, metabólicamente activo, participa en la inflamación **(282-284)**. Actualmente se reconoce en la obesidad un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad, observando una relación directa entre el índice de masa corporal y los niveles de proteína C reactiva. En este trabajo se observó un aumento significativo de PCR ultrasensible en todos los grupos expuestos a distintas concentraciones de Pb con respecto al control, lo que permitió detectar inflamación subclínica y clínica y permitió afirmar su utilidad en la predicción del riesgo cardiovascular **(285)**.

La obesidad es una enfermedad que se asocia con múltiples elementos de riesgo cardiovascular, en los modelos que contemplan todos los factores de riesgo, la consideración exclusiva del IMC es de poca utilidad predictiva. En cambio, la determinación de la adiposidad abdominal y del IMC sería de más beneficio en este sentido. El depósito de tejido adiposo en las vísceras induce múltiples trastornos endocrinos, metabólicos e inflamatorios. La inflamación subclínica es un hallazgo patognomónico del síndrome metabólico y un factor que interviene en la relación entre la obesidad y el mayor riesgo de eventos cardiovasculares **(286)**. En la práctica, el índice de masa corporal (IMC), la circunferencia de cintura (CC) y el cociente entre la CC y circunferencia de cadera (CCC) son mediciones sencillas para valorar la obesidad; el IMC, sin embargo, no permite conocer la distribución de las grasas en el organismo ni diferenciar la masa magra de la masa grasa y no es lo adecuado en modelos experimentales animales **(287)**.

Es por ello que, en este trabajo, se pesaron los animales en todo el proceso y se valoró estadísticamente el cambio de peso, observando que el cambio medio de peso es significativamente diferente entre control y el resto de los grupos expuestos a Pb, con $P < 0,001$. Con el mismo nivel de significación, los valores medios de cambio de peso fueron entre los grupos expuestos a 1000 ppm de Pb vs. 25 ppm y entre 100 ppm

y 1000 ppm. También mostraron cambios de peso significativos entre 0,5 ppm y 1000 ppm ($P=0,006$) y 250 ppm vs. 1000 ppm ($P=0,001$).

Al igual que otros autores y al ser un modelo animal, se consideró acompañar el análisis de cambio de peso con estudios de imágenes. Para estimar el volumen de grasa visceral, se valoraron métodos radiológicos, capaces de diferenciar los componentes de la grasa abdominal, en subcutánea y visceral, como la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia nuclear magnética (RNM) y la ultrasonografía (USG) **(288,289)**. Cabe resaltar que estos métodos radiológicos usualmente son destinados a investigaciones especializadas, debido al nivel de complejidad del equipamiento tecnológico, a la asistencia técnica especializada y al elevado costo económico.

Se utilizó diagnóstico por imágenes, el cual constituyó una herramienta muy útil en este modelo para determinar la obesidad subcutánea y visceral, aunque no se utilice en forma rutinaria **(290)**. La técnica de densitometría ósea corporal total fue la elegida con la cual se encontró, un incremento de masa grasa en todos los grupos expuestos a Pb, con respecto al control, el cual no pudo ser medido dado que el equipo no detecta presencia de masa grasa inferior a 15 g. Se observaron diferencias significativas de la cantidad de grasa según el nivel de concentración de Pb al que se expusieron los animales; siendo mayor en el grupo de 0,5 ppm y 1000 ppm de Pb; con una mayor masa grasa en el tronco en todas las concentraciones estudiadas. Este último dato tiene relevancia, pues al igual que en la bibliografía consultada, la obesidad abdominal ha sido asociado con alteraciones metabólicas, las cuales contribuyen al aumento del riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares **(291)**.

En personas con exceso de grasa corporal se han identificado alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, como resistencia a la insulina, disminución de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), y en el metabolismo de lípidos, como dislipemia, aumento de los niveles de colesterol total y LDL y disminución de los niveles de HDL **(292,293)**. Pese a que se desconoce el mecanismo molecular exacto responsable de tal asociación, se ha descrito que el depósito excesivo de tejido adiposo parece ser el factor responsable de esa situación, principalmente

cuando este tejido se acumula en la región abdominal. De esa forma, estimar la cantidad de tejido adiposo, fue en el modelo y es importante en la prevención de la aparición de tales alteraciones **(294)**.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos generan una injuria exógena del endotelio, respondiendo con vasoconstricción, producción de moléculas de adhesión celular, acumulación de células inflamatorias, migración de células musculares lisas, aumento de la producción de citocinas pro inflamatoria, etc. **(295)**.

Hay una serie de alteraciones metabólicas que no constituyen actualmente criterios diagnósticos en ninguna de las definiciones de síndrome metabólico, pero son hallazgos frecuentes en los pacientes afectados. Por ello es de utilidad terapéutica realizar la búsqueda y detección de los mismos. A este respecto estudiar ácido úrico como una variable adicional, se podría agregar a los factores a tener en cuenta como incidentes en la aparición de SM. En este trabajo se encontró un incremento significativo de ácido úrico en todos los grupos versus el control. Los estudios epidemiológicos podrán confirmar la conveniencia de considerar a estas alteraciones como componentes del síndrome metabólico en el futuro, ya que muchas de estas condiciones son reconocidas como factores o marcadores de riesgo vascular en la actualidad.

Un estudio realizado siguiendo a más de 14.000 personas durante casi veinte años entre 1990 y 2011, encontró que una de cada seis muertes en EEUU puede deberse a la exposición al plomo, una cifra que es sorprendentemente alta y comparable al número de muertes, que en la actualidad se deben a la exposición al humo del tabaco. En dicho trabajo se sugiere que de 2,3 millones de muertes cada año en EEUU, unas 400.000 pueden ser atribuidas a la exposición al plomo, una estimación diez veces superior a la actual. Los investigadores calcularon que, para las personas con una fuerte concentración de plomo en sangre, el riesgo de morir precozmente aumentaba un 37%, mientras que el de padecer una enfermedad coronaria se duplicaba **(296,297)**.

El modelo experimental aplicado en esta tesis es concordante con los hallazgos del estudio mencionado en el párrafo anterior, con respecto al riesgo cardiovascular, puesto que se encontraron alteraciones metabólicas en todas las

concentraciones estudiadas. Según NCEP ATP III **(298)** la definición del síndrome metabólico, requiere tener tres o más de los siguientes factores: glucosa de ayuno elevada en plasma, presión arterial elevada, triglicéridos elevados, HDL-disminuido y masa grasa aumentada. En el presente trabajo de tesis, en todas las concentraciones de plomo estudiadas, se configuraría el Síndrome metabólico producido por él metal. De esta manera, se confirmarían los efectos nocivos del tóxico para la salud cardiovascular, sin encontrar un umbral de exposición a Pb y/o un valor seguro para la salud.

Philip Landrigan y col, *“sugieren que ha llegado el momento de dejar de descuidar el papel de la contaminación en la mortalidad por enfermedad no contagiosa”*. Este estudio muestra una fuerte asociación entre el nivel de plomo en sangre y el futuro riesgo de un ataque al corazón y de muerte, aunque, no pueda probar que el plomo es la causa directa de la enfermedad; *encuentra una fuerte asociación entre el nivel de plomo en sangre y el futuro riesgo de un ataque al corazón y de muerte “(299)*.

Rosenthal y col. **(300)** afirman, como en este trabajo que *“niveles bajos de exposición al plomo son un factor de riesgo importante, pero muy ignorado, de muerte por enfermedad cardiovascular “*.

Es fundamental estimar la contribución de la exposición de los seres vivos al plomo ambiental y a otros tóxicos, para entender las tendencias de mortalidad por enfermedad cardiovascular y desarrollar estrategias integrales para prevenirla. Sin embargo, la exposición al plomo no es considerada, a pesar de que es omnipresente, insidiosa y en gran medida fuera del control rutinario y sistemático de pacientes y médicos.

Podemos afirmar, entonces que el plomo, luego de evaluar todas las concentraciones de exposición propuestas y estudiadas, es un tóxico que cobra relevancia en su rol como un factor no tradicional de riesgo cardiovascular.

Evidenciando modificaciones en la función endotelial, sus marcadores y reflejando alteración temprana y generalizada de la misma; actuando como un potente inductor de riesgo de morbi - mortalidad cardiovascular.

11 CONCLUSIONES Y PROYECCIONES

11. CONCLUSIONES Y PROYECCIONES DE LA TESIS

La relevancia de este estudio radica, en que el plomo, agente ambiental abundante en el medio ambiente como residuo de procesos industriales, de numerosas actividades y profesiones, es un tóxico capaz de inducir los componentes que configuran el síndrome metabólico desde exposiciones a bajas concentraciones, pudiéndolas asociar a una exposición ambiental, no laboral.

Esto refuerza la importancia de prevenir exposiciones crónicas a compuestos tóxicos, puesto que no solo los cuadros agudos y/o altas dosis ocasionan riesgos para la salud humana.

De hecho, esta tesis muestra que el plomo genera síndrome metabólico y potencia la acción de factores de riesgo tradicionales desde las más bajas exposiciones.

El estudio de la asociación riesgo cardiovascular y exposición a plomo y todos sus componentes constituye un grupo muy importante de enfermedades crónicas, que, si bien no siempre son mortales, tienen un fuerte impacto en la calidad de vida de las personas.

La epidemia cardiovascular incontrolada trae consecuencias que pueden ser "devastadoras", ya que el gasto derivado de estas enfermedades deteriora la economía mundial, aumenta la pobreza y constituye uno de los problemas sanitarios más relevantes de la sociedad contemporánea, con cifras de alto impacto epidemiológico en sus secuelas de muerte e invalidez. Es lógico que genere una permanente preocupación que conduzca a la búsqueda de nuevos agentes etiológicos.

Es por ello que el estudio de contaminantes ambientales en modelos animales como el plomo asociado a patologías cardiovasculares, permiten evaluar una etiología no tradicional en la génesis de la enfermedad aterosclerótica.

La contaminación de la población general por compuestos tóxicos acumulativos, es un hecho relevante desde una perspectiva de salud pública. Es, asimismo, importante para el sistema sanitario asistencial y para las políticas ambientales, alimentarias, industriales y económicas. Requiere un abordaje continuo, sistemático y transdisciplinario de esta problemática, con identificación y bioremediación de áreas contaminadas y seguimiento epidemiológico mediante

biomarcadores de exposición; lo que permitiría generar nuevos conocimientos en cada una de las disciplinas involucradas para lograr estrategias de prevención.

Por otro lado se debería crear programas con financiación gubernamental para la detección de plomo y otros contaminantes acumulativos, no biodegradables en las zonas de alto riesgo e integrarlos con otras actividades de salud pública.

Es necesario e importante buscar y desarrollar tecnologías económicas y seguras para eliminar el plomo, el arsénico y otros tóxicos para que las mismas sean aplicables y efectivas en los sitios contaminados.

También es importante realizar la identificación y georreferenciación de áreas con riesgos de contaminación por plomo, estudios que deben ser empleados para mejorar la calidad de vida de las personas y mitigar el efecto de los tóxicos en el medio ambiente.

Esta tesis, con los resultados encontrados, propone:

- La participación de todos los niveles de salud para detectar y definir patologías prevalentes en nuestro medio como son todos los factores de riesgo cardiovascular, incluyendo los nuevos factores, los tóxicos.
- Generar foros y/o espacios de formación interdisciplinarios con médicos generalistas, clínicos, cardiólogos, toxicólogos y profesionales de la salud especializados en el tema para pensar en los tóxicos como factores de riesgo cardiovascular de una manera sistemática, al realizar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta problemática.
- Que la intoxicación por plomo forme parte de los padecimientos que se notifican a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades.
- Que los laboratorios, a nivel nacional, notifiquen las intoxicaciones por plomo.
- Reevaluar los sitios georreferenciados e identificados como contaminados con plomo, en la provincia con evaluación de las poblaciones expuestas y vecinas, estudiando Síndrome metabólico y todos los componentes de enfermedad cardiovascular.

Mejorar la calidad de vida de las poblaciones a través de acciones ambientales, permitiría motivar e incentivar principalmente a los nuevos

profesionales, generando una inquietud por encontrar conocimientos innovadores que permitan inducir los cambios necesarios en el manejo ambiental desde una perspectiva de salud.

Esta tesis permitiría aportar nuevos conocimientos al Ministerio de Salud de la Provincia de Tucumán, para desarrollar programas de detección de Síndrome metabólico incluyendo los factores de riesgo no tradicionales; e incorporando una nueva mirada al medio ambiente y los tóxicos como productores de patologías crónicas.

**12 *PRESENTACIONES, PUBLICACIONES Y PREMIOS
 SURGIDOS DE LA INVESTIGACION
 DEL DOCTORADO***

12.1. Participación en congresos ó reuniones similares nacionales e internacionales con trabajos surgidos de la investigación del doctorado

1. Feldman G, Soria N, Pérez S, **Martínez Riera N (Dir.)** “Daño miocárdico por exposición a distintas concentraciones de plomo. Evaluación anátomo patológica” presentación en poster en el XVIII Congreso Argentino de Toxicología, organizado por la Asociación Toxicológica Argentina. 18 al 20 de septiembre Bs. As. Argentina.2013.
2. **Martínez Riera N**, Feldman G, Soria N, D’ Urso M, Ortega Chahala E, Pérez S “Lesión de parénquima renal producido por plomo” presentación en poster en el XVIII Congreso Argentino de Toxicología, organizado por la Asociación Toxicológica Argentina. 18 al 20 de septiembre Bs. As. Argentina.2013.
3. **Martínez Riera N**, Soria N, Feldman G, Fernández M, Vaca E, Soria Curi Y. “Modificaciones de Troponina T en un modelo de ratas con altas concentraciones de plomo, tratadas con s adenosil metionina” presentación oral en la XV Reunión de Investigación en Ciencias de la Salud. Organizada por el Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNT. Colegio Médico Tucumán 7 y 8 de noviembre de 2013. Libro de Resúmenes, pág 13 ISBN: 978-987-1881-45-1. Tucumán.
4. Feldman G, Soria N, Pérez S, Amenábar J, Fernández M, Vaca E, **Martínez Riera N (Dir.)** “Acción sobre miocardio y riñón de un dador de grupos sulfhidrilos más rosuvastatina en un modelo experimental de ratas expuestas a distintas concentraciones de plomo” (power point) presentado en el XXXII Congreso Nacional de Cardiología, 29,30 y 31 de mayo, Mendoza 2014.
5. Feldman G, Soria N, Vaca E, Soria Curi Y, Chain Molina S, **Martínez Riera N (Dir.)** “Niveles de microalbuminuria en modelo experimental con ratas expuestas a arsénico y plomo” (póster) presentado en el XXXII Congreso Nacional de Cardiología, 29,30 y 31 de mayo, Mendoza 2014.
6. Feldman G, Soria N, Fajre L, Miranda C, **Martínez Riera N (Dir.)** “Correlación entre Circunferencia Cervical y Síndrome Metabólico producido por un Tóxico

Ambiental” XXIII Jornadas Calchaquíes. San Miguel de Tucumán, 6 de septiembre. Tucumán. Arg.2014.

7. Soria N, Feldman G, Vaca E, Soria Curi Y, Asial R, **Martínez Riera, N (Dir.)**. “Evaluación anátomo patológica de miocardio y riñón en modelo experimental con ratas expuestas a arsénico y plomo” (póster) presentado XXXI JORNADAS CIENTIFICAS ASOCIACION DE BIOLOGIA DE TUCUMAN. Residencia Universitaria de Horco Molle. Tucumán, 24, 25 y 26 de Setiembre de 2014.
8. **Martínez Riera N**, Feldman G, Soria N, Fajre L, Miranda C, Granger S. “Alteraciones óseas producidas por altas concentraciones de plomo: efecto de un dador de sulfihidrilos y rosuvastatina”, presentación oral en la XVI Reunión de Investigación en Ciencias de la Salud. Organizada por el Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNT. Colegio Médico Tucumán. 11 y 12 de diciembre de 2014. Libro de Resúmenes, pág. 56. ISBN: 978-950554906-1. Tucumán.
9. **Martínez Riera N**, Soria N, Feldman G, Fajre L, Miranda C “Modelo de ratas expuestas a plomo: efectos no convencionales de un hipolipemiente” (póster) presentado en el XIX Congreso Argentino de Toxicología, I Jornadas de la Asociación Latinoamericana de Mutagénesis, Carcinogénesis y Teratogénesis Ambiental (ALAMCTA). Buenos Aires, 16 al 18 de septiembre de 2015.
10. **Martínez Riera N**, Soria N, Feldman G, Herrera Bornes MF, Broll A, Granger S, D Urso M “Evaluación de marcadores de disfunción endotelial en ratas intoxicadas con plomo, presentación oral en la XVII Reunión de Investigación en Ciencias de la Salud. Organizada por el Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNT. Colegio Médico Tucumán. 26 de noviembre 2015. Libro de Resúmenes, pág. 54. ISBN: 978-950-554-974-0. Tucumán.
11. Feldman G, Soria N, D Urso M, Chain Molina S, **Martínez Riera N** “Daño endotelial y renal y exposición a plomo” presentado en el XXXIV Congreso Nacional de Cardiología. Organizado por la Región Centro, Córdoba del 22 al 24 de mayo, 2016.
12. **Martínez Riera N**, Soria N, Feldman G, Fajre L, Rosales Y “Efecto de plomo en masa grasa corporal total” presentado en las 34a Jornadas Argentinas Interdisciplinarias de Toxicología, 21 al 23 de septiembre, 2016.

- 13. Martínez Riera N**, Feldman G, D Urso M, Soria N “Plomo: Proteína C reactiva, su relación con adiposidad y factores de riesgo cardiovascular” presentado en las 18^º Reunión de Investigación de Ciencias de la Salud; 10 y 11 de Noviembre, 2016.
- 14.** Feldman G, Soria N, Chain Molina S, Fajre L, Rosales Y, D ' Urso M, **Martínez Riera N (Dir.)** “Adiposidad y factores de riesgo cardiovascular en un modelo experimental expuesto a plomo” presentada oralmente en el XXXV Congreso Nacional de Cardiología, 1 al 3 de junio, Rosario. Argentina. 2017.
- 15. Martínez Riera N**, Feldman G, Granger S, Tapia P, D Urso M, Soria N: Cociente HDL Colesterol /Triglicéridos como marcador de síndrome metabólico en un modelo experimental expuesto a plomo presentado oralmente en el XX Congreso Argentino de Toxicología. Santa Fe de la Vera Cruz, República Argentina. Del 20 al 23 de septiembre de 2017.
- 16. Martínez Riera N**, Bazán de Cassella C “Estrategias de Evaluación de Síndrome metabólico en un modelo experimental de ratas expuestas a distintas concentraciones de plomo”, Presentado en las 19^º Reunión de Investigación de Ciencias de la Salud. Organizada por el Departamento de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNT. Colegio Médico Tucumán. 13 y 14 de NOVIEMBRE DE 2017 Libro de Resúmenes pág. 80. ISBN: 978-987-754-105-2.

12.2 Publicaciones

- Feldman G, Soria N, Pérez S, **Martínez Riera N (Dir.)** “Daño miocárdico por exposición a distintas concentraciones de plomo. Evaluación anátomo patológica” Publicado en Acta Toxicológicas Argentina 21(Suplemento):59; septiembre 2013 ISSN-0327-9286.
- **Martínez Riera N**, Feldman G, Soria N, D´Urso M, Ortega Chahala E, Pérez S “Lesión de parénquima renal producido por plomo” Publicado en Acta Toxicológicas Argentina 21(Suplemento):60; septiembre 2013 ISSN-0327-9286.
- Soria N, Feldman G, Farías F, Miranda C, Mercado Nieto N, **Martínez Riera N** “Efectos de metionina sobre la estructura ósea en ratas con altas concentraciones de plomo”. Publicado en Acta Toxicológicas Argentina 21(Suplemento):61; septiembre 2013 ISSN-0327-9286.

- **Martínez Riera N**, Soria N, Feldman G, Fajre L, Miranda C “Modelo de ratas expuestas a plomo: efectos no convencionales de un hipolipemiante”. Publicado en el Acta Toxicológica. Argentina. 23 (Supl): 82. diciembre 2015. ISSN-0327-9286.
- Soria N, Feldman G, D Urso, M”, **Martínez Riera N**. “Exposición a Metales pesados, valoración de disfunción endotelial por micro albuminuria” Publicado en el Acta Toxicológica. Argentina. 23 (Supl): 83. diciembre 2015. ISSN- 0327-9286.
- Feldman G, Soria N, Fajre L, Miranda E, **Martínez Riera N**” Acción sobre hueso de un dador de grupos sulfhidrilos más rosuvastatina en un modelo experimental de ratas expuestas a plomo” INSUFICIENCIA CARDIACA. Insuficiencia Cardiaca 2016; 11 (1): 16-22. ISSN: 1850-1044. Versión on line ISSN.1852-3862.

12.3 Biocell

- **Martínez Riera N**, Soria N, Granger S, Feldman G “HDL cholesterol in exposure to high lead concentrations”. BIOCELL 37(2), 2013.
- Soria N, Feldman G, Vaca E, Soria Curia Y, Asial R, **Martínez Riera N (Dir.)** “Myocardial and kidney anátomo-pathological evaluation in an arsenic and lead exposed experimental model”. BIOCELL 38 (Suppl 4) Abstracts A1-A114.A85. 2014.

12.4 Premios

- En el marco de las XXII Jornadas Calchaquíes de Cardiología, el trabajo **“EFECTO DE LA TERAPÉUTICA CON DADORES DE GRUPOS SULFHIDRILOS SOBRE EL MIOCÁRDICO EN UN MODELO EXPERIMENTAL CON ALTAS CONCENTRACIONES DE PLOMO”** autores Feldman G, Soria N, Pérez S, **Martínez Riera, N(Dir.)** ha sido distinguido con el premio al mejor trabajo de investigación básica. San Javier 24 de agosto. Tucumán. Arg.2013.
- En el marco de las XXIII Jornadas Calchaquíes de Cardiología, el trabajo **“ARSÉNICO Y PLOMO: DAÑO MIOCÁRDICO Y RENAL EN MODELO EXPERIMENTAL”** autores: Feldman G, Soria N, Vaca E, Soria Curi Y, Asial R, **Martínez Riera N (Dir.)** ha sido distinguido con el premio al mejor trabajo de investigación básica. San Miguel de Tucumán, 6 de septiembre. Tucumán. Arg.2014.

- En el marco de XII Weekend Insuficiencia Cardíaca. Jornadas Internacionales Calchaquies de Cardiología. el trabajo **“PLOMO: DETECCION DE SU EFECTO EN MASA GRASA CORPORAL TOTAL”** autores **Martínez Riera N**, Feldman G, Soria N, Chain S, Fajre L, Rosales Y, ha sido distinguido con el premio al mejor trabajo de investigación básica. Tucumán, 15 y 16 de septiembre.2016.

XIII. BIBLIOGRAFÍA

13.1. Medio Ambiente y Salud Ambiental

1. Contribución de la mejora al medio ambiente a la Salud. Disponible en: <http://www.who.int/whr/es/> [Consultado 25 de marzo de 2015].
2. PNUMA. Oficina Regional para América Latina y el Caribe. GEO América Latina y el Caribe: Perspectivas del medio ambiente 2000. Disponible en: <http://www.rolac.unep.mx> [Consultado 9 de junio de 2015].
3. PNUMA. GEO. Perspectivas del medio ambiente mundial 2000. Disponible en: <http://www.grida.no/geo2000/> [Consultado 20 de noviembre de 2015].
4. Salud y Medio Ambiente. Ministerio de Sanidad y Consumo. España. [En línea]. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/medioAmbiente/home.htm> [Consultado 25 de marzo de 2016].
5. Piñón Gámez A, Barceló Pérez C. Situación ambiental y su relación con afecciones a la salud. [En línea] Rev. Cubana Med Gen Integr. 2005; 21:3-4. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol21_3-4_05/mgi153_405r.htm [Consultado 25 de marzo de 2016].
6. Vega FL. La salud en el contexto de la nueva salud pública. Rev. Panamericana Salud Pública 2000. 8(6): 435-437.
7. Garza Almanza V. Salud y ambiente en el desarrollo sostenible. Rev. Ambiente Sin Fronteras 1997. 1(6): 6.
8. Garza V. Salud Ambiental: Hacia una visión ecológica de sistemas. Asunción, Paraguay: Boletín OPS de Salud, Ambiente y Desarrollo 1996. 1(1).
9. OPS/OMS. División de Salud y Ambiente de la Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HDP/HDR/doc409.pdf> [Consultado 25 de marzo de 2016].
10. REACH regula el registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y los preparados químicos, con el objetivo de garantizar un elevado nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente, así como la libre circulación de

sustancias en el mercado interior. Disponible en: <http://infoeach.gencat.cat/cas/ques-reglament.html-Reglamento> [Consultado 20 de mayo de 2016].

11. Vargas M. La contaminación ambiental como factor determinante de la Salud. Rev. Esp. Salud Pública 2005; 79: 117-127.

12. Lvovsky K. Health and Environment. Washington DC: The World Bank; 2001. Disponible en: <http://documents.worldbank.org/curated/en/569631468766229873/pdf/multi0page.pdf> [Consultado 20 de mayo de 2016].

13. Exploring the ancillary benefits of the Kyoto Protocol for air pollution in Europe European Environment Agency. Bruselas: Copenhagen: European Environment Agency; 2004. Disponible en: https://www.eea.europa.eu/publications/report_2004_0622_154840 [Consultado 20 de mayo de 2016].

14. Acuerdo de Copenhague: las negociaciones sobre el cambio climático después de la XV Conferencia. Disponible en: http://www.cei.gob.ar/userfiles/Acuerdo_de_Copenhaue_rev_17.pdf [Consultado 20 de mayo de 2016].

15. Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo y al comité Económico y Social Europeo. Estrategia europea de medio ambiente y salud. Bruselas (2003). Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=celex:52003DC0338> [Consultado 20 de mayo de 2016].

16. Proyecto GEO Ciudades 10 años. 2012. Disponible en: [http://www.pnuma.org/deat1/pdf/Geo_Ciudades\(1-147\)WEB11mayo.pdf](http://www.pnuma.org/deat1/pdf/Geo_Ciudades(1-147)WEB11mayo.pdf) [Consultado 20 de mayo 2016].

17. Chiarelli R, Roccheri MC. Marine Invertebrates as Bioindicators of Heavy Metal Pollution. Open Journal of Metal, Published Online. 2014, 4, 93-106. Disponible en: SciRes. <http://www.scirp.org/journal/ojmetal> [Consultado 11 de junio 2016].

18. Agarwal S K. Heavy Metal Pollutions. Published by S.B. Nangia APH. Published by A.P.H. Publishing Corporation New Delhi. 2009.

19. Duruibe JO, Ogwuegbu M, Egwurugwu J. Heavy metal pollution and human biotoxic effects. International Journal of Physical Sciences Vol. 2 (5), 2007. pp. 112-

118. Disponible en: <http://www.academicjournals.org/IJPS>. [Consultado 11 de junio 2016].
20. OMS. Intoxicación con plomo y Salud. Agosto 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs379/es/> [Consultado 11 de octubre 2017].
21. Corzo Expósito I, Velásquez Hernández M. El plomo y sus efectos en la salud. Acta Médica del Centro 2014. Vol. 8 No. 3.
22. Ramos W, Munive L, Alfaro, M, et al. Intoxicación plúmbica crónica: una revisión de la problemática ambiental en el Perú. Rev. Perú Epidemiol. Disponible en: http://rpe.epiredperu.net/rpe_ediciones/2009_v13_n02/AR1_Vol13_No2_2009plomo_salud_ambiental.pdf. [Consultado 11 de junio 2016].
23. Corey, G. Plomo. México, ECO/OPS. Serie Vigilancia 8. 1989.103p
24. Organización Panamericana de la Salud. Plomo Washington, D.C. Publicación Científica; 388.Criterios de Salud Ambiental. N° 3. 1979. 169p
25. Fuller R, Caravanos, J. The Poisoning Of Children Around the World. 2016 Disponible en: <https://kristof.blogs.nytimes.com/2016/08/05/the-poisoning-of-children-around-the-world/> [Consultado 10 de agosto 2016].
26. Ramírez, Augusto V. Exposición a plomo en trabajadores de fábricas informales de baterías. An. Fac. med. [online]. 2008, vol.69, n.2. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832008000200007&lng=es&nrm=iso. [Consultado 11 de junio 2016].
27. López Lara B. Niveles de Plomo en Sangre en Recién Nacidos y su relación con el peso de estos en el Hospital Universitario, Monterrey, N.L. Subdirección de Posgrado, Facultad de Salud Pública y Nutrición (UANL). Tesis de Maestría en Salud Pública con Especialidad en Nutrición Comunitaria. 1998. Disponible en: www.uanl.mx/secciones/investigación/publicaciones/ [Consultado 19 de junio de 2016].
28. González T. Lactancia y plomo. Cuadernos de nutrición 1997. 20 (1): 46-49.
29. Sanin L, Hernández M. Plomo en el niño amamantado. Salvia 1996. 5:1.
30. Riera de Martínez Villa N, Bibas Bonet H. Síndrome Convulsivo en Niños de Padres Expuestos al Plomo. Rev. Arch. Arg. de Pediatría 1987. 85(2): 82-86.

31. Martínez Riera N, Gandur MJ, Soria N, et al. Evaluación de las alteraciones conductuales y dopaminérgicas en ratones con bajas concentraciones de plomo. Rev. de Toxicología del Centro de Ciencias del Medioambiente (CSIC) 2001. 18:87-91.
32. Bibas Bonet H, Martínez Riera N, Riera de Martínez Villa N. Pseudotumor Cerebral “Maligno” en Niños por Intoxicación Plúmbica. Rev. Médica de Tucumán 2001. 7(1): 41-50.
33. OPS-OMS. Telejornada por la Semana internacional de prevención de la intoxicación por plomo. 2015. Disponible en: http://www.paho.org/arg/index.php?option=com_content&view=article&id=9933:telejornada-por-la-semana-internacional-de-prevencion-de-la-intoxicacion-por-plomo&Itemid=228 [Consultado 19 de junio de 2016].
34. Semana Internacional de la Intoxicación con plomo. Reporte Epidemiológico de Córdoba. 2016. Número 1831. Disponible en: www.reporteepidemiologico.com [Consultado 19 de noviembre de 2016].
35. Neira M, Gore F, Noël Bruné M, et al. Salud infantil y medio ambiente: Iniciativas de la Organización Mundial de la Salud. Bol Pediatr 2010; 50 (SUPL. 1): 4-10.
36. Environmental Health Criteria No.3: Lead PNUMA / OMS / OIT .1989. Disponible en: http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/en/3_lead_pdf [Consultado 19 de noviembre de 2016].
37. Environmental Health Criteria No.85: Lead-Environmental Aspects PNUMA /OMS / OIT 1989. http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/en/85_lead_pdf [Consultado 19 de noviembre de 2016].
38. Cumbre de Johannesburgo 2002. Disponible en: <http://www.un.org/spanish/conferences/wssd/> [Consultado 19 de noviembre de 2016].
39. Rahbar M, Samms-Vaughan M, Dickerson A, et al. Concentration of Lead, Mercury, Cadmium, Aluminum, Arsenic and Manganese in Umbilical Cord Blood of Jamaican Newborns Int. J. Environ. Res. Public Health 2015, 12(5), 4481-4501.
40. Salud Publica – Lacas y Pinturas – Instructivo resolución 7/09. Disponible en: <http://ecofield.com.ar/blog/salud-publica-lacas-y-pinturas-instructivo-resolucin-709/> [Consultado 19 de noviembre de 2016].

41. Hernández L, Duarte AJ, Marciales C. Evaluación de plomo en el ambiente ocupacional de una industria de baterías. Revista Colombiana de Química, 2001.Volumen 30, No. 1.
42. Martínez Riera N, Feldman G, Granger S, et al. Intoxicación con plomo: evaluación clínica y estudios complementarios en niños. Rev. Cienc Salud.10 Supl 1: [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/article/view/2023> [Consultado 19 de noviembre de 2018].
43. Past AAAS President Jane Lubchenco Receives Stephen H. Schneider Award for Outstanding Climate Science Communication Disponible en: <http://www.aaas.org/>. 2014 AAAS Staff [Consultado 19 de noviembre de 2016].
44. Lumerman P, Robledo J. Análisis de la conflictividad socio ambiental en Argentina, Informe Ambiental Anual 2009 FARN, p 79-105 Disponible en: https://issuu.com/fundacion.farn/docs/2009_informe_ambiental_farn_2009 [Consultado 19 de noviembre de 2018]
45. Ley General del Ambiente N° 25.675. Disponible en. <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet> [Consultado 19 de noviembre de 2016].
46. Taller Afianzando vínculos entre lo científico y lo social. 2013. La Plata. Arg. Disponible en: <https://setacargentina.setac.org/wp-content/uploads/2016/03/CONCLUSIONES-FINALES-TALLER-SETAC-2013.pdf> [Consultado 19 de noviembre de 2016].
47. Altomonte H, Sánchez R. Hacia una nueva gobernanza de los recursos naturales en América Latina y el Caribe. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) Santiago de Chile, 2016. Disponible en: <http://www.cepal.org/es/publicaciones/40157-nueva-gobernanza-recursos-naturales-america-latina-caribe> [Consultado 19 de noviembre de 2016].
48. Sanahuja JA. La Agenda 2030 de desarrollo sostenible: de la cooperación Norte-Sur al imperativo universalista del desarrollo global. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/42607/7/la%20agenda%202030-206-222.pdf>. [Consultado 19 de noviembre de 2016].

49. Sanahuja JA. De los Objetivos del Milenio al desarrollo sostenible: Naciones Unidas y las metas globales post-2015, en M. Mesa (coord.), Focos de tensión, cambio geopolítico y agenda global. 2014. Madrid Anuario CEIPAZ 2014-15, pp. 49-83. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/301624440> [Consultado 19 de noviembre de 2016].

12.2. Plomo

50. OMS. Intoxicación por plomo y salud. 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>

[Consultado 20 de marzo de 2017].

51. Riva MA, Lafranconi A, D'Ors MI, et al. Lead Poisoning: Historical Aspects of a Paradigmatic Occupational and Environmental Disease. Saf Health Work. 2012; 3(1):11- 6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430923/>

[Consultado 20 de marzo de 2017].

52. Serie 8. Vigilancia OMS. Disponible en:

<http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/eco/020751/020751-00.pdf> [Consultado 20 de marzo de 2017].

53. Plomo – Pb. Propiedades químicas del Plomo - Efectos del Plomo sobre la salud. Disponible en :

<https://www.lenntech.es/periodica/elementos/pb.htm#ixzz59rLrvvf> [Consultado 20 de marzo de 2017].

54. Inorganic lead. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 165; Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm>) [Consultado 20 de marzo de 2017].

55. Disposición 285/98. Subsecretaría de Combustibles. COMBUSTIBLES. Disponible en: <http://mepriv.mecon.gov.ar/Normas/285-98.htm> [Consultado 27 de abril de 2017].

56. WHO/SDE/WSH/03.04/09 Lead in drinking water. Disponible: <http://www...h/dwq/chemicals/lead.pdf>. [Consultado 2 de mayo de 2017].

57. Código Alimentario Argentino. Resolución Conjunta 68/2007 y 196/2007, Disponible en:

<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/125000129999/128630/norma.htm>. [Consultado 2 de mayo de 2017].

58. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). ATSDR Toxic Substances Portal. 2009. Public Health Assessment Guidance Manual (2005 Update). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service;

2005. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles>. [Consultado 2 de mayo de 2017].

59. Celis HJ, Morales PJ. Estudio de la contaminación del aire urbano en una ciudad intermedia: El caso de Chillán (Chile) *Atenea*, núm. 495, 2007, pp. 165-182.

60. CDC (Center for Diseases Control and Prevention). Response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call of Primary Prevention. 2012. Disponible en:

http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/cdc_response_lead_exposure_recs.pdf

[Consultado 2 de mayo de 2017].

61. Cobbina S, Duwiejua A, Quansah R, et al. Comparative Assessment of Heavy Metals in Drinking Water Sources in Two Small-Scale Mining Communities in Northern Ghana. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 12(9): 10620–10634.

62. Tood E. Contamination of food in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition* (Second Edition), 2003. 1593-1600. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article> [Consultado 2 de mayo de 2017].

63. Mahaffey KR. Nutritional factors in lead poisoning. *Nut Rev* 1981; 39: 353-65.

64. Ley de Aire Limpio (Clean Air Act). 1990. Disponible en: <https://corg.indiana.edu/es/ley-de-aire-limpio-clean-air-act> [Consultado 2 de mayo de 2017].

65. Mattel Retira del Mercado Varios Accesorios de Juguete para Barbie Debido a Violación de la Norma para Pintura con Plomo. Sep 2007. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2007/09/05/actualidad/1188943201_850215.html

[Consultado 2 de mayo de 2017].

66. Sa Liu S, Hammond K, Rojas-Cheatham A. Concentrations and Potential Health Risks of Metals in Lip Products. 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205518>. [Consultado 2 de mayo de 2017].

67. Ramírez A. Revisiones El cuadro clínico de la intoxicación ocupacional por plomo. *Anales de la Fac Med Lima* 2005; 66(1) Págs. 57-70. ISSN 1025 – 5583.

68. Fontana D, Lascano V M, Solá N, et al. Intoxicación por plomo y su tratamiento farmacológico. *Revista de Salud Pública* (XVII). 2013.1:49-59.

69. Gonzales Balaguer D, Rojas Farías W. Relación entre la exposición crónica ocupacional al plomo y los efectos neuro comportamentales revisión documental. Tesis para optar al grado de Médico Especialista en Salud Ocupacional. 2008. Pontificia Universidad Javeriana Facultad de Enfermería - Facultad de Medicina Especialización en Salud Ocupacional. Bogotá. Disponible en: <http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis> [Consultado 10 de mayo de 2017].
70. Homan CS, Brogan GX, Scott Orava R. Lead Toxicity. Emergency Toxicology. Second edition. Edited by Peter Viccellio. Lippincott-Raven Publishers. Baltimore. EUA.1998. Págs. 363-370.
71. Riera de Martínez Villa N, Bibas Bonet H, Martínez Riera N. Plomo efectos biológicos experimentales y Clínicos. Parte I y II. Rev. de la Facultad de Medicina de Tucumán 1989. 21: 1987.
72. Ferrer A. Intoxicación por metales. Anales 2003; 26 (1).Universidad de Navarra. Disponible en: www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol26/sup1/suple8a.html [Consultado septiembre de 2017].
73. Bach Cedano K, Requena L. Estudio toxicológico de los niveles de concentración de cadmio, manganeso y plomo, en sangre y/u orina en personas expuestas en las Avs. Abancay y Alfonso Ugarte de la ciudad de Lima. Tesis doctoral. Universidad Nacional mayor de San Marcos. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2007. Disponible en: www.unmsm.edu.pe/bitstream/handle [Consultado mayo de 2019].
74. Disalvo L, Aab C, Pereyras S, et al. Blood lead levels in children from the city of La Plata, Argentina. Relationship with iron deficiency and lead exposure risk factors. Archivos Argentinos de Pediatría 2009; 107:300–306.
75. Rosado J, López P, Kordas K, et al. Iron and/or Zinc Supplementation Did Not Reduce Blood Lead Concentrations in Children in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. The Journal of Nutrition. Nutritional Toxicology 2006. 136: 2378–2383.
76. Piola JC. Boletín Sertox. Plomo. [en línea] Rosario: Sertox, Servicio de toxicología del Sanatorio de Niños; 2004. Disponible en: <http://www.sertox> [Consultado mayo de 2018].

- 77.** Hu H, Shih R, Rothenberg S, et al. The Epidemiology of Lead Toxicity in Adults: Measuring Dose and Consideration of Other Methodologic Issues. *Environmental health perspectives* 2007. Vol. 115 (3): Págs.455–62.
- 78.** Balparda JK. Intoxicación por plomo: una revisión con énfasis en la población pediátrica. *Revista CES Medicina* 2008; 22: 43–58.
- 79.** Silbergeld EK. Lead in bone: Implications for toxicology during pregnancy and lactation. *Environ Health Perspect* 1991; 91:63-70.
- 80.** Jiménez C, Romieu E, Palazuelos I, et al. Factores de exposición ambiental y plomo en sangre en niños de la ciudad de México. *Sal. Púb. Méx.*, 1993 35:599-606.
- 81.** Lead Exposure and Kidney Function. 2017 National Kidney Foundation, Inc. Disponible en: <https://www.kidney.org/atoz/content/lead-exposure-and-kidney-function> [Consultado septiembre de 2017].
- 82.** Fadrowski J, Navas-Acien, Tellez-Plaza M, et al. Blood Lead Level and Kidney Function in US Adolescents. *Arch Intern Med.* 2010 11; 170(1): 75–82.
- 83.** Rojas M, Espinosa C, Seijas D. Asociación entre plomo en sangre y parámetros Socio demográfico en población infantil. Valencia. Venezuela. *Ver Saúde Pública.* 2003; 37 (4): 503-509.
- 84.** Seijas D, Squillante G. Plomo en sangre, estado nutricional y estratificación socioeconómica, en niños de una comunidad de Valencia. *Anales Venezolanos de Nutrición* 2008; Vol 21 (1): 14-19.
- 85.** Seijas D, Rojas M, Espinosa C. Asociación entre el sector de procedencia, estrato socioeconómico y concentraciones de plomo en sangre en adultos y niños. CITUC período 1998-2000. Procedente del IV Congreso de Investigación y I Congreso de Postgrado de la Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela. *Rev. Soc. Per. Med. Inter.* 2005. 18(1).
- 86.** Perspectivas del medio ambiente en México GEO México 2004. Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. Disponible en: https://Perspectivas_del_medio_ambiente_en_Mexico_GEO_Mexico_2004_ [Consultado abril de 2017]

87. Azcona MI, Rothenberg SJ, Schnaas L, et al. Niveles de plomo en sangre en niños de 8 a 10 años y su relación con la alteración en el sistema visomotor y del equilibrio. Rev. Sal. Públ. de Méx. 2000; 42 (4):279-87.
88. Hernandez-Avila M1, Peterson KE, Gonzalez-Cossio T, et al. Effect of maternal bone lead on length and head circumference of newborns and 1-month-old infants. Arch Environ Health. 2002; 57(5):482-8.
89. García Fernández JC, Malamud M, Zanardi J, et al. Plombemia. Estudio comparativo de dos métodos y determinación de valores actuales en nuestro medio para personas expuestas y no expuestas. Bol Acad Nac Med Argent 1984; supl: 55-84.
90. López C, Piñeiro A, Pongelli V, et al. Valores referenciales de plumbemia en el área de Buenos Aires.: Población adulta sana no expuesta laboralmente. Acta bioquím. clín. latinoam. 2005, vol.39, n.4.
91. Conti M, Bozzini C, et al. Lead Bone Toxicity in Growing Rats Exposed to Chronic Intermittent Hypoxia. Bull Environ Contam Toxicol .2012. 89:693–698.
92. Feldman G, Soria N, Fajre L, Miranda E, Martínez Riera N. Acción sobre hueso de un dador de grupos sulfhidrilos más rosuvastatina en un modelo experimental de ratas expuestas a plomo. Insuf Card 2016; 11 (1): 16-22.
93. Valdivia Infantas M. Intoxicación por plomo. 2005. Rev. Soc. Per. Med. Inter. 18(1).
94. Organización Panamericana de la Salud. Una herramienta básica contra la violencia. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Washington DC: Publicación Científica No. 588. 2003.p.374
95. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). Estudio de caso en medicina ambiental (CSEM). La toxicidad del plomo. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/es/> [Consultado agosto 2017].
96. Alerta y Respuesta Mundiales (GAR): Nigeria: intoxicación masiva por plomo debido a actividades mineras en el estado de Zamfara. Disponible: http://www.who.int/csr/don/2010_07_07/es/ [Consultado marzo de 2018].
97. Martínez SA, Cancela LM, Virgolini MB. El estrés oxidativo como mecanismo de acción del plomo. Implicancias terapéuticas. Acta Toxicológica Argentina.2011. 19(2): 61-79.

98. Rodríguez Rey A, Cuellar L, Maldonado Cantillo G, et al. Efectos nocivos del plomo para la salud del hombre. *Rev cubana Invest Bioméd.* 2016. vol.35 no.3
99. Gomaa, Hu H, Bellinger D, et al. Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatrics.* 2002, Vol 110 / Issue 1:110-8.
100. Leal-Escalante C, Baltazar-Reyes M, Lino-González M, et al. Concentraciones de plomo en sangre y reprobación de escolares en la ciudad de México *Gac. Méd. Méx.* 2007; 143 (5):377-81.
101. Bellinger DC. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Current Opinion in Pediatrics* 2008; 20: 172-177.
102. Coria C, Cabello A, Tassara E, et al. Efectos clínicos a largo plazo en niños intoxicados con plomo en una región del sur de Chile. *Rev. méd. Chile.* 2009, vol.137, n.8, pp.1037-1044. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000800006>. [Consultado marzo de 2018].
103. Lin JL, Tan DT, Hsu KHs. Environmental lead exposure and progressive renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2001; 161:264-271. 17.
104. Sanín LH, González-Cossío T, Romieu I (1998). Acumulación de plomo en hueso y sus efectos en la salud. *Salud Pública Mex*40: 359-368.
105. Krantz A, Dorevitch S. Metal exposure and common chronic diseases: A guide for the clinician. *Dis Mon* 2004; 50:215- 262.
106. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. Intellectual Impairment in Children with Blood Lead Concentrations below 10 µg per Deciliter. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 1517-1526.
107. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, et al. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 2000; 115: 521-529.
108. Lanphear BP, Hornung R, Khoury J, et al. Low-Level Environmental Lead Exposure and Children's Intellectual Function: An International Pooled Analysis. *Environ Health Perspect* 2005; 113.
109. Téllez-Rojo MM, Bellinger DC, Arroyo-Quiroz C, et al. Longitudinal Associations between Blood Lead Concentrations Lower than 10 µg/dL and Neurobehavioral

Development in Environmentally Exposed Children in Mexico City. *Pediatrics* 2006; 118: e323-e330.

110. Flores-Ramírez M, Rico-Escobar E, Núñez-Monreal J, et al. Exposición infantil al plomo en sitios contaminados. *Salud pública Méx. Cuernavaca*. 2012. vol.54 no.4

111. Martínez Riera N, Soria N, Feldman G, Riera. N. Niveles de Plombemia y otros marcadores, en niños expuestos a una fundición de plomo en Lastenia, Tucumán, Argentina. *Retel Rev. De Toxicología*. 2007. n°11 Disponible en: <http://www.sertox.com.ar> [Consultado marzo de 2018].

112. Nevin R. Understanding international crime trends: the legacy of preschool lead exposure. *Environ Res*. 2007; 104:315-36.

113. Valdivia Infantas, M. Lead Poisoning. *Rev. Soc. Per. Med. Inter*. 2005.18(1)

114. Agency of Toxic Substances and Disease Registry. Case studies in environmental medicine. Lead toxicity. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. Atlanta, GA: The Agency; 2007.

115. Alcaraz-Contreras Y. et al. Hepatotoxicidad por exposición a plomo y su protección con tiamina y ácido ascórbico. *Rev. Mex. Cienc. farm [online]*. 2012, vol.43, n.1, pp.72-78. ISSN 1870-0195.

116. Mudipalli A. Lead hepatotoxicity & potential health effects. *Indian J Med Res*. 2007; 126(6):518-527.

117. Sabath E, Robles-Osorio L. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. *Nefrología* 2012; 32(3):279-86.

118. Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int* 2006; 70:2074-84.

119. Owda AK, Alam MG, Shah SV. Environmental lead exposure and chronic renal disease. *N Engl J Med*. 2003; 348:1810-2. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(10):618-9.

120. Poma, PA. Intoxicación por plomo en humanos. *An. Fac. med.*2008, vol.69, n.2, pp.120-126

121. Martínez Riera N, Sant Yacumo R, Riera de Martínez Villa N. Efectos de la Exposición a bajas concentraciones de plomo en ratones sobre diferentes parámetros bioquímicos. *Rev Toxicol* 2001; 18: 82-86

- 122.** Sant Yacumo RA, Martínez Riera N, Riera de Martínez Villa N. Perfil lipídico y otros factores de riesgo aterogénicos en ratones expuestos a bajas concentraciones de Plomo. *Acta Bioquímica Latinoamericana* 2003.Nº 37 (4): 395-400.
- 123.** Burger M, Pose D. Plomo salud y ambiente. Experiencia en Uruguay. Universidad de la República Montevideo. Uruguay, OPS/OMS. 2010. Disponible en: http://new.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31&Itemid [Consultado marzo de 2018].
- 124.** Shannon M1, Graef J, Lovejoy FH. Efficacy and toxicity of D-penicillamine in low-level lead poisoning. *J Pediatr.* 1988 May; 112(5):799-804.
- 125.** Castro-Bedriñana J, Chirinos-Peinado D, Ríos-Ríos E. Niveles de plomo en gestantes y neonatos en la ciudad de La Oroya, Perú. *Rev. Peruana de Med Experimental y Salud Pública.* 2013; 30(3): 393-8.
- 126.** Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Environmental Health/Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Disponible en <https://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/leadandpregnancy2010.pdf> (Consultada mayo 2019)
- 127.** Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med.* 2002; 59:234-42.
- 128.** Telisman S, Colak B, Pizent A, et al. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environ Res.* 2007; 105:256-66.
- 129.** Ornelas-Hicks M, Sanín-Aguirre LH, Díaz-Barriga F, et al. Evaluación de riesgo de intoxicación por plomo en la zona urbana aledaña a una fundidora en Chihuahua, México. *Tecno ciencia* 2006; 1: 26-35.
- 130.** Artesanías Mexicanas. Alfareros en riesgo de intoxicación por plomo: Notimex 2011. Disponible en <http://www.artesaniasmexicanas.com/noticias/alfareros-en-riesgo-deintoxicación-por-plomo.htm>. [Consultado marzo de 2018].
- 131.** Hernández-Serrato MI, Mendoza-Alvarado LR, Rojas-Martínez R, et al. Factors associated with lead exposure in Oaxaca, México. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003;13: 341-347

132. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). 2010. La toxicidad del plomo. Estudios de Caso en Medicina Ambiental (CSEM). Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/es/csem/plomo/docs/plomo.pdf> [Consultado marzo de 2018].

133. Begoña Zubero Oleagoitia M, Aurrekoetxea Agirre, J, Ibarluzea Maurologoitia, et al. Metales pesados (Pb, Cd, Cr y Hg) en población general adulta próxima a una planta de tratamiento de residuos urbanos de Bizkaia. 2008. Rev Esp Salud Pública, Vol. 82, N° 5. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17082504> [Consultado marzo de 2018].

12.3. Síndrome Metabólico

134. Fernández-Travieso JC. Síndrome Metabólico y Riesgo Cardiovascular. Revista CENIC Ciencias Biológicas 2016; 47 (2): 106-19.

135. Philip Poole-Wilson. La Federación Mundial del Corazón prevé que en 50 años habrá 350 millones de personas con riesgo cardiovascular elevado 1005. Disponible en: <https://www.world-heart-federation.org> [Consultado 28 de marzo, 2018].

136. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 1113-32.

137. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2002; 287:356-9.

138. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, et al. NECP Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes. 2003; 52:1210-4.

139. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition. Circulation. 2004; 109(1):42-6.

140. Enzi G, Busetto L, Inelmen EM, et al. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity. In: Joannes Baptista. Morgagni's 'De sedibus et causis morborum per anatomen indagata'. Int J Obes Relat Metab Disord. 2003; 27: 534-5.

- 141.** Gimeno JA, Lou JM, Molinero E, et al. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev. Esp. Cardiol.* 2004; 57:507-13.
- 142.** Kylin E. Studien. Hypertonie- Hyperglykamie- Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt für innere Medizin* 1923; 44:105-27
- 143.** Reaven G, Calciano A, Cody R, et al. Carbohydrate intolerant and hyperlipemia in patients with myocardial infarction without known diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1963; 23: 1013-23.
- 144.** Reaven, GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37: 1595-607.
- 145.** Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. 2008 (Enero - Marzo). *Am J Med.* 1974; 57:551-60.
- 146.** Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998; 15: 539-53.
- 147.** Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143-421.
- 148.** Zimmet Paul, George K, Alberti MM, et al. Ríos. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultado. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58:1371-6. Vol. 58 Núm.12.
- 149.** World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf
[Consultado 12 de febrero de 2018].
- 150.** ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. 2002. Disponible en:
<https://catalog.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/publicationfiles/01-3305.pdf>
[Consultado 12 de Febrero de 2018]

- 151.** Luquez H, De Loredó L, Madoery R, et al. Síndrome Metabólico: prevalencia en dos comunidades de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP III y OMS. Ref Fed Arg Cardiol 2005; 34:80-95.
- 152.** Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. 2006. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf. [Consultado 12 de febrero de 2018].
- 153.** International Diabetes Federation. Rationale for new IDF worldwide definition of metabolic Syndrome. 2005. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_rationale.pdf. [Consultado 12 de febrero de 2018].
- 154.** Acuerdo sobre los criterios diagnósticos del síndrome metabólico. Criterios diagnósticos. 2010. Disponible en: <http://www.intramed.net> [Consultado 12 de febrero de 2018].
- 155.** Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. Rev. Chil. Infectol. Santiago abr. 2012. vol.29 no.2.
- 156.** López de Ullibarri Galparsoro I, Píta Fernández S, Curvas ROC. Cad Aten Primaria 1998; 5 (4): 229-235.
- 157.** Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. 2010. Disponible en : http://www.aladlatinoamerica.org/DOCConsenso/SX.METABOLICOEN_AULTOS.pdf. [Consultado 12 de febrero de 2018].
- 158.** Rosas Guzmán J, González Chávez A, Aschner P, et al. Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Consensos ALAD. 2010. Vol. XVIII. Nº 1.
- 159.** Alberti G, Zimmet P, Shaw J, et al. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Disponible en: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf [Consultado 12 de Febrero de 2018].

- 160.** Reaven G. Metabolic Syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286.
- 161.** De Fronzo R, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible of NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and cardiovascular disease. *Diabetes care* 1991; 14: 173-194.
- 162.** Wasserman A, Grosso C. Síndrome Metabólico de riesgo vascular e hipertensión arterial. *MEDICINA*. 1996. Vol 56. N° 2.
- 163.** Savage D, Petersen K, Shulman G. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* .2007. 87(2), 507-520.
- 164.** Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004. 33(2):283-303.
- 165.** Coelho M, Oliveira T, Fernandez R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*, 2013. 9(2), 191-200
- 166.** Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 2011. 121:2118-2125.
- 167.** Osorio Paz I, Salceda Sacanelles R. Control hormonal de la homeostásis energética: de la célula al cerebro. *REB* 2012. 31(2): 41-48,
- 168.** Corbatón Anchuelo A, Cuervo Pinto R, Serrano Ríos M. La diabetes mellitus tipo 2 como enfermedad cardiovascular *Rev. Española Cardiol Supl*. 2007; 7(A):9-22 - Vol. 7 Núm. Supl. A.
- 169.** Arias-Díaz J, Balibrea J. Modelos animales de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. *Nutr. Hosp*. 2007. vol.22 no.2.
- 170.** OMS/Factores de riesgo. 2002. Disponible en: http://www.who.int/topics/risk_factors/es/ [Consultado 16 de marzo de 2018].
- 171.** Lobos Bejaranoa JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011; 43(12):668---677.
- 172.** Guijarro C, Brotons C, Camarelles F, et al. Primera Conferencia de Prevención y Promoción de la Salud en la Práctica Clínica en España: Prevención cardiovascular. *Aten Primaria*. 2008; 40:473-4.

- 173.** Luciardi H L. Nuevas fronteras en la valoración del riesgo cardiometabólico. Rev. Fed Arg Cardiol 2007; 36(2): 61-64.
- 174.** Serrano Aisa PJ, Casanovas Lenguas JA, Ferreira Monteros IJ. Impacto de las distintas estrategias de prevención cardiovascular. Cardiovascular Risk Factors 2000,9:250-258.
- 175.** Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. Enfermedad Cardiovascular en la mujer Porque ahora. Rev Española de Cardiología 2006, 59(3):250-263.
- 176.** Brochier ML, Arwidson P. Coronary heart risk factors in women. Eur heart J 1998 Suppl A: A45-A52.
- 177.** Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. Arch Intern Med 2004; 164:1066-1076.
- 178.** Sociedad Española de Cardiología (SEC). La raza condiciona el riesgo cardiovascular. 2012. Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/> [Consultado 16 de marzo de 2018].
- 179.** Kaul P, McAlister FA, Ezekowitz JA, et al. Ethnic differences in 1-year mortality among patients hospitalised with heart failure. Heart. 2011. 97(13):1048-53.
- 180.** Ramos Molina MA. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular asociados a marcadores genéticos en población andaluza. (Tesis doctoral inédita). Universidad de Sevilla, Sevilla. 2016. Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/handle/11441/42437> [Consultado 16 de marzo de 2018].
- 181.** Joint British Societies guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. British cardiac society, British Hypertension Society, Diabetes UK, Heart UK, primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association Heart 2005,91 Supl V: v1.v52.
- 182.** Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consenso y Normas. Rev. Arg. De Cardiología. 2016. Vol. 84. Supl. 2.
- 183.** Estudio INTER-HEART: Nueve factores de riesgo modificables predicen el 90% de los infartos agudos de miocardio.2008- Disponible en : <https://www.cardioatrio.com/index.php/flushes/2532-estudio-inter-heart-nueve->

[factores-de-riesgo-modificables-predicen-el-90-de-los-infartos-agudos-de-miocardio](#)

[Consultado 16 de Marzo de 2018].

- 184.** Birjmohum RS, Hutten BA, Kastelein JP, et al Efficacy and safety of high –density cholesterol increasing compounds. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2005;45,185-197.
- 185.** Assmann G, Schulte H, Cullen P, et al. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37(12):925-32.
- 186.** Laris MR, Arteaga A, Cuevas A, et al. El colesterol HDL: ¿un nuevo objetivo terapéutico en el manejo de las dislipidemias y la aterosclerosis? *Rev. méd. Chile.* 2005, Vol.133, n.7. pp.823-832.
- 187.** Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease Prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 2001. 104(10):1108-13.
- 188.** Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ. Usefulness of the triglyceride-highdensity lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham offspring cohort). *Am J Cardiol* 2008; 101:497–501
- 189.** Lawler P, Akintunde P, Glynn P, et al. Residual risk and on-statin reductions in triglycerides, remnant cholesterol, and vldl lipoproteins: an analysis from the jupiter trial. *Journal of the American College of Cardiology.* Volume 67, Issue 13 Supplements. 2016. DOI: 10.1016/S0735-1097(16)31854-X.
- 190.** Comité Español interdisciplinario para la prevención cardiovascular. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev. Esp. Salud Pública;* 2004. 78(04): 435-438.
- 191.** Marin M, Fábregues G, Rodríguez P, et al. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, Tratamiento y Control de la Hipertensión Arterial. Estudio RENATA. *Rev. Argent Cardiol* 2012; 80:121-9.
- 192.** Mancia G, Backer G, Dominizack A, et al. Guidelines for the management of arterial Hhypertension. *Hypertens* 2007; 25:1105-87.

- 193.** Sanchez RA, Ayala M, Baglivo H, et al. Latin American Guidelines on Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:905-22. 7.
- 194.** Gil Extremera B, Maldonado Martin A, Soto Mass J.A, et al. Pautas terapéuticas de hipertensión en el siglo XXI. *Rev Clin Esp* 2002; 202(Extr 2)46-52.
- 195.** Consenso de Hipertensión Arterial. Consejo Argentino de Hipertensión Arterial “Dr. Eduardo Braun Menéndez” Sociedad Argentina de Cardiología VOL 81. Suplemento 2. 2013. Disponible en:
<https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/Consenso-deHipertension-Arterial.pdf> [Consultado 16 de marzo de 2018].
- 196.** WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO; 1999. p. 31-33. WHO/NCD/NCS 99.2.
- 197.** Health Information Diabetes. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/que-es>. [Consultado 16 de marzo de 2018].
- 198.** USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. United States Renal Data System. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2014:188–210.
- 199.** Informe Mundial sobre la Diabetes. 2016. Disponible en:
<http://www.who.int/diabetes/global-report/es/> [Consultado 16 de marzo de 2018].
- 200.** Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *Am J Med Genet.* 2007; 143:3016-34.
- 201.** Roche AF, Sievogel RM, Chumlea WC, et al. Grading body fatness from limited anthropometric data. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34:2831-8.
- 202.** Flegal KM, Ogden CL, Wei R, et al. Prevalence of overweight in US children: comparison of US growth charts from the Centers for Disease Control and Prevention with other reference values for body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73:1086-93.
- 203.** American Heart Association: Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level. *Circulation* 2003; 107: 645.
- 204.** NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel. 1998. Clinical Guidelines on

Identification. Evaluation and treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute.

205. Alegría Ezquerro E, Castellano Vázquez J, Alegría Barrero A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev. Esp Cardiol.* 2008; 61(7):752-64.

206. Müezziner A, Mons U, Gellert C, et al. Smoking and All-cause Mortality in Older Adults: Results from the CHANCES Consortium. *Am J Prev. Med.* 2015; 49(5):e53.

207. Filion KB, Luepker RV. Cigarette smoking and cardiovascular disease: lessons from Framingham. *Glob Heart.* 2013; 8(1):35-41.

208. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, et al. Cardiovascular risk factors in Spanish population: metaanalysis of cross-sectional studies. *Med Clin (Barc).* 2005; 124(16):606-12.

209. Wellburn S, Ryan CG, Azevedo LB, et al. Displacing Sedentary Time: Association with Cardiovascular Disease Prevalence. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 48(4):641-7

210. Mora S, Cook N, Buring JE, et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation.* 2007; 116:2110-8.

211. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015; 25 Supl 3:1-72.

212. González CA, Amancio ChO, Islas AS, et al. Factores de riesgo cardiovascular asociados a obesidad abdominal en adultos aparentemente sanos. *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46:273-279.

213. Alegría E, Cordero A, Grima A, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev. Esp. Cardiol.* 2005; 58:797-806

214. Simental - Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6:299-304.

215. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, et al. Markers of triglyceride-rich lipoprotein remnant metabolism in visceral obesity. *Clin Chem* 2002; 48:278–283.

216. Manzur F, Alvear C, Alayón A. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol* 2010; 17: 207-213.

- 217.** Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17 (1): 4-12.
- 218.** Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115 (5): 911-919.
- 219.** Carvajal C. Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. Revisión Bibliográfica. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2015. Vol. 32 (2) Edición Virtual. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v32n2/art15v32n2.pdf> [Consultado 26 de marzo de 2018].
- 220.** Skurk C, Alberti-Huber CH. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (3): 1023-1033.
- 221.** Young S, Zechner R. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis. *Genes & Development*, 2013. 27, 459-484.
- 222.** Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS induced NF-kappaB activation and IL-6 production and increases PPARgamma2 expression in adipocytes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288 (5): R1220-R1225.
- 223.** Nakamura K, Fuster J, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*, 2014. 63(4), 250-259.
- 224.** Li Y, Ding, L, Hassan W, et al. Adipokines and hepatic insulin resistance. *Journal of diabetes Research*, 2013. 1-8.
- 225.** Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic Syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-54.
- 226.** Brooks G, Blaha M, Blumenthal PCR. Relación entre la proteína C-reactiva y la adiposidad abdominal *American Journal of Cardiology* 56-61, 0. 2011. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=69420> [Consultado 26 de marzo de 2018].
- 227.** Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
- 228.** Vega Abascal J, Guimarães Mosqueda M, et al. Proteína C reactiva de alta sensibilidad y riesgo de enfermedad cardiovascular. *CCM*. 2015.Vol.19 (2).

- 229.** Melander O, Newton Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for the prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009; 302(1): 49–57. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/184180> [Consultado 26 de marzo de 2018].
- 230.** Dhingra R, Philimon, G, Byung Ho N, et al. C – reactive protein, inflammatory conditions and cardiovascular disease risk. *Am J Med*. 2007; 120(12): 1054–62. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2215387/> [Consultado 26 de Marzo de 2018].
- 231.** The Nurses’ Health Study and Nurses’ Health Study II are among the largest investigations into the risk factors for major chronic diseases in women 1976-2012. Disponible en: <http://www.nurseshealthstudy.org/> [Consultado 26 de marzo de 2018].
- 232.** The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).2018. Disponible en: <https://www.mesa-nhlbi.org/> [Consultado 26 de marzo de 2018].
- 233.** Martin SS, Metkus TS, Horne A, et al. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the meantime, some challenges and recommendations. *Am J Cardiol*. 2012. 110(2):307-13.
- 234.** CDC (Centers for Disease Control and Prevention). The burden of chronic diseases and their risk factors—national and state perspectives. 2004. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11317> [Consultado 26 de marzo de 2018].
- 235.** Üstün P, Corvalán C. Hacia una estimación de la carga de morbilidad atribuible al medio ambiente. *Ambientes saludables y prevención de enfermedades*. Organización Mundial de la Salud, 2006. Disponible en: http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/previsexecsumsp.pdf [Consultado 26 de marzo de 2018].
- 236.** Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004, 109(1):71-77.
- 237.** Salud y Medio Ambiente. Ministerio de Sanidad y Consumo. España. [En línea].2007. Disponible en:

<http://www.msc.es/ciudadanos/saludAmbLaboral/medioAmbiente/home.htm>

[Consultado 26 de Marzo de 2018].

238. Gustavsson P, Plato N, Hallqvist J, et al. A population-based case-referent study of myocardial infarction and occupational exposure to motor exhaust, other combustion products, organic solvents, lead, and dynamite. Stockholm Heart Epidemiology Program (SHEEP) Study Group. *Epidemiology*. 2001, 12(2):222-228.

12.4. Material y Método

239. Rosenkranz A. Curso sobre animales de laboratorio. Módulo I a IV. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Farmacia y Bioquímica, y Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires, 2003.

240. Mrad de Osorio A, Rosenkranz A. Guía para el uso de animales de laboratorio. Parte I. Dpto. de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, 1990.

241. World Health Organization (WHO) and International Council for Laboratory Animal Sciences (ICLAS). Guidelines for breeding and care of laboratory animals. WHO: Document- WHO/Zoon. /93. 169 Ginebra, 1993.

242. Skoog D, Holler FJ, Crouch SR. Principios de análisis instrumental, 6ta Edición. Cengage Learning. Mexico 2008.

243. Burch H Siegel A. Improved method for measurement of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in human erythrocytes. *Rev. Clin. Chem.* 1971; 17:1038-41.

244. Wiener Lab. Vademécum. Disponible en:

<http://www.wienerlab.com.ar/wienerw/vademecum.vsp> [Consultado el 22 de noviembre de 2016].

245. Vademecum Biosystem. Disponible en:

<https://www.biosystems.es/products/CLINICAL%20DIAGNOSTICS> [Consultado 26 de marzo de 2016].

12.5. Discusión y Conclusión

- 246.** Newby D, Mannucci G, Dile, A. Expert position paper on earth pollution and a cardiovascular disease. *Eur Heart Journal*. 2015.458:83-93
- 247.** Lopez AD, Mathers C, Ezzati M, et al. Global and Regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data.
- 248.** *The Lancet*. 2006. Vol: 367, no. 9524. Pag: 1747–1757. Filadelfia. EUA.
- 249.** Global Burden of Disease Study 2017. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare. Seattle, WA: IHME, University of Washington; 2017. Disponible en : <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017> [Consultado 3 de Junio de 2019].
- 250.** Callaghan-Gordo C, Flores JA, Lizárraga P, et al. Oil extraction in the Amazon basin and exposure to metals in indigenous populations. *Environmental Research*, 2018, Vol. 162, P 226-230.
- 251.** Ventimiglia FD. Alteraciones bioquímicas, hematológicas y de distribución y acumulación de plomo en un modelo animal y en humanos. Tesis de Doctorado. Universidad de La Plata en el área de Ciencias Biológicas. 2013. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/59155/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf [Consultado mayo 2018].
- 252.** Planchart A, Green A, Hoyo, C et al. Heavy Metal Exposure and Metabolic Syndrome: Evidence from Human and Model System Studies. *Curr Environ Health Rep*. 2018 Mar; 5 (1): 110-124.
- 253.** Martínez Riera N, Feldman G, Granger S, Chain S, Soria N. Intoxicación con plomo: evaluación clínica y estudios complementarios en niños. *Rev. Cienc. Salud* 2012; 10 (Especial): 9-15.
- 254.** Menke AM, Muntner P, Batuman V, et al. Blood Lead Below 0.48 $\mu\text{mol/L}$ (10 $\mu\text{g/dL}$) and Mortality Among US Adults. *Circulation*. 2006; 114:1388-1394.
- 255.** Kopp J, Barron J, Tow JP. Cardiovascular Actions of Lead and Relationship to Hypertension: A Review. *Environmental Health Perspectives*. 1988.Vol. 78, pp. 91-99,
- 256.** Marques Vidas M. Bases fisiopatológicas de la hipertensión arterial inducida por plomo. Tesis doctoral UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID. Facultad de Medicina.2001. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/4489/1/T25063.pdf> [Consultado 7 de Abril, 2018]

- 257.** Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101:329-35.
- 258.** Folkow B. Structural factor in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16:89-101.
- 259.** Lever AF, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 1992; 10:101-20.
- 260.** Renna N, Vázquez M, González S, et al. Expresión vascular de factores de transcripción proinflamatorios en un modelo de síndrome metabólico. *Rev. Argent Cardiol* 2007; 75:36-41.
- 261.** Hu G, Sarti C, Jousilahti P, et al. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke* 2005; 36:2538-43.
- 262.** Martinenghi N, Martínez Riera N. Hallazgos electrocardiográficos y plomo. Trabajo final para acceder al título de grado de Médico Generalista. 2005
- 263.** Dursun N, Arifoglu C, Süer C, et al. Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels. *Biol Trace Elem Res.* 2005. 104 (2), 141-9.
- 264.** Missoun F, Slimani M, Aoues A. Toxic effect of lead on kidney function in rat Wistar. *African Journal of Biochemistry Research* 2010. Vol. 4(2), pp. 21-27
Disponibile en: <http://www.academicjournals.org/AJBR>, [Consultado mayo 2018].
- 265.** Brand J, Kleinke J. Intracellular zinc movement and its effects on the Carbohydrate metabolism of isolated rat hepatocytes. *J. Biol Chem.* 1996; 271(4). 1941-1949.
- 266.** Canesi L, Ciacci C, Piccoli G, et al. In vitro and in vivo effects of heavy metal on mussel digestive gland hexokinase activity: the role of glutathione. *Comp. Biochem Physiol. C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1988. 120 (2):261-268.
- 267.** Di Nicolantonio J, Bhutani J, Crofts C, et al. ¿Cuál es el valor de la insulinemia para el diagnóstico de prediabetes y diabetes? *Open Heart.* 2017 4(2):1-4.
- 268.** DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979, 237: E214-E223

- 269.** Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, et al. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol.* 1979, 236: E667-E677?
- 270.** Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000,85:2402-2410.
- 271.** Chen H, Sullivan G, Quon MJ. Assessing the predictive accuracy of QUICKI as a surrogate index for insulin sensitivity using a calibration model. *Diabetes.* 2005; 54:1914-1925.
- 272.** Kawada T. Preliminary report: homeostasis model assessment of insulin resistance, an indicator of insulin resistance, is strongly related to serum insulin: practical data presentation and the mathematical basis. *Metabolism.* 2010; 59:1044-1046.
- 273.** Di Bonito P, Moio N, Scilla C, et al. Usefulness of the High Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio to Identify Cardiometabolic Risk Factors and Preclinical Signs of Organ Damage in Outpatient Children. *Diabetes Care* 1012, 35:158–162.
- 274.** Costa Gil E, Chaila de Simesen de Bielke MZ, Bazán de Casella C. El índice triglicéridos/c-HD es un marcador de resistencia a la insulina en niños y adolescentes.
- 275.** Pérez Torre M, Cuartas S. Diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, utilidad del índice triglicéridos/HDL colesterol en Pediatría. *Revista Cubana de Pediatría.* 2016; 88(3):335-347.
- 276.** Gotthelf SJ. Indicador TG/HDL en adolescentes escolarizados de la provincia de Salta, Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2014; 43(1):18-24.
- 277.** Soutelo J, Graffigna M, Honfi M, et al. Índice triglicéridos/HDL-colesterol: en una población de adolescentes sin factores de riesgo cardiovascular. *ALAN.* 2012; 62(2):167-71.
- 278.** Ayala I, Cámara P, Fernández-Pardo J, et al. Modelos animales experimentales de enfermedad de hígado graso y síndrome metabólico. *AN. VET. MURCIA.* 2008. 24: 5-16.
- 279.** Sant Yacumo R.A, Martínez Riera N, Riera de Martínez Villa N. Perfil lipídico y otros factores de riesgo aterogénicos en ratones expuestos a bajas concentraciones de Plomo. *Acta Bioquímica Latino Americana* nº 37 2003 (4): 395-400.

- 280.** Martínez Riera N, Sant Yacumo R, Riera de Martínez Villa N. Efectos de la Exposición a bajas concentraciones de plomo en ratones sobre diferentes parámetros bioquímicos. *Rev Toxicol*; 2001. 18: 82-86.
- 281.** Hami J, Dashti G, Nemat-Bakhsh M, et al. The Relationship between High Dose Lead Exposure and Serum Lipids and Lipoprotein Levels. *Shiraz E Medical Journal*. 2006. Vol. 7, No. 2.
- 282.** Britom V, Alcaraz A, Augustovski F, et al. Proteína C ultrasensible como factor independiente de riesgo en población con y sin antecedentes cardiovasculares. *Arch Cardiol Mex*. 2015; 85(2):124-135.
- 283.** Caixeta A, Stone GW, Mehran R, et al. Predictive value of C-reactive protein on 30-day and 1-year mortality in acute coronary syndromes: An analysis from the ACUTY trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31:154---64. 32.
- 284.** León de la Fuente R, Naesgaard PA, Nilsen ST, et al. B-type natriuretic peptide and high sensitive C-reactive protein predict 2-year all-cause mortality in chest pain patients: A prospective observational study from Salta Argentina. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11:57.
- 285.** Straczek P, Ducimetiere P, Barberger-Gateau. Higher level of systemic C-reactive protein is independently predictive of coronary heart disease in older community-dwelling adults: The three-city study *J Am Geriatr Soc*, 58. 2010. pp. 129-135 h
- 286.** Gómez-Fernández P, Eady Alonso M, Ruiz A, Conde Lozano R, et al. "Marcadores biológicos de inflamación vascular y aterosclerosis subclínica en el síndrome metabólico" *Medicina Clínica*. 2004. Vol. 123, I. 10, Pág. 361-363.
- 287.** Labraña AM, Durán E, Martínez MA, et al. Menor peso corporal, de índice de masa corporal y de perímetro de cintura se asocian a una disminución en factores de riesgo cardiovascular en población chilena. *Rev. Med. Chile* 2017; 145: 585-594.
- 288.** Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), NHANES III Examination data file documentation. 1988-94. Disponible en: http://ftp.cdc.gov/pub/health_statistics/nchs/nhanes/ [Consultado abril 2018].

- 289.** Tong J.K, Udupa D.A, Torigian Optimization of abdominal fat quantification on CT imaging through use of standardized anatomic space: a novel approach *Med Phys.*, 41. 2014, p. 063501.
- 290.** Manios S, Kanellakis G, Moschonis I, et al. Estimation of abdominal fat mass: validity of abdominal bioelectrical impedance analysis and a new model based on anthropometry compared with dual-energy x-ray absorptiometry *Menopause.* 20. 2013, pp. 1280-1283.
- 291.** Ribeiro - Filho F, Faria NA, Azjen, S, et al. Methods of estimation of visceral Fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res.*, 11. 2003, pp. 1488-1494.
- 292.** Fernández-Giust AJ, Amemiya-Hoshi I, Acosta-Evangelista ZL, et al. Proteína C reactiva y su relación con la adiposidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovascular en escolares. *Acta Méd. Peruana.* 2015. Vol.32 No.4.
- 293.** Azambuja Lopes SP, Trussardi, AP, Portal Vera L. Circunferencia abdominal como predictor de evolución en 30 días en el síndrome coronario agudo. *Arq Bras Cardiol.*, 96. 2011. pp. 399-404.
- 294.** López De La Torre M, Bellido Guerrero D, Vidal Cortada J, et al. Distribution of waist circumference and waist-to-height ratio by categories of body mass index in patients attended in endocrinology and nutrition units *Endocrinol Nutr.*, 57. 2010, pp. 479-485.
- 295.** Tosta de Almeida R, Guimarães de Almeida M, Araújo T. Obesidad abdominal y riesgo cardiovascular: desempeño de indicadores antropométricos en mujeres. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009. vol.92 no.5. Pp.375-380.
- 296.** Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Revista Española de Cardiología* 2006;6(A):21-30.
- 297.** Lanphear B, Rauch S, Auinger MS, et al. Low-level lead exposure and mortality in US adults: a population-based cohort study. *The Lancet. Public Health.* 2018. Volume 3, No. 4, e177–e184.
- 298.** Lanphear, BP. Low-level toxicity of chemicals: no acceptable levels. *PoS Biol.* 2017; 15: e2003066.
- 299.** Heart National, Lund, Blood Institute, National Institutes of Health Clinical

Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. 1998. En línea: URL Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/> [Consultado julio 2018].

300. Landrigan P, Fuller R, Acosta N, et al. The Lancet Commission on pollution and health. 2018. Volume 391, No. 10119, p462–512, 3.

301. Rosenthal FS, Lanphear BP, Gottesfeld P, et al. Commentary: ISEE call for action for Global control of lead exposure to eliminate lead poisoning. *Epidemiology*. 2015; 26: 774–777.