



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“Relación entre el volumen renal y la exposición a xenobióticos en la etapa perinatal en población del estado de Aguascalientes”**

**T E S I S**

**PRESENTADA POR**

**Dr. Fernando Jaramillo Arriaga**

**Para obtener el grado de especialista en Imagenología  
Diagnóstica y Terapéutica**

**ASESORES:**

**Dr. José Manuel Arreola Guerra**

**Dra. Elvia Patricia Soto Toledo**

**Dr. Héctor David Calzada Gallegos**

**Aguascalientes, Ags, 30 de noviembre del 2023**

## APROBACIONES



AUTORIZACIONES:



Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla  
Jefatura del Departamento de Enseñanza e Investigación

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'J. Arreola Guerra'.

Dr. José Manuel Arreola Guerra  
Presidente del Comité de Investigación  
Asesor de Tesis

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'E. Ramírez Sandoval'.

Dra. Elizabeth Ramírez Sandoval  
Jefa del Departamento de Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'E. Soto Toledo'.

Dra. Elvia Patricia Soto Toledo  
Profesora Titular del Posgrado de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica  
Asesora de Tesis

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'H. Calzada Gallegos'.

Dr. Héctor David Calzada Gallegos  
Médico Adscrito del Posgrado de Imagenología Diagnóstica y Terapéutica  
Asesor de Tesis.



# COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/135/23  
Aguascalientes, Ags., a 27 de Noviembre de 2023

**DR. FERNANDO JARAMILLO ARRIAGA**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

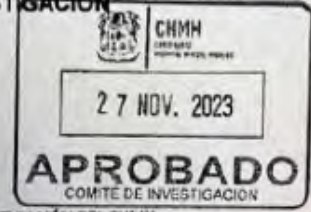
En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 16 de Noviembre del presente año, sometió a revisión el protocolo con número de registro **2023-R-61** y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

## "RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES"

Sin otro particular, se solicita a los investigadores entregar resumen de resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN S.- JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CHMH.

!ALV/cmva\*



449 9 94 67 20

www.ssa.gob.mx

Av Manuel Gómez Morán S/N  
Fracc. Alameda, C.P. 20259



Fecha 24 de noviembre de 2023

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación CHMH

**PRESENTE**

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Fernando Jaramillo Arriaga*, relacionado a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**"RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES"**

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**DRA. ELVIA PATRICIA SOTO TOLEDO**  
**ASESORA DE TESIS**  
**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**



c.c.p.- Coordinador de Investigación CHMH  
c.c.p.- Secretaria de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA  
c.c.p.- Archivo



Fecha 24 de noviembre de 2023

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación CHMH

PRESENTE


En respuesta a la petición hecha al médico residente *Fernando Jaramillo Arriaga*, relacionado a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**"RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES"**

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
DR. HÉCTOR DAVID CALZADA GALLEGOS  
ASESOR DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



c.c.p.- Coordinador de Investigación CHMH  
c.c.p.- Secretaria de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA  
c.c.p.- Archivo



Fecha 24 de noviembre de 2023

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación CHMH

PRESENTE

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Fernando Jaramillo Arriaga*, relacionado a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

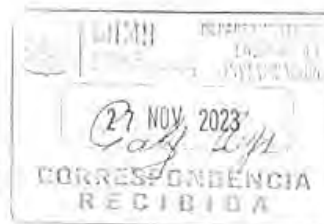
**"RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES"**

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA  
ASESOR DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



c.c.p.- Coordinador de Investigación CHMH  
c.c.p.- Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA  
c.c.p.- Archivo



**Aguascalientes**  
Gobierno del Estado



**CARTA DE VOTO APROBATORIO  
INDIVIDUAL**

**DR. EN FARMACOLOGÍA SERGIO RAMÍREZ GONZALEZ  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTE**

Por medio del presente como **ASESOR** designado del estudiante **FERNANDO JARAMILLO ARRIAGA** con ID 166269 quien realizó la tesis titulada: **RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que él pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**"Se Lumen Proferre"**

**Aguascalientes, Ags., a 24 de noviembre de 2023.**

**Dra. Elvia Patricia Soto Toledo**  
**Asesora de tesis**

c. c. p. - Interesado  
c. c. p. - Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



CARTA DE VOTO APROBATORIO  
INDIVIDUAL

DR. EN FARMACOLOGÍA SERGIO RAMÍREZ GONZALEZ  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD


PRESENTE

Por medio del presente como ASESOR designado del estudiante FERNANDO JARAMILLO ARRIAGA con ID 166269 quien realizó la tesis titulada: RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el VOTO APROBATORIO, para que él pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 24 de noviembre de 2023.



Dr. Héctor David Calzada Gallegos  
Asesor de tesis

c.c.p.- Interesado  
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado  
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad  
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DD SEE-FO-07  
Actualización: 01  
Emisión: 17/05/19





CARTA DE VOTO APROBATORIO  
INDIVIDUAL

DR. EN FARMACOLOGÍA SERGIO RAMÍREZ GONZALEZ  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como ASESOR designado del estudiante FERNANDO JARAMILLO ARRIAGA con ID 166269 quien realizó la tesis titulada: RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el VOTO APROBATORIO, para que él pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 24 de noviembre de 2023.



Dr. José Manuel Arreola Guerra  
Asesor de tesis

c.c.p.- Interesado  
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.  
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.  
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DO-SE-FO-01  
Actualización: 01  
Emisión: 17/05/19



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 22/01/24

NOMBRE: JARAMILLO ARRIAGA FERNANDO ID 166269

ESPECIALIDAD: IMAGENOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y TERAPEÚTICA LGAC (del posgrado): EVALUACIÓN POR IMAGEN DE COMPLICACIONES VASCULARES Y NEUROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS E INFECCIOSAS

TIPO DE TRABAJO:  Tesis  Trabajo práctico

TÍTULO: RELACION ENTRE EL VOLUMEN RENAL Y LA EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS EN LA ETAPA PERINATAL EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): LA IDENTIFICACIÓN DE NEFROPATÍA DESDE EL NACIMIENTO A TRAVÉS DE ECOGRAFÍA

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

*Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:*

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

*El egresado cumple con lo siguiente:*

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc.)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales.

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI   
No

FIRMAS

Revisó:  
NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:  
NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

**Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado**

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico:..... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

## AGRADECIMIENTOS

La medicina es un camino que a todos nos atrae alguna vez en la vida, todos conocen sobre lo glorioso de ser médico, pero pocos comprenden realmente la travesía que conlleva esta profesión; detrás de cada meta hay guardias sin dormir, reuniones importantes a las que no podemos asistir e incluso algunas lágrimas, sin embargo, la satisfacción que brinda cada logro y la gente a la que podemos ayudar vale la pena para seguir adelante.

La historia que estoy a punto de culminar, no se hubiera podido llevar a cabo sin mis padres, **María Teresa Arriaga Mancera y Francisco Javier Jaramillo Álvarez**, los pilares en este camino de mi vida y gracias a quien he logrado llegar hasta este punto, sin ellos hubiera renunciado desde hace mucho tiempo, pero gracias a su apoyo, cariño y amor incondicional hoy estoy a punto de ser especialista, no me alcanzan las palabras para agradecer todo lo que me han dado, los amo.

Coincidir con la persona que te acompañe en este proceso, avanzar juntos en la vida y compartir esta profesión, me convierte en afortunado al tenerte a mi lado, gracias, **Karina Marisol Gress Montiel** por ser mi ancla, mi pasado desde hace años, mi presente siempre y mi futuro todo lo que me resta de vida.

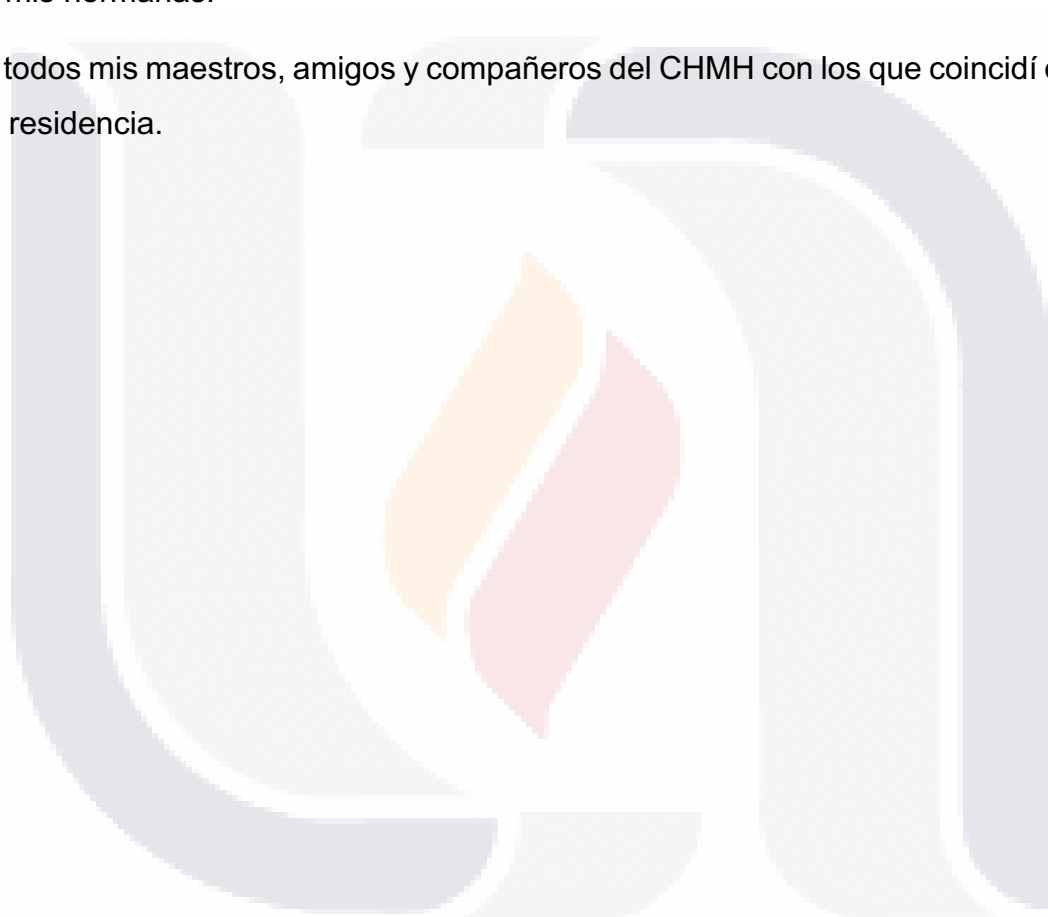
## DEDICATORIAS

A mis padres.

A mi futura esposa.

A mis hermanas.

A todos mis maestros, amigos y compañeros del CHMH con los que coincidí durante la residencia.



## ÍNDICE

<b>ACRÓNIMOS</b>	5
<b>RESUMEN</b>	6
<b>ABSTRACT</b>	7
<b>INTRODUCCIÓN</b>	8
<b>CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO</b>	10
1.1 Riñón	10
a) Anatomía	10
b) Embriología	12
c) Fisiología	14
1.2 Enfermedad renal crónica	16
a) Epidemiología	16
b) Enfermedad renal crónica en Aguascalientes	21
c) Enfermedad renal crónica de origen desconocido	23
1.3 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	23
1.4 Xenobióticos	24
a) Pesticidas	24
b) Metales pesados	26
c) Daño renal asociado a xenobióticos	27
1.5 Estudios de impacto en la enfermedad renal crónica de Aguascalientes	27
1.6 Ecografía renal	29
a) Generalidades	29
b) Anatomía ecográfica renal del recién nacido	30
c) Volumen renal ecográfico en el recién nacido	30
<b>CAPITULO 2. METODOLOGÍA</b>	32
2.1 Justificación	32
a) Magnitud e impacto	32
b) Aplicabilidad	33
c) Factibilidad	33
d) Propósito del estudio	33
2.2 Pregunta de investigación	34
2.3 Planteamiento del problema	34
2.4 Objetivos	35

a)	Objetivo general	35
b)	Objetivos específicos	35
2.5	Tipo de estudio	35
2.6	Población en estudio	35
2.7	Criterios de selección	36
a)	Criterios de inclusión	36
b)	Criterios de exclusión	36
c)	Criterios de eliminación	36
2.8	Descripción y operacionalización de las variables	36
2.9	Análisis estadístico	38
2.10	Tipo de muestreo	39
<b>CAPITULO 3. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS</b>		<b>40</b>
3.1	Características particulares del lugar y población de estudio	40
3.2	Recolección de información	40
a)	Antropometría	40
b)	Ecografía renal	40
c)	Determinación de creatinina y cistatina	41
d)	Determinación de tasa de filtrado glomerular	41
e)	Determinación de pesticidas	41
f)	Determinación de metales pesados	41
3.3	Consideraciones éticas	41
3.4	Recursos para el estudio	42
a)	Recursos humanos	42
b)	Recursos materiales	42
c)	Recursos financieros	42
<b>CAPITULO 4. RESULTADOS</b>		<b>43</b>
<b>DISCUSIÓN</b>		<b>55</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>		<b>57</b>
<b>GLOSARIO</b>		<b>58</b>
<b>REFERENCIAS</b>		<b>60</b>
<b>ANEXOS</b>		<b>63</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de los pesticidas según su familia química.	25
<b>Tabla 2.</b> Características por imagen de pacientes con albuminuria persistente y grupo control.	28
<b>Tabla 3.</b> Número de recién nacidos en relación con percentiles de VRT neonatal.	43
<b>Tabla 4.</b> Distribución de sexo y peso de las madres ganadas en el embarazo en los distintos percentiles de VRT neonatal.	44
<b>Tabla 5.</b> Relación de creatinina y cistatina séricas neonatales, TFG ajustado con creatinina y cistatina séricas neonatales, con percentiles de VRT neonatal.	45
<b>Tabla 6.</b> Distribución de xenobióticos y su presencia en los biológicos en los distintos percentiles de VRT neonatal.	46
<b>Tabla 7.</b> Pesticidas y su presencia en orina de madre y líquido amniótico distribuidos en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal.	47
<b>Tabla 8.</b> Pesticidas y su presencia en orina del recién nacido distribuidos en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal.	50
<b>Tabla 9.</b> Metales y metaloides y su presencia en orina de madre y líquido amniótico distribuidos en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal.	52
<b>Tabla 10.</b> Flúor y su presencia en orina de madre y líquido amniótico distribuido en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal	53
<b>Tabla 11.</b> Asociación directa e inversa con hipoplasia renal neonatal (percentil $\leq 5$ de VRT). Razón de momios.	54

## ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Anatomía del riñón sano	11
Imagen 2. Desarrollo del riñón en la quinta semana	13
Imagen 3. Embriología del sistema urinario	14
Imagen 4. Nefrona	15
Imagen 5. Incidencia geográfica ERCT tratada	17
Imagen 6. Incidencia por región de ERCT tratada	18
Imagen 7. Prevalencia por región de ERCT tratada	18
Imagen 8. Porcentaje de casos incidentes de ERCT tratada atribuidos a diabetes por región	19
Imagen 9. Incidencia de ERCT tratada por edad y por país o región	19
Imagen 10. Incidencia de ERCT tratada por sexo y por país o región	20
Imagen 11. Prevalencia de ERCT tratada por edad y por país o región	20
Imagen 12. Prevalencia de ERCT tratada por sexo y por país o región	21
Imagen 13. Causas de ERC en el estado de Aguascalientes	22
Imagen 14. Grupos de edad de pacientes con una ERCT según su etiología	22
Imagen 15. Fuentes de contaminación por metales pesados en el aire, suelo, agua y plantas	26
Imagen 16. La longitud renal y la edad y altura están directamente relacionadas en una población de 0 a 18 años del estado de Aguascalientes	29
Imagen 17. Anatomía ecográfica renal normal de un neonato	30



## ACRÓNIMOS

Ags	Aguascalientes
CHMH	Centenario Hospital Miguel Hidalgo
DM	Diabetes mellitus
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCT	Enfermedad renal crónica en etapa terminal
FAO	Food and Agriculture Organization
HAS	Hipertensión Arterial Sistémica
IIC	Intervalo intercuartílico
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LA	Líquido amniótico
Med	Mediana
OB	Orina del bebé
OM	Orina de la madre
Pmp	Por millón de población
REUDERC	Registro Estatal Único de Enfermedad Renal Crónica
SEMARNAT	Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales
TFG	Tasa de filtrado glomerular
USRDS	United States Renal Data System
VRSC	Volumen renal ajustado a superficie corporal
VRT	Volumen renal total

## RESUMEN

**Antecedentes:** En Aguascalientes la principal causa de enfermedad renal crónica (ERC) es de origen desconocido, se han realizado estudios en donde se ha observado hipoplasia renal ecográfica, albuminuria persistente y daño podocitario; algunos de los factores de riesgo relacionados con la ERC de causa desconocida son la exposición a plaguicidas y metales pesados. Tomando en cuenta los cambios en el volumen renal ecográfico y los altos niveles de exposición a xenobióticos, se debe relacionar su exposición desde la gestación y el volumen renal total (VRT) neonatal por ecografía.

**Objetivo:** Evaluar la asociación entre la exposición a xenobióticos en la etapa perinatal con respecto al VRT neonatal.

**Métodos:** Estudio prospectivo, transversal y analítico en el estado de Aguascalientes, con 299 pacientes puérperas y sus neonatos; se tomaron muestras de líquido amniótico, orina materna y orina neonatal para medición de xenobióticos; de los recién nacidos se obtuvo prueba sanguínea para determinar creatinina, cistatina y tasa de filtrado glomerular (TFG), a todos los neonatos se les realizó ecografía renal.

**Resultados:** 15 neonatos se catalogaron en el percentil  $\leq 5$  de VRT con valores de 50 a 73.8ml/m<sup>2</sup>, el 73.4% fueron del sexo femenino; en este grupo se encontraron mayores valores de creatinina y cistatina séricas, así como, menor TFG; además se encontraron valores mayores de dimetoato 421ng/ml en el percentil  $\leq 5$  vs. 119mg/dl en el percentil  $>75$  ( $p=0.062$ ). El 2-4D se encontró en la orina materna con niveles de 21.6ng/ml en el percentil  $\leq 5$  vs. 2.8ng/dl en el percentil  $>75$  ( $p=0.001$ ), así como, mayor cantidad de este pesticida en el líquido amniótico (percentil  $\leq 5$  con mediana de 43.3ng/ml  $p=0.019$ ). Se determinó la presencia de boro y plata en algunos pacientes del percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal y mayores niveles de aluminio en el líquido amniótico del mismo grupo.

**Conclusiones:** Los neonatos con menor VRT ecográfico tuvieron mayores valores de algunos pesticidas, metales y metaloides, mayores niveles de creatinina, cistatina y menor TFG, por lo tanto, existe una fuerte asociación entre la hipoplasia renal neonatal ecográfica, la mayor exposición a xenobióticos y el menor funcionamiento renal.

**Palabras clave:** enfermedad renal, hipoplasia renal ecográfica, xenobióticos.

## ABSTRACT

**Background:** In Aguascalientes the main cause of chronic kidney disease (CKD) is of unknown origin, studies have been performed where ultrasound renal hypoplasia, persistent albuminuria and podocyte damage have been observed; some of the risk factors related to CKD of unknown cause are exposure to pesticides and heavy metals. Considering the changes in ultrasound renal volume and the high levels of exposure to xenobiotics, their exposure since gestation and neonatal total renal volume (TRV) by ultrasound should be related.

**Objective:** To evaluate the association between exposure to xenobiotics in the perinatal stage with respect to neonatal TRV.

**Methods:** Prospective, cross-sectional, analytical study in the state of Aguascalientes, with 299 postpartum patients and their newborns; samples of amniotic fluid, maternal urine and neonatal urine were taken to measure xenobiotics; blood tests were obtained from the newborns to determine creatinine, cystatin, and glomerular filtration rate (GFR); all neonates underwent renal ultrasound.

**Results:** 15 neonates were classified in the percentile  $\leq 5$  of TRV with values from 50 to 73.8ml/m<sup>2</sup>, 73.4% were female; in this group higher values of serum creatinine and cystatin were found, as well as lower GFR; also, higher values of dimethoate 421ng/ml were found in the percentile  $\leq 5$  vs. 119mg/dl in the percentile  $>75$  ( $p=0.062$ ). 2-4D was found in maternal urine with levels of 21.6ng/ml at the  $\leq 5$  percentile vs. 2.8ng/dl at the  $>75$  percentile ( $p=0.001$ ), as well as higher amount of this pesticide in amniotic fluid ( $\leq 5$  percentile with median of 43.3ng/ml  $p=0.019$ ). The presence of boron and silver was determined in some patients of the  $\leq 5$  percentile of neonatal TRV and higher levels of aluminum in the amniotic fluid of the same group.

**Conclusions:** Neonates with lower ultrasonographic TRV had higher values of some pesticides, metals and metalloids, higher creatinine levels, cystatin and lower GFR, therefore, there is a strong association between ultrasonographic neonatal renal hypoplasia, higher xenobiotic exposure, and lower renal function.

**Key words:** kidney disease, ultrasound renal hypoplasia, xenobiotics.

## INTRODUCCIÓN

Se entiende como enfermedad renal crónica (ERC) a la situación clínica consistente en la pérdida progresiva e irreversible del funcionamiento renal, sin importar la causa. <sup>1</sup>

En México en el año 2021, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) clasificó la ERC en el lugar 11 de mortalidad y a nivel mundial el total de personas con ERC, lesión renal aguda y aquellos que reciben terapia de reemplazo renal superan los 850 millones de personas. <sup>2</sup>

México se encuentra entre las 10 naciones con mayor incidencia de ERC en el mundo; a nivel mundial la principal causa es la diabetes mellitus (DM), sin embargo, en nuestro país la etiología de causa desconocida se lleva el primer lugar. <sup>2</sup>

Durante los últimos 20 años se han reportado brotes de ERC sin causa conocida, en las que no se explica el desarrollo secundario a factores de riesgo descritos como la DM y la hipertensión arterial sistémica (HAS).<sup>3</sup>

En el estado de Aguascalientes se han realizado estudios donde el principal grupo etario afectado con nefropatía de causa desconocida son adultos de 20 a 40 años, con mayor afectación del género masculino; en los últimos 10 años las biopsias renales en el estado de Aguascalientes se han realizado en este rango de edad y el hallazgo histopatológico más prevalente fue glomeruloesclerosis focal y segmentaria con proteinuria subnefrótica. <sup>4</sup>

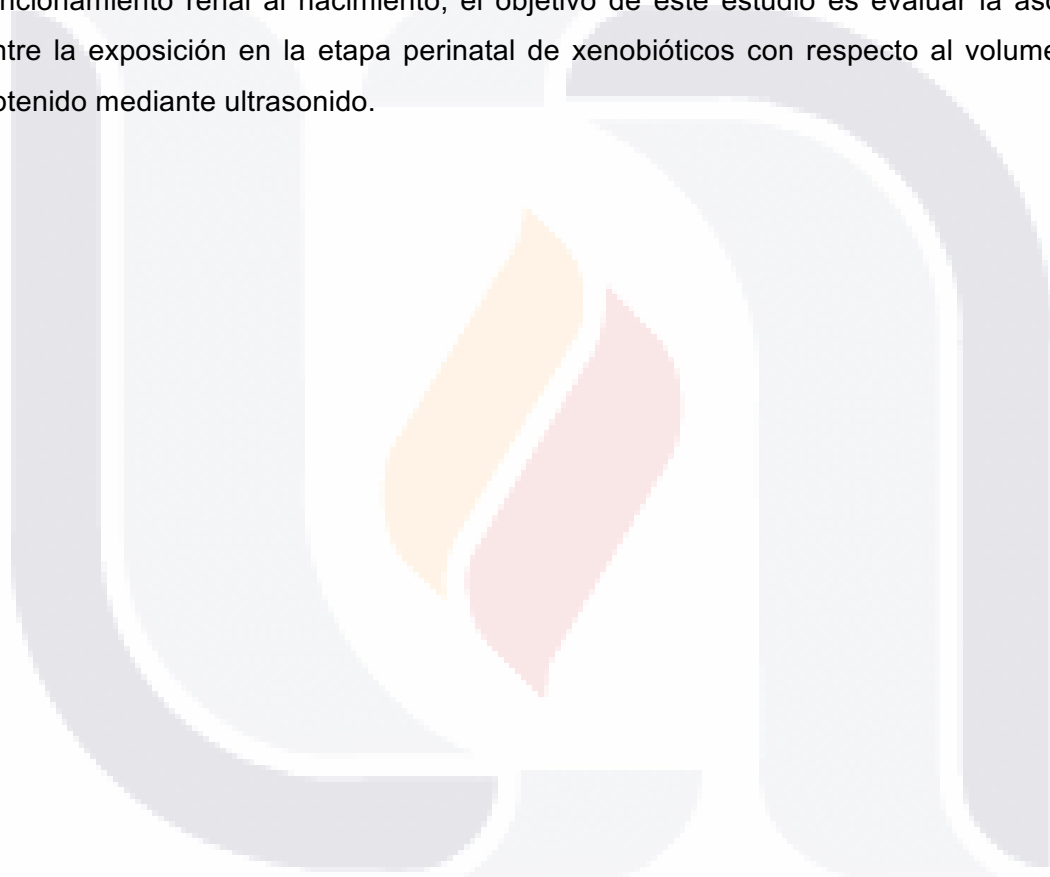
La Organización Panamericana de la Salud reconoce a la enfermedad renal crónica sin causa conocida como una forma grave de insuficiencia renal que puede estar relacionada con algunas condiciones médicas preexistentes tales como la deshidratación, hipertensión y antecedentes familiares, además propone que pudiera ser resultado a la exposición de una variedad de contaminantes del agua como agroquímicos y metales pesados. <sup>5</sup>

Los acuíferos que abastecen la mayoría de los municipios del estado de Aguascalientes presentan altas concentraciones de metales pesados y fluoruros, la mayoría de estos xenobióticos se consideran agentes de nefrotoxicidad. <sup>6</sup>

Se ha estudiado el uso de pesticidas en el estado de Aguascalientes y se ha visto que los niveles de exposición a cipermetrina y la co-exposición a malatión pueden constituir un factor relevante para la progresión de ERC. <sup>7</sup>

En los años 2021-2022, se realizó un estudio en el estado de Aguascalientes en donde se reveló alta prevalencia de albuminuria persistente en los adolescentes estudiados, además se correlacionó con el volumen renal evaluado por ultrasonido, encontrando menor volumen en los pacientes con albuminuria persistente.<sup>4</sup>

Generalmente el proceso de la nefrogénesis se da en la vida fetal, la exposición a xenobióticos que normalmente se encuentran en nuestro entorno pudiera influir en el desarrollo renal durante la gestación generando cambios en la morfología y el funcionamiento renal al nacimiento, el objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre la exposición en la etapa perinatal de xenobióticos con respecto al volumen renal obtenido mediante ultrasonido.



# TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

## CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO

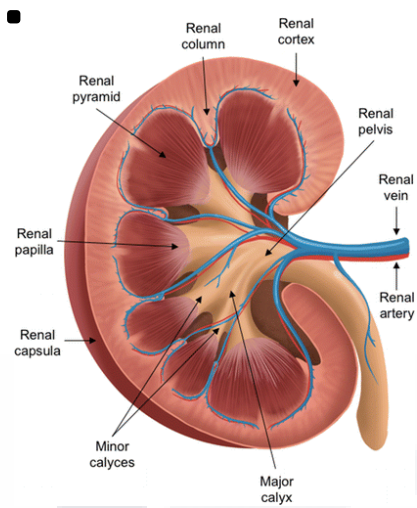
### 1.1 RIÑÓN

#### a) *Anatomía*

El riñón es un órgano retroperitoneal, par, cubierto por una cápsula fibrosa y grasa a su alrededor, se ubica lateral a los cuerpos vertebrales a nivel de T12- L3. Cada riñón se puede desplazar 2 a 3 cm en dirección vertical durante el movimiento del diafragma ante la respiración y con los cambios en la posición del cuerpo. El riñón derecho se ubica 1 a 2 cm debajo del izquierdo, esto debido a su relación con el hígado. Ambos riñones mantienen un curso oblicuo que da lugar a polos superiores con orientación medial en relación con los polos inferiores.<sup>8</sup>

Macroscópicamente los riñones presentan un color rojizo marrón. Superior y posterior, los riñones se relacionan con el diafragma, inferoposterior con el músculo psoas y medialmente con el músculo cuadrado lumbar. El hígado, el duodeno y el colon ascendente se encuentran delante del riñón derecho. El riñón izquierdo se relaciona con la cámara gástrica, el bazo, el páncreas, el yeyuno y el colon descendente.<sup>8</sup>

El parénquima renal se compone por la corteza y la médula. La corteza es el componente externo, contiene los glomérulos y la porción proximal de los túbulos colectores; la médula es la parte interna en donde se encuentran las pirámides renales y la porción distal de los túbulos colectores. La papila renal es el vértice de la pirámide renal, cada papila desemboca en un cáliz menor; de 2 a 3 cálices menores forman un cáliz mayor y de 2 a 3 cálices mayores se fusionan para formar la pelvis renal; el vértice de la pelvis renal se continúa con el uréter (imagen 1).<sup>8,9</sup>



**Imagen 1.** Anatomía del riñón sano.  
*Congenital Anomalies of the upper urinary Tract: A Comprehensive review. Radiographics. 2021;41(2):462-486.*

La irrigación arterial de ambos riñones se da por las arterias renales, generalmente surgen directamente de la aorta (a nivel del disco intervertebral entre L1 y L2) y son únicas. La arteria renal derecha es más larga y pasa posterior a la vena cava inferior. Cada arteria renal se divide cerca del hilio en arterias segmentarias, al atravesar el seno renal se ramifican en arterias lobulares, estas se subdividen en arterias interlobulares las cuales se ramifican en arterias arqueadas y posteriormente arterias interlobulillares; las arterias interlobulillares irrigan las arteriolas glomerulares. Además de irrigar el parénquima renal, las arterias renales irrigan las glándulas suprarrenales los uréteres y las cápsulas de ambos riñones. <sup>10</sup>

El drenaje venoso se lleva a cabo por las venas interlobulillares y las venas arcuatas, éstas se combinan para formar las venas interlobulares que posteriormente son drenadas por las venas lobares, las cuales se unen y forman la vena renal principal. <sup>10</sup>

Las venas renales se sitúan anteriores a las arterias renales derecha e izquierda. La vena renal izquierda es más larga que la derecha y recibe a la vena super renal y la vena gonadal ipsilaterales. <sup>9</sup>

La inervación de los riñones procede del plexo nervioso renal que está formado por fibras simpáticas y parasimpáticas; el plexo nervioso renal recibe fibras de los nervios esplácnicos abdominopélvicos. <sup>9</sup>

## **b) Embriología**

Durante la tercera semana de gestación el embrión se compone de 3 capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo, cada una de estas capas dará lugar a diferentes estructuras del organismo. Los riñones son derivados del mesodermo intermedio.<sup>8</sup>

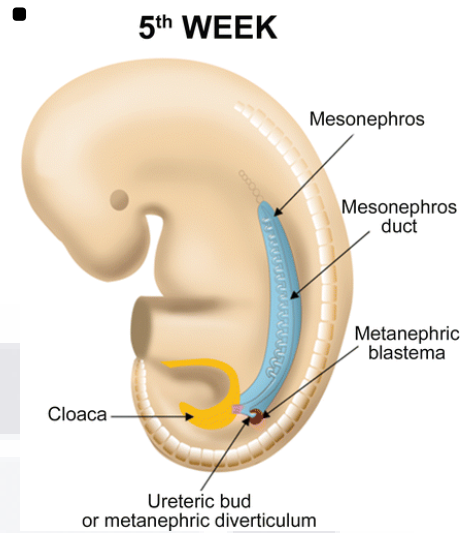
En la cuarta semana de desarrollo embrionario surge una elevación en el mesodermo intermedio llamada cresta urogenital que da lugar al cordón nefrógeno, el cual da origen al sistema urinario.<sup>8</sup>

El mesodermo intermedio se divide en un conjunto de pequeñas masas celulares llamadas nefrotomas en la región cervical y torácico lumbar. Estas estructuras representan órganos excretores distintos, los cuales se forman rostralmente y progresan caudalmente durante pocas semanas en el cordón nefrogénico. Al comienzo de la cuarta semana se forma el pronefros, Un riñón primitivo, rudimentario y no funcional que involuciona así el día 25. Al final de la cuarta semana se desarrolla el mesonefros por condensación del mesodermo intermedio en la región toracolumbar, representa el segundo conjunto de riñones primitivos, los cuales tienen mayor desarrollo y funcionamiento breve, durante este período se desarrollan túbulos excretores con drenaje al conducto mesonéfrico, el cual crece hacia la región caudal y se funciona con la cloaca en la quinta semana de gestación, da origen al blastema metanéfrico del mesodermo intermedio sacro.<sup>11</sup>

En la región sacra, aproximadamente en la quinta semana, se forma el metanefros que persiste como riñón permanente; el blastema metanéfrico comienza a secretar una proteína cuya finalidad es estimular el crecimiento lateral de la yema uretral en el conducto mesonéfrico.<sup>11</sup> (Imagen 2).

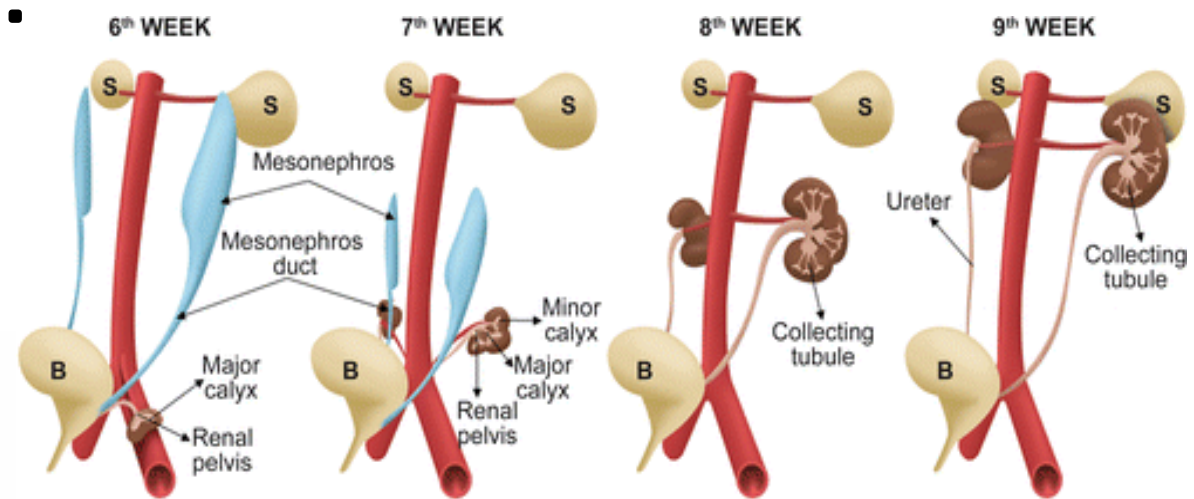


**Imagen 2.** Desarrollo del riñón en la quinta semana. Ilustración embriológica que muestra que en la quinta semana los riñones comienzan a desarrollarse mediante la fusión de la yema ureteral con el blastema metanéfrico del mesodermo intermedio. *Congenital Anomalies of the upper urinary Tract: A Comprehensive review. Radiographics. 2021;41(2):462-486.*



Las nefronas se forman a partir del blastema metanéfrico y los túbulos colectores por la ramificación de la yema ureteral, por la primera bifurcación de esta se forma la pelvis renal y los polos superior e inferior de cada riñón; el resto de las ramificaciones forma cálices mayores, cálices menores y túbulos colectores.<sup>11</sup>

La localización inicial del metanefros es a nivel sacro, con el crecimiento del abdomen y la pelvis los riñones se separan y ascienden hacia la región lumbar, en donde alcanzan su posición adulta a la novena semana de gestación; y la irrigación arterial migra junto con los riñones cómo inicialmente el riego sanguíneo se aporta por ramas pélvicas de las arterias umbilicales, después por ramas secuenciales de la aorta dorsal y finalmente las arterias renales definitivas surgen de una arteria intersegmentaria lateral persistente del mesonefros con origen en la aorta abdominal, el resto de las ramas involucionan (imagen 3).<sup>8</sup>



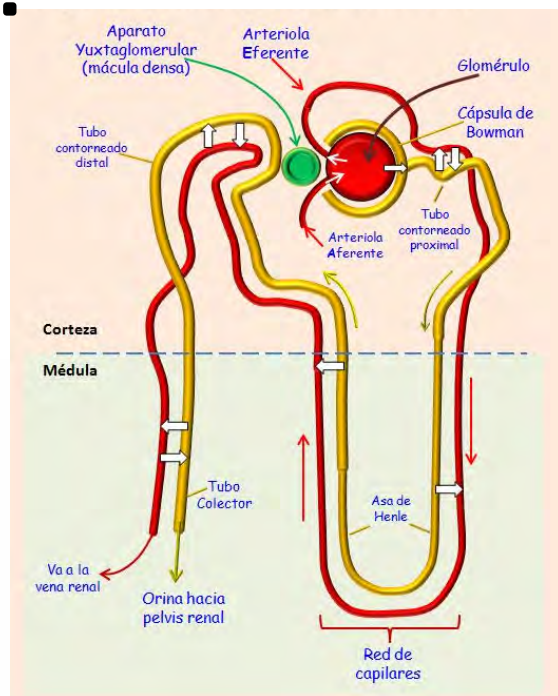
**Imagen 3.** Embriología del sistema urinario. Durante la sexta semana, los riñones primitivos se encuentran uno cerca del otro en la pelvis. Posteriormente, los riñones migran hacia arriba, se separan y rotan medialmente casi 90 grados, alcanzando la posición definitiva cerca de las glándulas suprarrenales aproximadamente en la novena semana de gestación. El desarrollo de la pelvis renal, los cálices y los túbulos colectores se produce a partir de la ramificación secuencial de la yema ureteral durante la quinta a octava semana. *B = vejiga, K = riñón, S = glándula suprarrenal. Congenital Anomalies of the upper urinary Tract: A Comprehensive review. Radiographics. 2021;41(2):462-486.*

### c) Fisiología

Los riñones actúan como filtro eliminando productos metabólicos y toxinas que se encuentran en el flujo sanguíneo, participan en la homeostasis de líquido extracelular, el equilibrio electrolítico y el equilibrio ácido base; además se encargan de producir hormonas.

Los riñones reciben aproximadamente un 20% del gasto cardiaco que es alrededor de 1200 ml por minuto. La inervación por fibras nerviosas simpáticas regula la liberación de renina, así como el flujo sanguíneo renal, entre otras actividades.<sup>12</sup>

La nefrona constituye la unidad funcional de los riñones, tiene la función de filtrar, reabsorber y secretar sustancias teniendo como producto final la orina (imagen 4).<sup>12</sup>



**Imagen 4.** Nefrona: Unidad funcional renal y sus componentes. Carracedo J, Ramírez R. *Fisiología Renal*. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606.

El número de nefronas varía en cada persona, actualmente se ha informado que puede haber desde 210,000 hasta más de 2,000,000 de nefronas por riñón, algunos estudios refieren el peso neonatal, el género, la etnia y factores genéticos como predisponentes que modifican el número de nefronas en cada individuo; el entorno feto madre se considera como el factor más fuerte sobre el número de nefronas.<sup>13</sup>

El proceso de nefrogénesis inicia las 9 semanas de gestación y termina aproximadamente a las 36 semanas de gestación, posterior a este período no se forman nuevas nefronas. La alteración en cualquier etapa de la nefrogénesis puede orillar a la disminución del número de nefronas, desde anomalías genéticas, agentes tóxicos y deficiencias nutricionales.<sup>14</sup>

Los riñones se encargan de eliminar fármacos, metabolitos endógenos, toxinas exógenas y endógenas, así como nutrientes, esto ocurre como resultado de la filtración glomerular, la secreción tubular, el metabolismo de los riñones y el proceso de reabsorción. Las moléculas pequeñas se excretan mediante transporte activo con la ayuda de transportadores, filtración glomerular y difusión pasiva, la excreción general de proteínas implica una interacción entre la excreción y la reabsorción. Muchas biomoléculas grandes y solubles se reabsorben en los túbulos proximales mediante endocitosis como parte de la fisiología renal que se ocupa

de la recuperación de proteínas filtradas, evitando así que desaparezcan del cuerpo a través de la micción. <sup>15</sup>

## **1.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Se define como ERC las anomalías estructurales o funcionales de los riñones presentes por 3 meses o más o una tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Algunos marcadores de daño renal son albuminuria y proteinuria elevadas, anomalías en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas o de origen tubular, alteraciones histológicas, anomalías estructurales detectadas por imagen o historial de trasplante renal. <sup>1, 16</sup>

Para determinar la causa de la enfermedad renal crónica se requiere contexto clínico, incluido historia personal y familiar, factores sociales y ambientales, examen físico, estudios de laboratorio, estudios de imagen diagnóstica y correlación histopatológica. <sup>16</sup>

Son diversas las causas que pueden conducir a enfermedad renal crónica, sin embargo, la DM tipo 2 y la HAS no controlada, corresponden a la etiología principal que puede causar este padecimiento en los riñones. <sup>17</sup>

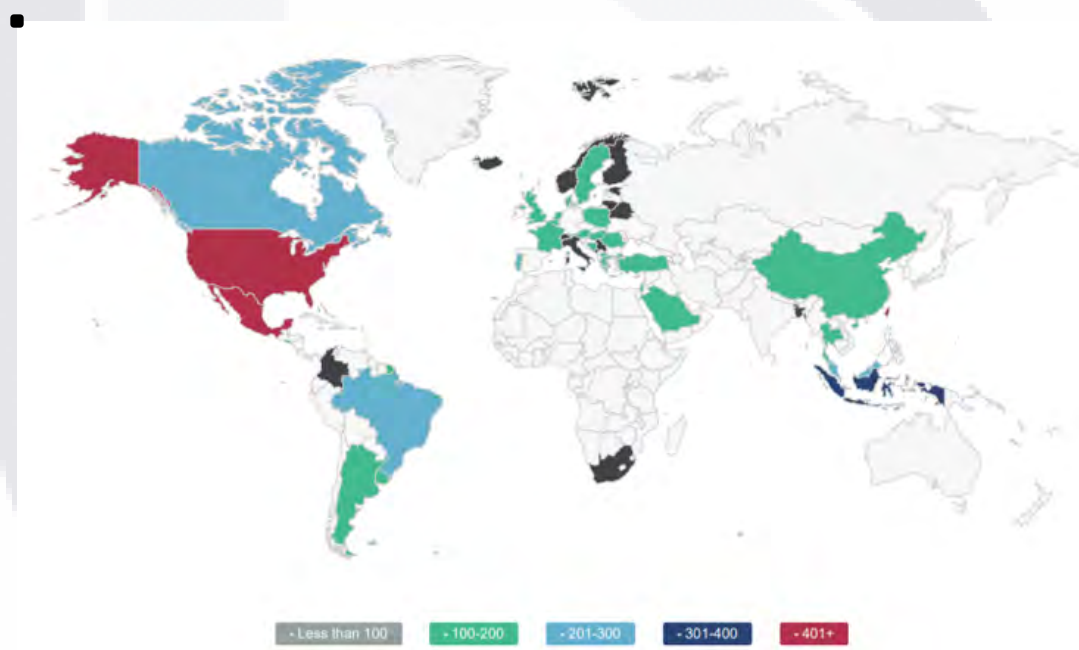
Existen múltiples agrupaciones que se han encargado de estudiar la enfermedad renal crónica, desde etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y tratamiento, se han generado clasificaciones de acuerdo el grado de severidad de la función renal y distintas recomendaciones que eviten la aparición de esta enfermedad; en el año 2003, se fundó la organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) con la finalidad de establecer estrategias para la prevención y tratamiento de la ERC, en este año 2023 se pretende la difusión de la actualización de las guías del 2012.

### **a) Epidemiología**

El registro de la incidencia y prevalencia de la enfermedad renal crónica se lleva a cabo por algunos sistemas encargados de coleccionar, analizar y distribuir datos de la patología renal. A nivel internacional, una de las principales organizaciones encargadas de llevar esta acción es el sistema americano de enfermedad renal (The United States Renal Data System, USRDS- <https://www.usrds.org/>); en nuestro país como son pocos los estados que llevan un registro, en el estado de Aguascalientes se estableció el registro estatal único de enfermedad renal crónica del estado (REUDERC - <https://www.issea.gob.mx/>).

En el reporte anual del 2023 del USRDS, la incidencia de la enfermedad renal crónica en etapa terminal (ERCT) varía en las distintas partes del mundo (imagen 5); se informa que en el último estudio epidemiológico realizado en 2021 la incidencia más alta de ERCT se observó en los estados de Jalisco y Aguascalientes, con incidencia colectiva de 603 por millón de población (pmp), siguió Taiwán con 522 pmp y en tercer lugar Burnei Darussalam con 507 pmp (imágenes 6 y 7). La prevalencia de ERCT en el 2021 fueron Taiwán, Singapur, Estados Unidos y Aguascalientes en México (imagen 7).<sup>18</sup>

Los datos de México incluyen únicamente los estados de Aguascalientes y Jalisco, estos sitios tuvieron la incidencia colectiva más alta. Las tasas de incidencia fueron altas en varios países de Asia.<sup>18</sup>



**Imagen 5.** Incidencia de la ERCT tratada pmp, de los países o regiones que proporcionaron datos al USRDS. *Base de datos USRDS 2021.*

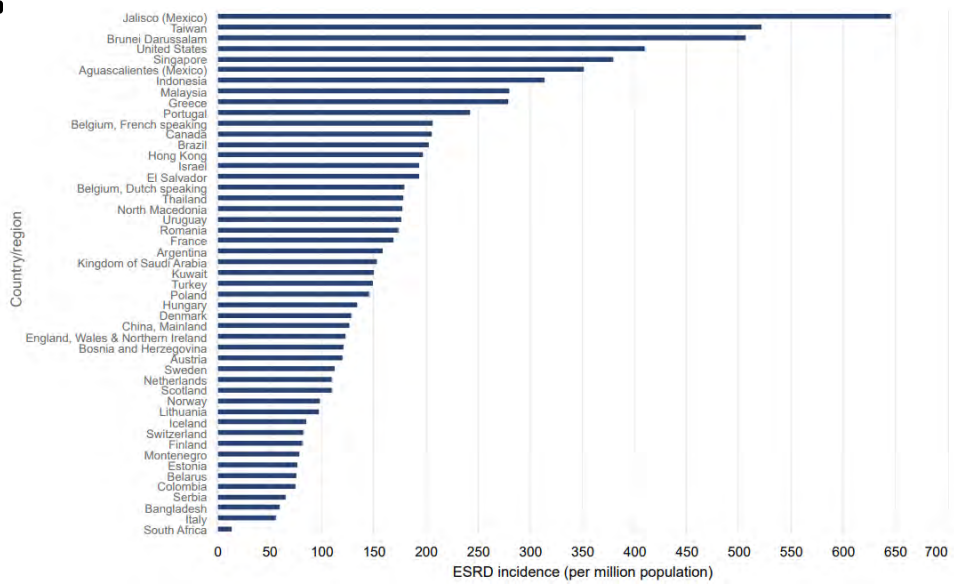


Imagen 6. Incidencia por región de ERCT tratada en el 2021. Base de datos USRDS 2021

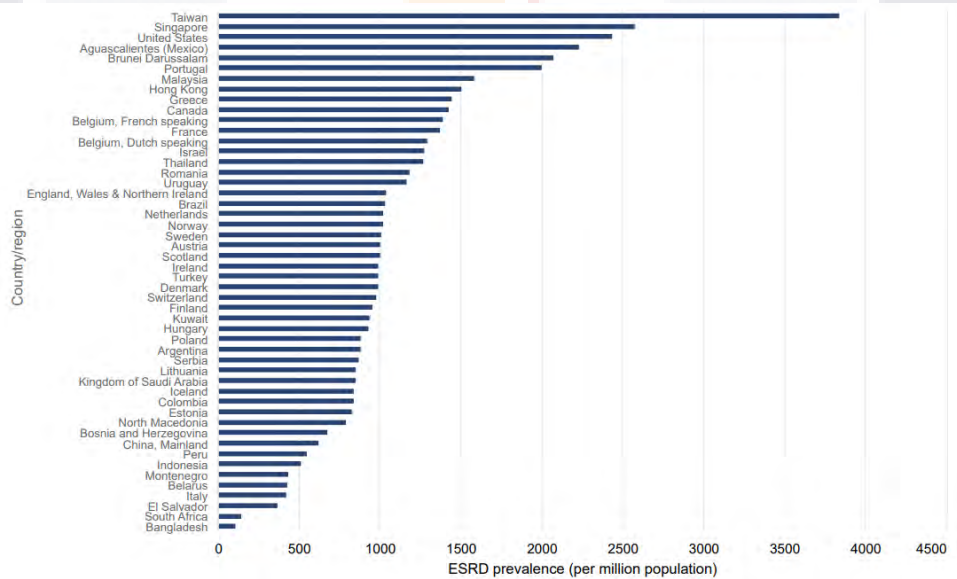
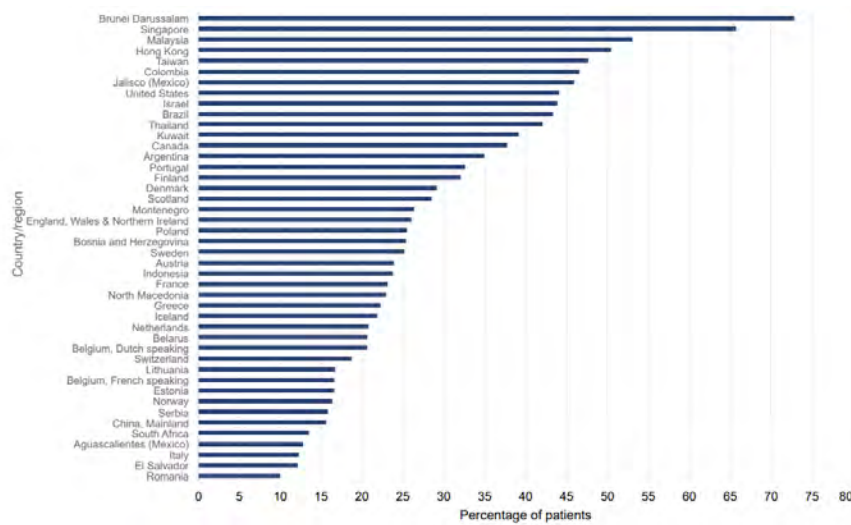


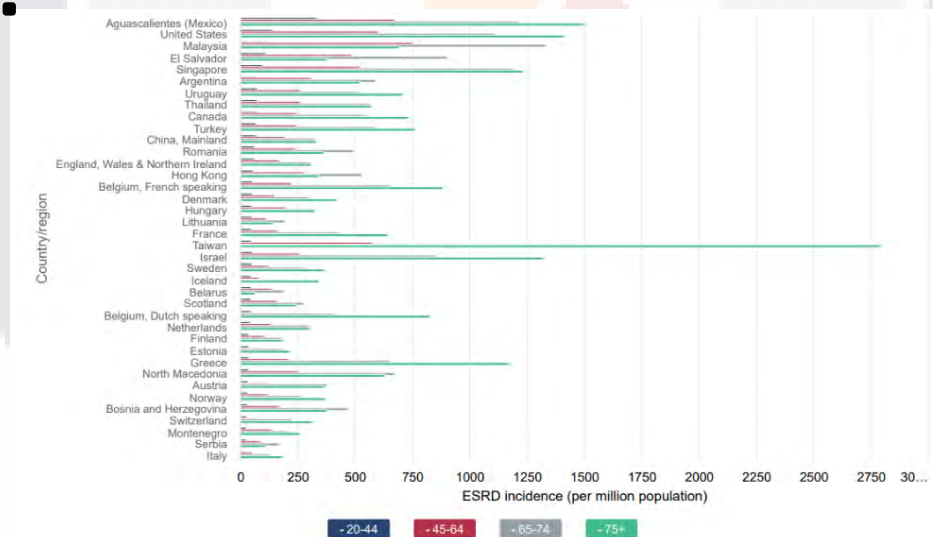
Imagen 7. Prevalencia por región de ERCT tratada en el 2021, Base de datos USRDS 2021.

La ERCT secundaria la DM se observó en Brunei Darussalam en el 72.9% y en Singapur, Malasia y Hong Kong en más del 50%; sin embargo, en México la ERCT asociada a la diabetes se observó solamente entre el 40 y el 50% de los casos, en el estado de Jalisco predominó esta causa, no así en el estado de Aguascalientes donde solamente se asoció en 12.9% de los pacientes con este padecimiento. (Imagen 8).<sup>18</sup>



**Imagen 8.** Porcentaje de casos incidentes de ERCT tratada atribuidos a la diabetes, por país o región. *Base de datos USRDS 2021.*

La incidencia ERCT fue mayor en personas de más de 75 años, sin embargo, se observa un patrón de distribución variable de acuerdo con las diferentes regiones (imagen 9).



**Imagen 9.** Incidencia de ERCT tratada por edad y por país o región. *Base de datos USRDS 2021.*

El género masculino resultó con mayor prevalencia el género femenino en el estudio del 2021. (imagen 10).<sup>18</sup>

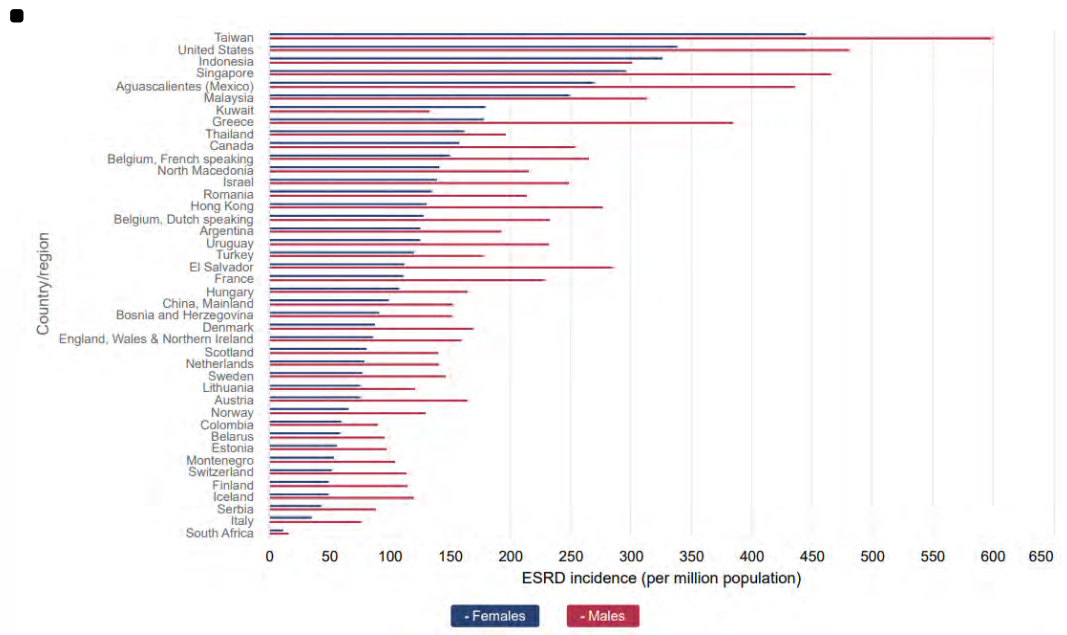


Imagen 10. Incidencia de ERCT tratada por sexo y por país o región. Base de datos USRDS 2021.

La prevalencia de ERCT tratada en 2021 fue mayor entre personas de 65 a 74 años en la mayoría de las regiones (imagen 11) y de predominio en el género masculino (imagen 12).<sup>18</sup>

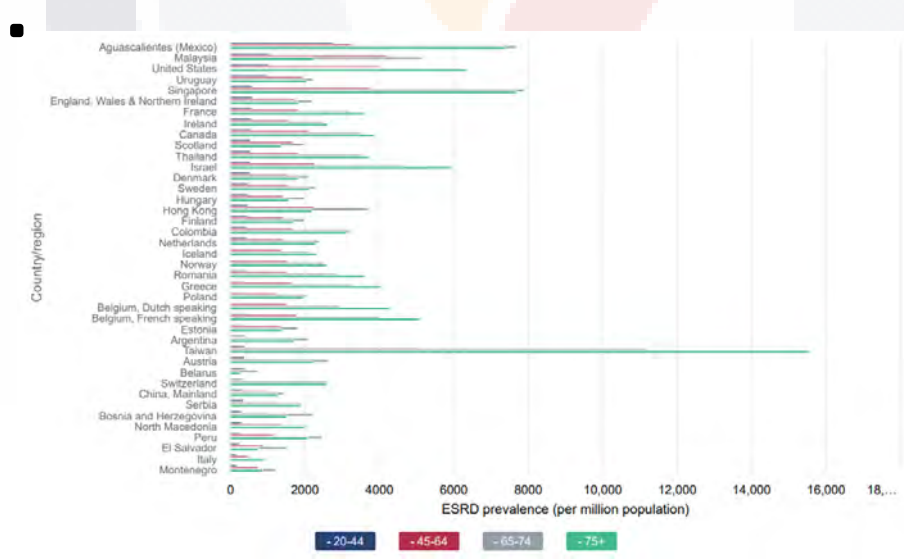


Imagen 11. Prevalencia de ERCT tratada por edad y por país o región. Base de datos USRDS 2021.



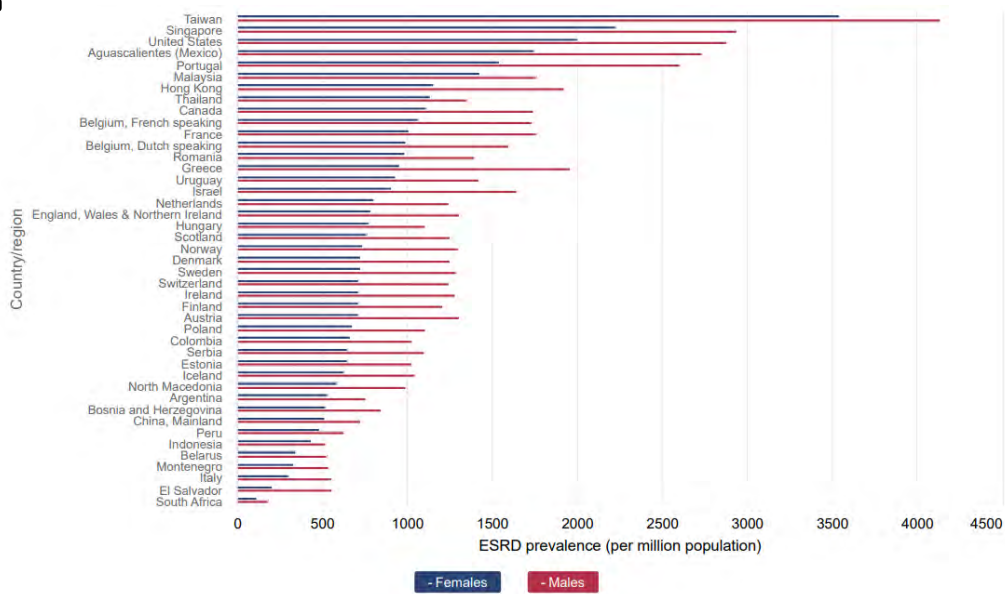
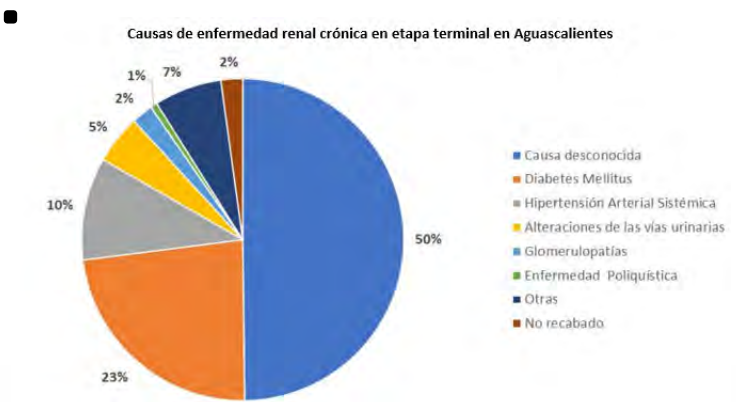


Imagen 12. Prevalencia de ERCT tratada por sexo y por país o región. Base de datos USRDS 2021.

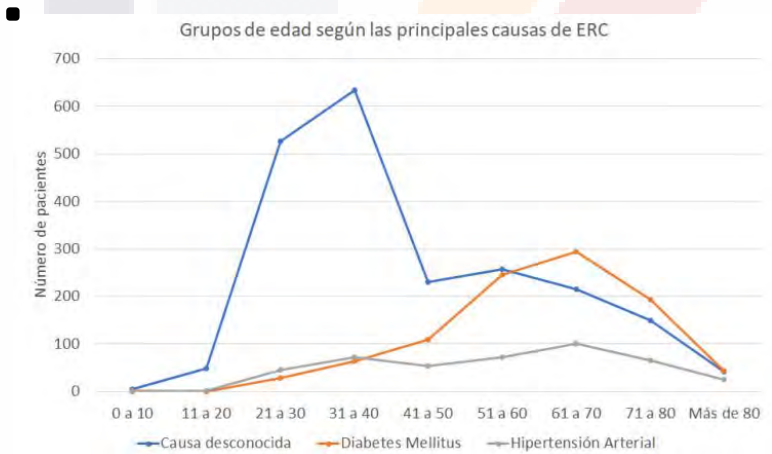
**b) Enfermedad renal crónica en Aguascalientes**

Como se describe anteriormente, en la república mexicana existen pocos estados que se encargan del registro de pacientes con ERC, en el estado de Aguascalientes el REUDERC en el 2021 fueron registrados 3174 pacientes en terapia de sustitución renal, lo que significa una prevalencia de 2,183 por 1,000,000 de población; el municipio con mayor prevalencia fue Calvillo seguido de Aguascalientes. La causa de origen desconocido persiste como la de mayor prevalencia en ERCT en terapia de sustitución, semejante a años anteriores, seguida por la DM y la HAS (imagen 13).<sup>19</sup>



**Imagen 13.** Causas de ERC en el estado de Aguascalientes. Base de datos reporte anual REUDERC 2022.

Otro de los grandes hallazgos presentados por el REUDERC en el año 2021 fue que las causas de ERCT difieren según el grupo etario afectado. La causa de origen desconocido presentó una mediana de edad de 37 años, mientras que la DM predominó a los 62 años. (imagen 14).<sup>19</sup>



**Imagen 14.** Grupos de edad de pacientes con una ERCT según su etiología. Base de datos reporte anual REUDERC 2022.

Se han realizado 427 biopsias renales entre los años 2012 y 2022 fue predominantemente en el grupo de 20 a 30 años y el hallazgo histopatológico de mayor frecuencia es la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el 29.2% de los diagnósticos (n=125).<sup>19</sup>

### **c) Enfermedad renal crónica de origen desconocido**

También llamada como ERC de causas no tradicionales, es una forma grave de insuficiencia renal en la cual la etiología es incierta, ya que no se relacionan con la diabetes y la hipertensión; se presenta principalmente en la mediana edad, de mayor prevalencia en zonas agrícolas y más frecuentemente en hombres.<sup>5</sup>

La ERC de causa desconocida se ha documentado con mayor prevalencia en Centroamérica, los primeros países con registro de este padecimiento y con más alta prevalencia son El Salvador y Nicaragua, predomina en trabajadores de zonas agrícolas y con nivel socioeconómico bajo, también se ha encontrado en trabajadores de construcción y minería.<sup>21</sup>

Existen varios factores de riesgo que se han sugerido como posible causa de esta patología, entre los cuales destacan el uso de pesticidas y metales pesados, el uso excesivo de medicamentos nefrotóxicos, alcoholismo, consumo de bebidas azucaradas y predisposición genética.<sup>22</sup>

### **1.3 GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA**

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es un patrón morfológico que se caracteriza por esclerosis que afecta parte del ovillo de algunos glomérulos, así como, fusión de extensión variable de los pedicelos; esta lesión puede ser reversible o en algunos casos, puede ser la causa de una enfermedad renal crónica.<sup>20</sup>

En relación de la fisiopatología, pueden existir formas primarias de origen inmunológico; formas secundarias o también llamadas adaptativas, en donde existe reducción del número de nefronas funcionales que pueden ser causadas por toxicidad; formas hereditarias y en algunos casos de origen desconocido. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se caracteriza por una lesión inicial del podocito, desde la fusión de los pedicelos hasta la pérdida de los mecanismos de anclaje de los podocitos y su desprendimiento.<sup>20</sup>

En las formas secundarias existe hipertensión intraglomerular como mecanismo de compensación a la disminución del número de nefronas, aumenta el filtrado glomerular por nefrona única para conseguir un filtrado glomerular global normal, esto como respuesta adaptativa aumenta la presión de filtración intra glomerular y por lo tanto el volumen glomerular ,también llamado glomerulomegalia, después de un tiempo de evolución

variable, en el que persisten estas alteraciones y asociado a otros factores de riesgo se puede desarrollar enfermedad renal crónica y la consecuente pérdida de la masa renal.<sup>20</sup>

## **1.4 XENOBIÓTICOS**

Existen distintos compuestos exógenos a los que nuestro organismo se enfrenta, pueden ser de naturaleza ambiental, biológica o química; se entiende como xenobiótico a una sustancia química que es ajena a los organismos de un ecosistema.<sup>23</sup>

El organismo humano y el sistema inmunológico interponen una serie de mecanismos, que pueden ser físicos o biológicos, para defenderse del acceso de estos compuestos ajenos, no obstante, una gran cantidad de xenobióticos pueden sobrepasar estas barreras y ocasionar consecuencias a corto, mediano o largo plazo.<sup>24</sup>

Los xenobióticos no se incorporan a rutas bioquímicas del metabolismo habituales, muchos de ellos son de carácter lipofílico, pueden acceder al interior de las células y en suficiente cantidad interferir con los procesos metabólicos normales.<sup>23</sup>

### **a) Pesticidas**

Los términos plaguicida y pesticida se utilizan como sinónimo, la organización de las naciones unidas para la alimentación y la agricultura (FAO por sus siglas en inglés) los define como "cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, maderas y sus productos o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos. El término incluye las sustancias destinadas a utilizarse como reguladoras del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de fruta o agentes para evitar la caída prematura de la fruta, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra la deterioración durante el almacenamiento y transporte".<sup>25</sup>

Los pesticidas se pueden clasificar de acuerdo con su mecanismo de acción, composición química u organismo contra el que van a actuar.

Químicamente se pueden dividir en orgánicos, inorgánicos y biológicos; La mayoría presentan estructura molecular orgánica y éstos se pueden subdividir principalmente en clorados, fosforados, carbamatos y piretroides. <sup>26</sup>

La clasificación de mayor use es en relación con su composición química en la cual se categorizan en distintas familias (tabla 1). <sup>27</sup>

Familia química	Ejemplos
Organoclorados	DDT, aldrín, endosulfán, endrín
Organofosforados	Bromophos, diclorvos, malatión
Carbamatos	Carbaryl, methomyl, propoxur
Tiocarbamatos	Ditiocarbamato, mancozeb, maneb
Piretroides	Cypermethrin, fenvalerato, permetrin
Derivados biperidilos	Cloromequat, diquat, paraquat
Derivados del ácido fenoxiacético	Dicloroprop, picram, silvex
Derivados cloronitrofenólicos	DNOC, dinoterb, dinocap
Derivados de triazinas	Atrazine, ametryn, desmetryn, simazine
Compuestos orgánicos del estaño	Cyhexatin, dowco, plictrán
Compuestos inorgánicos	Arsénico pentóxido, obpa, fosfito de magnesio, cloruro de mercurio, arsenato de plomo, bromuro de metilo, antimonio, mercurio, selenio, talio y fósforo blanco
Compuestos de origen botánico	Rotenona, nicotina, aceite de canola

**Tabla 1.** Clasificación de los pesticidas según su familia química. *Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. Producción + Limpia. 2012;7(2):52-73.*

Los elementos que contienen estos pesticidas en su estructura molecular y al ser usados de manera excesiva y constante en la agricultura pueden generar impacto dentro de un ecosistema. Actualmente persiste el uso desmedido de estos compuestos, se aplican dosis por encima de lo permitido, e incluso se combinan productos para mayor efectividad. <sup>28</sup>

Los pesticidas y sus residuos generan impacto directo en el medio ambiente, posterior a la fumigación, sus residuos se depositan en el suelo y por medio de diferentes procesos, los compuestos pueden llegar a ser arrastrados por la lluvia hasta alcanzar cuerpos de agua, con una afectación de la flora y fauna de lugar afectado o hasta extraerse a través de pozos para aprovechamiento humano; también se pueden dispersar por el aire y entrar en contacto directo con insectos, animales frutas, verduras, semillas y de esta manera incorporarse a la cadena alimenticia. Secundario a que la mayoría de los pesticidas son lipofílicos pueden acumularse en los tejidos de los organismos y pasar a diferentes eslabones de la cadena alimenticia. Otra vía de diseminación es la exposición directa, que representa el mayor riesgo. <sup>26</sup>

Los pesticidas generan efectos tóxicos diversos en el organismo, la gravedad de sus manifestaciones dependerá del tipo de exposición, el tiempo de exposición y la composición química del pesticida; la aparición de estos efectos secundarios puede ser inmediata buscar única cuando se ha estamos en contacto con concentraciones bajas pero repetitivas. <sup>26</sup>

En nuestro país la secretaría de medio ambiente y recursos naturales (SEMARNAT) se encarga de regular el consumo aparente de pesticidas, esto en base a la producción, la importación y la exportación, sin embargo, la cantidad real de pesticidas que se aplican en México no se conoce con certeza. <sup>26</sup>

**b) Metales pesados**

Se considera metal pesado a aquellos que tienen una densidad mayor de 5g/cm<sup>3</sup>. Los metales pesados se pueden dispersar en el medio ambiente a través de fuente natural o antropogénica. <sup>29</sup>

Las fuentes de dispersión natural más comunes son las erupciones volcánicas; sin embargo, las actividades antropogénicas predominan para su diseminación, algunos ejemplos son el uso de fertilizantes e insecticidas en la agricultura, la ganadería, la minería, la industria química, electrónica y farmacéutica, entre muchas otras actividades. <sup>29</sup>

La principal vía de exposición humana a los metales pesados es la vía oral, muchas plantas y microorganismos pueden absorber los metales pesados y después el consumidor introduciéndose a la cadena alimenticia; estos contaminantes también se pueden encontrar en cuerpos de agua que pueden ser ingeridos por distintas especies (imagen 15). <sup>30</sup>



**Imagen 15.** Fuentes de contaminación por metales pesados en aire, suelo, agua y planta. *Contaminación por metales pesados: implicaciones en salud, ambiente y seguridad alimentaria. Ingeniería Investigación y Desarrollo. 2016;16(2).*

### **c) Daño renal asociado a xenobióticos**

La enfermedad renal secundaria a la exposición de xenobióticos ha sido asociada a pesticidas como malatión, metaxurón y glifosfato, los elementos más nefrotóxicos son el arsénico, cadmio, plomo y mercurio.<sup>5</sup>

En animales de experimentación se ha reportado que el daño generado por el malatión ante una exposición aguda ha afectado a los riñones, pulmones y el diafragma. Pesticidas como el glifosfato, paraquat, carbofurano, deltametrina, entre otros, desencadenan efectos epigenéticos y daño renal resultante en ratas después de una exposición crónica. En algunos estudios, se ha sugerido que el mecanismo de acción del daño renal implica altos niveles de pseudocolinesterasa a nivel tubular distal de la nefrona.<sup>31</sup>

La evidencia científica de la toxicidad por variedad de plaguicidas en estudios humanos es escasa, sin embargo, la presencia de estos por sí solos no ha demostrado ser relevante para causar daño renal, ya que, para causar nefropatía, como agente único causal, las personas deben exponerse altas cantidades de estos compuestos o debe coexistir con otros factores etiológicos, como la diabetes o la hipertensión, para la progresión de la enfermedad.<sup>5</sup>

En el año 2015, en el estado de Aguascalientes se estudió la exposición a malatión y cipermetrina y su relación con el riesgo de daño renal en el municipio de Calvillo, en esta localidad se han aplicado durante muchos años múltiples pesticidas con finalidad agrícola y se estableció que existe exposición crónica a malatión y cipermetrina, el 9% de la población estudiada se encuentra con riesgo moderado de progresión a daño renal, lo cual sugiere que los niveles de exposición a cipermetrina y malatión, pueden constituir un factor relevante para el desarrollo de nefropatía crónica.<sup>7</sup>

## **1.5 ESTUDIOS DE IMPACTO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE AGUASCALIENTES**

En el año 2022, en la Clinical Kidney Journal se publicó el resultado de un estudio transversal, observacional y comparativo de adolescentes del estado de Aguascalientes, en donde se incluyeron 513 estudiantes de los cuales 19 tenían albuminuria persistente y 494 eran controles, a 18 de estos pacientes se le realizó biopsia renal encontrándose en el 72% de los casos glomerulomegalia, además se evidenciaron anomalías de los podocitos

en la microscopía electrónica, como lo son fusión parcial en el 100%, degeneración de microvellosidades en el 80% y aumento de orgánulos en un 60%.<sup>4</sup>

Además, en el mismo estudio, se realizó exploración ecográfica renal y se registró el volumen renal ajustado por superficie corporal (VRSC), los pacientes con albuminuria persistente tuvieron una disminución de volumen renal total (VRT) en comparación con el grupo de control (tabla 2).<sup>4</sup>

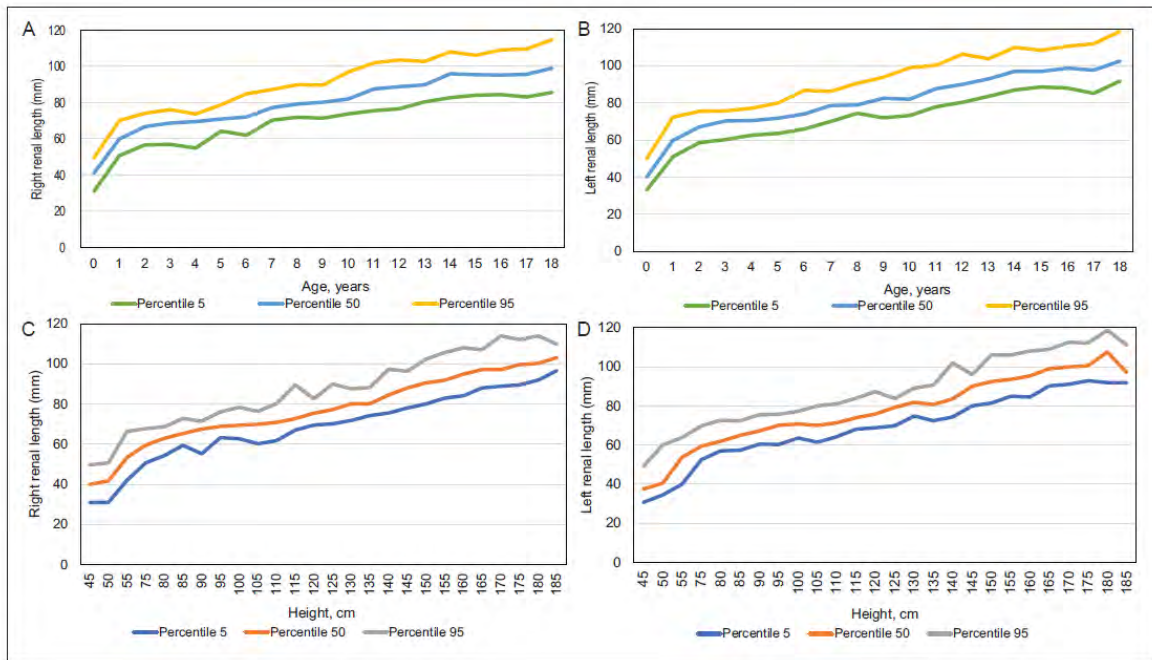
variables	Todos los pacientes ( N = 61)	Albuminuria persistente ( n = 19)	Sin albuminuria ( n = 42)	valor p
Longitudinal RK (mm), media (DE)	93,9 (9,2)	89,9 (9,2)	95,6 (8,7)	0,02
Anteroposterior RK (mm), media (DE)	43,3 (7,4)	40,6 (8,6)	44,7 (6,5)	0,05
RK transversal (mm), media (DE)	43,1 (6,3)	40,3 (7,1)	44,6 (5,8)	0,01
Percentil RK, mediana (RIC)	10 (5-50)	10 (2,5-50)	10 (5-50)	0,64
Volumen RK (ml), mediana (RIC)	94,6 (75-114)	71,4 (59,1-96,8)	97,8 (84-110)	<0,01
Volumen RK/BSA (mL/m <sup>2</sup> ), mediana (RIQ)	61,4 (51,6-70)	51,6 (40,2-70,1)	62,2 (56,2-70)	0,02
Volumen RK <percentil 10, n (%)	7 (11,4)	6 (31,5)	1 (2,3)	<0,01
LK longitudinal (mm), media (DE)	93,9 (9,6)	92,1 (9,1)	94,7 (9,9)	0,32
LK anteroposterior (mm), media (DE)	44 (6,4)	42,9 (8,2)	44,6 (5,5)	0,34
LK transversal (mm), media (DE)	42,5 (5,2)	40,8 (5,5)	43,2 (4,9)	0,09
Percentil LK, mediana (RIC)	10 (10-50)	10 (10-50)	30 (10-50)	0,78
Volumen LK (mL), media (DE)	94,2 (29,1)	86,7 (33,5)	97,6 (26,6)	0,17
Volumen/BSA (mL/m <sup>2</sup> ), mediana (RIQ)	59 (51,7-69,33)	56,1 (47,9-72,3)	60,8 (52,7-67,8)	0,46
Volumen LK <percentil 10, media (DE)	4 (6,5)	3 (15,7)	1 (2,3)	0,085
Volumen total de riñón (mL/m <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	179 (155-215)	150,5 (134,4-184,1)	195 (167,7-220,8)	<0,01

RK: riñón derecho; LR: riñón izquierdo. IQR expresado como cuartil 1-cuartil 3.

**Tabla 2.** Características por imagen de pacientes con albuminuria persistente y grupo control. *Histologic characterization and risk factors for persistent albuminuria in adolescents in a region of highly prevalent end-stage renal failure of unknown origin. Ndt Plus. 2022;15(7):1300-1311*

En el 2022, se realizó otro estudio en el estado de Aguascalientes de la población entre 0 a 18 años con la finalidad de estandarizar y percentilar el VRSC mediante técnica ecográfica, lo cual sirvió como referencia a nivel nacional e internacional de medidas normales de ambos riñones por grupo etario (imagen 16).<sup>32</sup>





**Imagen 16.** La longitud renal y la edad y altura están directamente relacionadas en una población de 0 a 18 años del estado de Aguascalientes, México. **A:** relación longitud-edad renal derecha. **B:** relación longitud-edad del riñón izquierdo. **C:** relación longitud-altura renal derecha. **D:** relación longitud-altura del riñón izquierdo. *Normal renal size by body-surface-area renal volume using ultrasound in a population aged 0-18 years from Aguascalientes State, Mexico. Journal of the Mexican Federation of Radiology and Imaging. 2023;2(3).*

## 1.6 ECOGRAFÍA RENAL

### a) Generalidades

El ultrasonido es un método diagnóstico por imagen que se basa en un sistema de transmisión de ondas a través de un cristal de cuarzo con la finalidad de generar una onda sónica, esta es aplicada a una corriente eléctrica que viaja a través de los tejidos con una frecuencia de 1,000,000 de Hertz, al encontrarse con estructuras de distintas densidades retorna al transductor generando imágenes valorables por su ecogenicidad.<sup>33</sup>

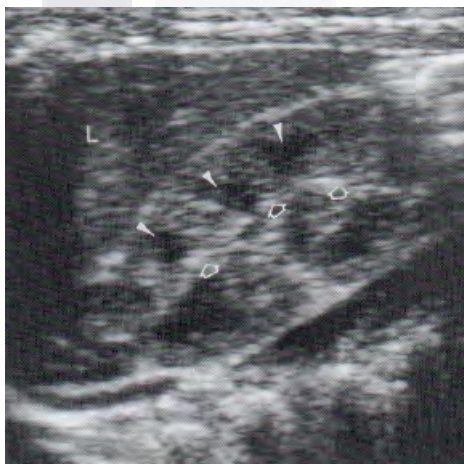
La ecografía es de amplia disponibilidad, de naturaleza no invasiva y ausencia de radiación ionizante; su principal desventaja es que es operador dependiente.<sup>33</sup>

La exploración sonográfica de los riñones no requiere algún tipo de preparación específica, se requiere un equipo de ultrasonido con transductores que oscilan en frecuencias de 3.5 y 5 mHz en adolescentes y 7.5 mHz en pacientes pediátricos y recién nacidos.<sup>34</sup>

La técnica de exploración puede llevarse a cabo con el paciente en decúbito supino, decúbito prono o posición lateral. Cada riñón debe ser examinado en los planos transversal y longitudinal. La diferencia de la longitud de ambos riñones se considera significativa si más de 1.5 cm.<sup>34</sup>

### **b) Anatomía ecográfica renal del recién nacido**

En el neonato, la ecogenicidad de la corteza renal es similar o discretamente mayor a la hepática o esplénica; las pirámides medulares son prominentes e hipoeoicas, la relación corteza médula suele ser 1.6 a 1. La ausencia de tejido adiposo en el seno renal provoca que no sea tan ecogénico. Se pueden observar lobulaciones fetales como variante anatómica normal (imagen 17).<sup>35</sup>



**Imagen 17.** Anatomía ecográfica renal normal de un neonato. Vista longitudinal. Corteza similar al hígado adyacente (l), las pirámides (punta de flecha) son prominentes, el seno renal (flechas huecas) es mínimamente ecogénico. *Siegel MJ. Ecografía pediátrica. 2004.*

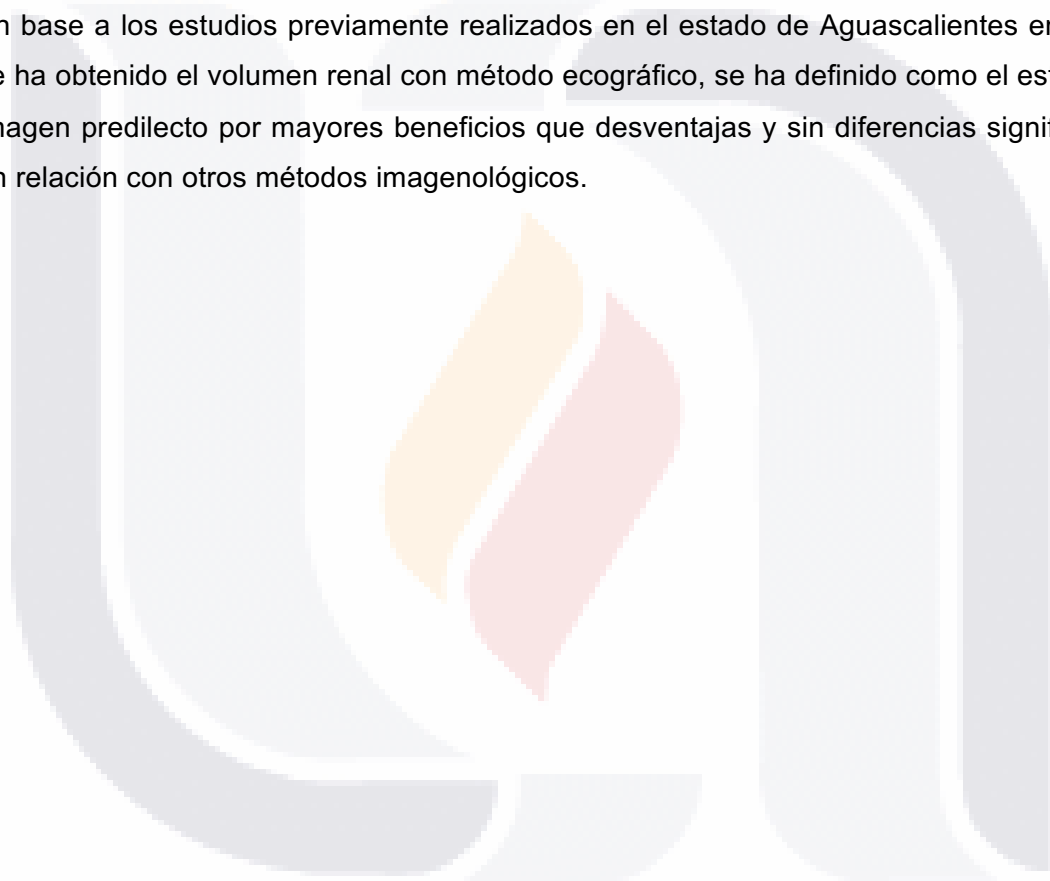
### **c) Volumen renal ecográfico en el recién nacido**

El volumen de los riñones se puede realizar por distintos estudios de imagen, sin embargo, el ultrasonido representa un método accesible, sin radiación ionizante, no invasivo y de bajo costo, la principal desventaja es que es operador dependiente.<sup>32</sup>

Las anomalías en el funcionamiento renal congénitas o adquiridas pueden tener un impacto en el tamaño renal, además se debe tomar en cuenta las características antropométricas individuales de cada paciente como peso, talla, área de superficie corporal e índice de masa corporal, además se debe tomar en cuenta la raza del paciente.<sup>32</sup>

El volumen renal se calcula ajustado a la superficie corporal, se distribuye de manera normal independientemente de la talla del paciente, género y riñón que sea valorado, es decir, derecho o izquierdo.<sup>32</sup>

En base a los estudios previamente realizados en el estado de Aguascalientes en donde se ha obtenido el volumen renal con método ecográfico, se ha definido como el estudio de imagen predilecto por mayores beneficios que desventajas y sin diferencias significativas en relación con otros métodos imagenológicos.



## CAPITULO 2. METODOLOGÍA

### 2.1 JUSTIFICACIÓN

#### *a) Magnitud e impacto*

El estado de Aguascalientes se encuentra en uno de los primeros 5 lugares a nivel mundial con ERC y la etiología predominante es de origen desconocido.

Algunos de los factores de riesgo que se han relacionado con la ERC de causa desconocida son la exposición a plaguicidas y metales pesados, en estudios realizados en la última década en el estado de Aguascalientes se han encontrado altas concentraciones de metales pesados y fluoruros en los acuíferos que abastecen a los distintos municipios del estado, además se ha estudiado que los niveles de exposición a pesticidas como cipermetrina y la co-exposición a malatión pueden constituir un riesgo relevante para la progresión de ERC.

El pico de incidencia de la ERC de causa desconocida en el estado de Aguascalientes es entre los 20 y 30 años; en las biopsias renales realizadas en el estado en la última década, se ha encontrado glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

En los últimos estudios realizados en el estado de Aguascalientes, se ha encontrado la asociación entre menor volumen renal ecográfico y albuminuria persistente, además a la mayoría de estos pacientes se les ha realizado biopsia renal encontrándose glomerulomegalia y anomalías podocitarias, esto podría significar un escenario previo para el desarrollo de ERC de origen desconocido, que podría ser explicado por la exposición crónica a los niveles de diferentes xenobióticos que enfrentan los habitantes del estado, como se ha demostrado en investigaciones anteriores.

La exposición continua a metales, metaloides y pesticidas puede causar daños en el desarrollo renal durante el embarazo, así que tomando en cuenta los cambios en el volumen renal caracterizado por ultrasonido y los altos niveles de exposición a xenobióticos que tiene la población en Aguascalientes, se puede decir que es de gran relevancia relacionar dichos xenobióticos en el embarazo y la nefrogénesis fetal, valorando mediante ecografía renal a

un grupo de recién nacidos, con la finalidad de detectar anomalías en el volumen renal desde el nacimiento.

**b) Aplicabilidad**

La ecografía es un método diagnóstico de imagen de fácil acceso, económico, no invasivo, sin radiación ionizante y certero, el cual puede ser utilizado como método de cribado y detectar disminución del volumen renal ecográfico desde el nacimiento ya que la nefropatía de origen desconocido progresa silenciosamente hasta la etapa final de la enfermedad renal, por lo tanto, la detección temprana de esta patología es relevante ya que proporciona más tiempo y oportunidades para su evaluación, prevención y tratamiento.

**c) Factibilidad**

El presente estudio se deriva a partir de una serie de investigaciones que asocian anomalías histopatológicas renales con un menor volumen de los riñones por ecografía, además del alta prevalencia de ERC en el estado de Aguascalientes de etiología desconocida y la relación entre el desarrollo de nefropatía secundario a exposición de xenobióticos, que demostrado en algunos estudios, en el estado de Aguascalientes existen altos niveles de pesticidas y metales pesados empleados por la industria agrícola de la región.

Se realizó un estudio de tamizaje a mujeres embarazadas entre 18 y 40 años, en puerperio mediato, con embarazo normoevolutivo y sin patología (excluyendo la obesidad y sobrepeso), con recién nacidos sanos, de quienes se obtuvo muestra de orina y líquido amniótico, a los recién nacidos se les realizó ecografía renal por médicos residentes del servicio de imagenología diagnóstica, con equipo ecográfico óptimo, de alta resolución.

**d) Propósito del estudio**

Determinar si existe asociación entre los niveles de pesticidas y metales pesados registrados en la orina de la madre, orina del recién nacido o líquido amniótico y el volumen renal ajustado a superficie corporal mediante ecografía, así como determinar los niveles séricos de creatinina y cistatina neonatales, con sus tasas de filtrado glomerular y su asociación con el VRT.

## **2.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe menor volumen renal ecográfico en los recién nacidos con mayores niveles de xenobióticos?

## **2.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

México se encuentra entre las 10 naciones con mayor incidencia de ERC en el mundo, a nivel mundial esta patología es causada por enfermedades crónicas como DM o HAS, sin embargo, en nuestro país la principal causa de esta entidad es de origen desconocido.

El estado de Aguascalientes cuenta con un Registro Estatal de Enfermedad Renal Crónica desde el 2018, en el año 2021 se estimó una prevalencia de 142.92 por cada 100,000 habitantes no trasplantados y una prevalencia de 215.20 por cada 100,000 habitantes trasplantados.

La etiología de origen desconocido es la primera causa de ERC en el estado y con la finalidad de resolver esta incógnita se han realizado estudios en donde se ha observado hipoplasia renal medida por ecografía renal, albuminuria persistente y daño podocitario en la población de 20 a 40 años del estado.

En el estado de Aguascalientes existen altos niveles de distintos xenobióticos, en los suministros de agua hay altas concentraciones de metales pesados y fluoruros, además del uso de pesticidas en los campos de cultivo, como lo han reportado algunos estudios en los últimos años.

La presencia de estos xenobióticos pudiera alterar la nefrogénesis fetal, que pudiera traducirse en alteración del volumen renal del recién nacido y mayor riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica a edad temprana sin una causa claramente conocida.

## 2.4 OBJETIVOS

### a) *Objetivo general:*

Evaluar la asociación entre la exposición a xenobióticos en la etapa perinatal con respecto al VRT neonatal.

### b) *Objetivos específicos:*

1. Determinar los niveles de metales, metaloides y pesticidas en muestras de orina de la madre, orina del recién nacido y líquido amniótico
2. Determinar el volumen renal de ambos riñones ajustado a la superficie corporal mediante la fórmula de Dubois en los recién nacidos.
3. Determinar la asociación entre los niveles de metales, metaloides y pesticidas en la etapa perinatal y su efecto en el VRT de los recién nacidos.
4. Determinar la relación entre el VRT y los valores de creatinina y cistatina séricos neonatales, así como sus tasas de filtrado glomerular.

## 2.5 TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, transversal, analítico.

## 2.6 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Mujeres en puerperio mediato, entre 18 y 40 años, sin enfermedades diferentes a sobrepeso u obesidad, con embarazo a término, normoevolutivo y sus neonatos sanos nacidos entre febrero de 2022 y agosto de 2023 en el Hospital de la Mujer de Aguascalientes.

## 2.7 CRITERIOS DE SELECCIÓN

### a) Criterios de inclusión

- Mujeres en puerperio mediato, entre 18 y 40 años, sin enfermedades diferentes a sobrepeso u obesidad, con embarazo a término, normo evolutivo con recién nacidos sanos.

### b) Criterios de exclusión

- Mujeres en puerperio mediato menores de 18 años.
- Mujeres en puerperio mediato mayores de 40 años.
- Mujeres en puerperio mediato con cualquier tipo de diabetes.
- Mujeres en puerperio mediato con algún estado hipertensivo en embarazo o puerperio inmediato.
- Mujeres en puerperio mediato con recién nacidos pretérmino.
- Recién nacidos con alguna patología.

### c) Criterios de eliminación

- Recién nacidos con patología renal detectada por ultrasonido.
- Pacientes con muestras biológicas insuficientes o que no hayan acudido a la realización del ultrasonido.
- Ausencia de algún registro en la base de datos.

## 2.8 DESCRIPCIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Categorías	Indicador	Tipo de escala
Sexo	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de la especie humana.	Masculino	Porcentaje	Nominal
		Femenino		
Antropometría	Estudio cuantitativo de las características físicas del ser humano.	Peso del recién nacido	Frecuencia	Razón
		Talla		
		Superficie corporal		



<b>Volumen renal ecográfico</b>	Espacio que ocupa un cuerpo en tres dimensiones obtenido mediante ultrasonido renal con la fórmula: $\pi / 6$ (eje longitudinal x eje anteroposterior x eje transversal)	Continua	Promedio	Continua
<b>Percentil</b>	Medida estadística de posición, que divide la distribución ordenada de los datos en cien partes iguales.	$\leq 5, 6 - 25, 25 - 50, 50 - 75, 75 - 100$	Porcentaje	Nominal
<b>Función renal</b>	Eliminación de productos metabólicos y toxinas que se encuentran en el flujo sanguíneo.	Creatinina TFG Cr Cistatina TFG cistatina	Porcentaje	Intervalo
<b>Pesticidas</b>	Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causan perjuicio o que interfieren de cualquier forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, maderas y sus productos o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en o sobre sus cuerpos.	Dimetoato Picloram Metoxuron Ametrina Carbofuran Fipronil Atrazina Dinotefurán Tiabendazol Oxandrolona Carbendacima Meclizina Molinate Metomilo Emamectina Glifosato Tiacloprid AMPA Lambda cialotrina Tiametoxam Clotianidina Ácido 2,4-diclorofenoxiacético Piraclostrobina Imidacloprid Malatión Imazalil	Porcentaje	Intervalo

		Diazinón Clorpirifos		
<b>Metales pesados</b>	Aquellos que tienen una densidad mayor de 5g/cm <sup>3</sup> . Los metales pesados se pueden dispersar en el medio ambiente a través de fuente natural o antropogénica.	Litio Berilio Galio Arsénico Selenio Aluminio Rubidio Estroncio Plata Vanadio Cadmio Cromo Indio Manganeso Cesio Bario Colbalto Talio Niquel Plomo Cobre Bismuto Uranio	Porcentaje	Intervalo

## 2.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva en base al tipo de variable.

Para las variables continuas se evaluó la distribución mediante fórmula de Kolmogorov Smirnov. Las variables continuas con distribución normal fueron descritas con media y desviación estándar, mientras que las variables con distribución anormal se utilizó mediana e intervalo intercuartilar. Las variables dicotómicas u ordinales se expresaron con frecuencias relativas y absolutas.

La comparación entre los grupos de percentiles se realizó en base al tipo de variable. Las variables continuas de distribución normal se utilizó análisis de varianza, mientras que las variables de distribución anormal, se utilizó prueba de Kruskal Wallis; para las variables dicotómicas se utilizó Chi<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher según corresponda.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Para el análisis de factores de riesgo asociados al desenlace, que puede ser percentil menor de 5 o de 10, se utilizó regresión logística expresada con razón de momios e intervalos de confianza al 95%.

La variable continua de volumen renal / superficie corporal, se evaluó con regresión lineal, coeficiente  $\beta$  e intervalos de confianza al 95%.

Se realizó análisis multivariado, tanto por regresión logística como por regresión lineal, de las variables con significancia estadística menor de 0.15, biológicamente relevantes y que no presenten fenómenos de interacción o confusión.

Valor de  $p < 0.05$  fue considerado como significativo, se usará Microsoft Excel y Stata versión 14.

## **2.10 TIPO DE MUESTREO**

No probabilístico, por conveniencia.

## CAPITULO 3. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

### 3.1 CARACTERÍSTICAS PARTICULARES DEL LUGAR Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el estado de Aguascalientes, lugar caracterizado por alta prevalencia de ERC de origen desconocido, además de sitio con alto uso de pesticidas y exposición a metales pesados. El estudio se llevó a cabo en el hospital de la mujer de Aguascalientes, hubo un total de 299 pacientes púérperas y sus recién nacidos, seleccionados acorde a los criterios de inclusión, se tomaron 299 muestras de líquido amniótico y orina de la madre, así como 210 muestras de orina del recién nacido; de todos los recién nacidos (299) se obtuvo prueba de sangre y ecografía renal.

### 3.2 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de los datos se realizó mediante interrogatorio directo registrado en cuestionario impreso (anexo A), en donde se preguntan los datos del paciente de estudio, antecedentes patológicos, exposición a xenobióticos, se registran los datos del recién nacido como sexo, peso, talla, edad gestacional, anomalías al nacimiento, superficie corporal, volumen renal ecográfico, valores de creatinina y cistatina.

#### **a) Antropometría**

Se registró peso y talla medidos al cuarto día de nacimiento, Se obtuvo la superficie corporal mediante la fórmula de Dubois. Superficie Corporal ( $m^2$ ) =  $0.007184$  (Altura cm)<sup>0.725</sup> (peso Kg)<sup>0.425</sup>.

#### **b) Ecografía renal**

Cuatro médicos residentes del servicio de imagenología realizaron ecografía bidimensional en tiempo real con equipo de ultrasonido portátil de marca SonoScape modelo E2V, con transductor convexo modelo 3C-A, se obtuvieron las dimensiones máximas de los riñones en eje longitudinal, anteroposterior y transversal, con técnica habitual para sonografía de los riñones.

El volumen renal se obtuvo mediante la fórmula elipsoide: Volumen Renal ( $ml$  o  $cm^3$ ) = (Longitudinal cm) (Anteroposterior cm) (Transversal cm)  $(\frac{\pi}{6})$ .

Se adaptó el volumen renal a la superficie corporal con la siguiente fórmula:

$$\text{BSARV (ml/m}^2\text{)} = \left( \frac{\text{Volumen Renal}}{\text{Superficie Corporal}} \right).$$

Para obtener el VRT se sumó el VRSC de cada riñón.

**c) *Determinación de creatinina y cistatina***

La determinación de creatinina urinaria fue mediante química seca y la determinación de cistatina urinaria se llevó a cabo mediante química húmeda (Equipo: Othoclinical Diagnosis, Vitros 4600).

**d) *Determinación de tasa de filtrado glomerular***

Se determinó la tasa de filtrado glomerular de la madre mediante la fórmula CKD EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y en los recién nacidos con la fórmula de Bedside Schwartz, ambas proporcionadas por National Kidney Foundation.

**e) *Determinación de pesticidas***

La determinación de pesticidas se llevó a cabo en orina y líquido amniótico con la metodología establecida por Erick Sierra y colaboradores en la Universidad de Guadalajara con el equipo HPLC 1200 Acoplado a un detector Agilent technologies 6430-B Triple Quad MS/MS.

**f) *Determinación de metales pesados***

La determinación de metales pesados se llevó a cabo en orina y líquido amniótico con la metodología recomendada por Felipe Lozano y colaboradores en la Universidad de Guadalajara con el equipo IPC-MS De Agilent (Inductively coupled plasma).

### **3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Las madres incluidas en el protocolo firmaron un documento de consentimiento informado (Anexo B), previo a la recolección de datos, toma de biológicos y realización de ecografía. Se aplicó el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como, la declaración de Helsinki, creada por la Asociación Médica Mundial durante la 18ª Asamblea Médica Mundial en 1964, enmendada por última ocasión en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

El protocolo fue sometido y aprobado por el comité de ética del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con el número de aprobación 2023-R-61.

### 3.4 RECURSOS PARA EL ESTUDIO

**a) Recursos humanos**

Médicos residentes de imagenología diagnóstica y terapéutica del CHMH

Médicos residentes de ginecoobstetricia del Hospital de la Mujer, Ags.

Personal de enfermería del Hospital de la Mujer, Ags.

Médicos pasantes del servicio social del CHMH

Lic. en Análisis Químico-Biológicos

**b) Recursos materiales**

Ultrasonido portátil de marca SonoScape modelo E2V

Equipo de laboratorio Othoclinical Diagnosis, Vitros 4600

Equipo de laboratorio HPLC 1200 Acoplado a un detector Agilent technologies 6430-B Triple Quad MS/MS.

Equipo de laboratorio IPC-MS De Agilent (Inductively coupled plasma).

Equipo de cómputo

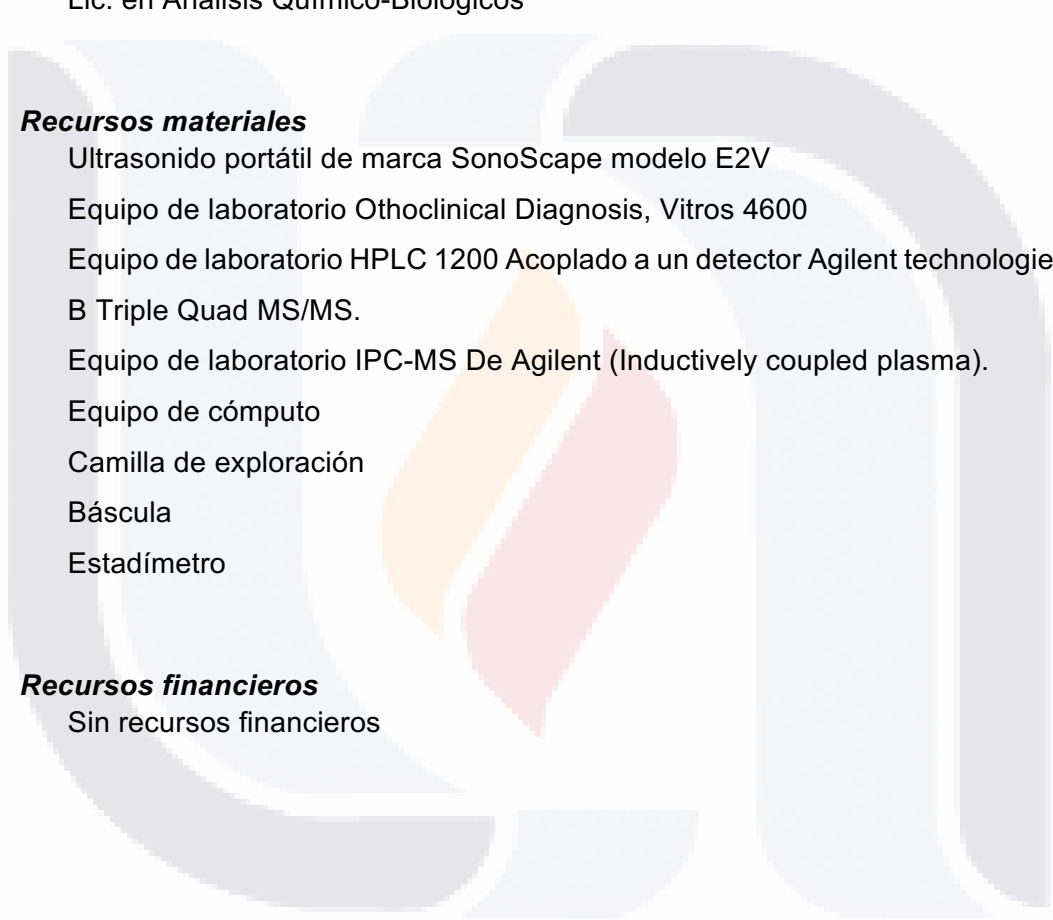
Camilla de exploración

Báscula

Estadímetro

**c) Recursos financieros**

Sin recursos financieros



## CAPITULO 4. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 299 madres y sus 299 recién nacidos, al grupo de las madres se les midió pesticidas y metales pesados en la orina, se tomó líquido amniótico a todas las pacientes y se obtuvieron 210 muestras de orina neonatal para medición de los mismos compuestos, así como muestra de sangre neonatal a los 299 recién nacidos para cuantificación de creatinina y cistatina, con sus TFG respectivas, además a todos los recién nacidos (299) se les realizó ecografía renal.

La mediana del peso de todos los neonatos fue de 3255 g y la mediana de la superficie corporal fue de 0.206 m<sup>2</sup>

Para obtener el VRT se sumó el volumen renal de cada riñón ajustado a la superficie corporal, la mediana de VRT en los neonatos fue de 115.03 ml/m<sup>2</sup>, el valor mínimo fue de 50.2 ml/m<sup>2</sup> y el mayor de 228 ml/m<sup>2</sup>.

Se percentilaron los valores del VRT en los recién nacidos (tabla 3), el valor correspondiente al percentil ≤ 5 fue de 50.2 a 73.8 ml/m<sup>2</sup> y los valores relacionados con el percentil >75 resultaron de 131 a 228 ml/m<sup>2</sup>.

**Tabla 3.** Número de recién nacidos en relación con percentiles de VRT neonatal

	Percentil ≤ 5	Percentil 6 - 25	Percentil 25 - 50	Percentil 50 - 75	Percentil > 75
Volumen renal total ajustado a superficie corporal	50.2 - 73.8	73.8 - 95.8	96.36 - 113.04	113.25 - 130.87	131 - 228
Número de recién nacidos	15	59	75	75	75

De los 299 recién nacidos, 162 fueron del sexo masculino, lo cual representa 54.1%, de los 15 recién nacidos en el percentil  $\leq 5$  de VRT, 11 (73.4%) fueron de sexo femenino y 4 (26.6%) de sexo masculino.

La mediana del peso ganado en el embarazo de las madres fue de 11.3 kg; se encontró que las madres con mayor ganancia ponderal se asociaron con menor VRT neonatal, para los recién nacidos ubicados en el percentil  $\leq 5$  de VRT la mediana del peso ganado por sus madres en el embarazo fue de 14.5 kg, mientras que para los recién nacidos en el percentil  $>75$ , la mediana de ganancia ponderal de sus madres durante el embarazo fue de 11.6kg.

En la tabla 4 se compara la distribución por sexo y la ganancia ponderal de las madres en kg durante el embarazo en relación con los percentiles de VRT neonatal.

**Tabla 4.** Distribución de sexo y peso de las madres ganado en el embarazo en los distintos percentiles de VRT neonatal

Variable			Total 299	Percentil $\leq 5$ (50.2 – 73.8) N=15	Percentil 6 - 25 (73.8-95.8) N=59	Percentil 25 - 50 (96.36 -113.04) N=75	Percentil 50 - 75 (113.25- 130.87) N=75	Percentil $> 75$ (131-228) N=75	Valor de p
Sexo	Masc	N	162	4	28	39	39	52	0.012
		%	(54.1%)	(26.6%)	(47.4%)	(52%)	(52%)	(69.3%)	
	Fem	N	137	11	31	36	36	23	
		%	(45.9%)	(73.4%)	(52.6%)	(48%)	(48%)	(30.7%)	
Peso ganado en el embarazo en kg, m (S)			11.3 (5.7)	14.5 (6.2)	12.5 (5.3)	10.3 (4.8)	10.2 (5.8)	11.8 (6.3)	0.012

*N: número de neonatos, %: número en porcentaje, m: media, S: desviación estándar*

Al determinar la creatinina sérica de los neonatos, la mediana fue de 0.56 mg/dl; la mediana de la TFG en base a la creatinina sérica del recién nacido fue de 40.8 ml/min; la mediana de cistatina sérica neonatal tuvo un valor de 1.75 mg/dl, con una mediana de TFG de 44.6 ml/min.

Los recién nacidos con VRT en el percentil  $\leq 5$  tuvieron mayor valor de creatinina y cistatina séricas, con resultados de 0.66 mg/dl ( $p = 0.011$ ) y 2.06 mg/dl ( $p = 0.072$ ), además de menor



TFG ajustado a creatinina y cistatina, con valores de mediana de 33.1 ml/ (p = 0.018) y 37.4 ml/min (p = 0.072) respectivamente.

En la tabla 5 se comparan los resultados de creatinina y cistatina séricas neonatales, así como las TFG, en relación con el VRT por percentiles.

**Tabla 5.** Relación de creatinina y cistatina séricas neonatales, TFG ajustado con creatinina y cistatina séricas neonatales, con percentiles de VRT neonatal

Variable	Total 299	Percentil ≤ 5 (50.2 – 73.8) N=15	Percentil 6 - 25 (73.8-95.8) N=59	Percentil 25 - 50 (96.36 -113.04) N=75	Percentil 50 - 75 (113.25- 130.87) N=75	Percentil > 75 (131-228) N=75	Valor de p
Media creatinina sérica neonatal, (S)	0.56 (0.18)	0.66 (0.10)	0.54 (0.20)	0.56 (0.20)	0.57 (0.19)	0.55 (0.16)	0.011
Media TFG Cr sérica neonatal, (S)	40.8 (11.9)	33.1 (5.5)	42.6 (12.4)	41.2 (12)	40 (12.3)	41.5 (11.5)	0.018
Media Cistatina sérica neonatal, (S)	1.75 (0.47)	2.06 (0.47)	1.76 (0.45)	1.72 (0.41)	1.79 (0.52)	1.67 (0.46)	0.072
Media TFG Cistatina sérica neonatal, (S)	44.6 (11.8)	37.4 (7.3)	44.1 (10.4)	45.1 (12.6)	44.1 (12.3)	46.6 (11.7)	0.072

S: desviación estándar

En todos los pacientes se encontró la presencia de algún xenobiótico, en la orina de la madre en el 91.6% de las muestras, en el líquido amniótico en el 92.9% de las muestras y en la orina neonatal en el 92.3% de las muestras. (Tabla 6)

Los pesticidas de mayor frecuencia en alguna de las muestras fueron el 2-4D, malatión, molinato, glufosinato, picloram y oxandrolona, la presencia de estos xenobióticos se distribuyó acorde a los percentiles de VRT neonatal. (Tabla 6)

**Tabla 6.** Distribución de xenobióticos y su presencia en los biológicos en los distintos percentiles de VRT neonatal

Variable	Total 299	Percentil ≤ 5 (50.2 – 73.8) N=15	Percentil 6 - 25 (73.8-95.8) N=59	Percentil 25 - 50 (96.36 -113.04) N=75	Percentil 50 - 75 (113.25- 130.87) N=75	Percentil > 75 (131-228) N=75	Valor de p
<b>Algún xenobiótico, n (%)</b>	299 (100)	15 (100)	59 (59)	75 (100)	75 (100)	75 (100)	
<b>Pesticidas OM, n (%)</b>	274 (91.6)	15 (100)	55 (93.3)	79 (93.3)	67 (89.3)	67 (89.3)	0.578
<b>Pesticidas LA, n (%)</b>	278 (92.9)	13 (86.6)	54 (91.5)	70 (93.3)	71 (94.6)	70 (93.3)	0.833
<b>Pesticidas OB, n (%)</b>	194 (92.3)	9 (100)	36 (92.3)	53 (96.3)	46 (92)	50 (87.7)	0.441
<b>Numero de pesticidas, med (IIC)</b>	4 (3 – 5)	4 (3 – 4)	5 (4 – 5)	4 (4 – 5)	4.5 (3 – 6)	4 (3 – 4)	0.489
<b>Ametrina</b>	59 (19.7)	3 (20)	10 (16.9)	19 (25.3)	12 (16)	15 (20)	0.656
<b>Atrazina</b>	33 (11)	2 (13.3)	3 (5.1)	13 (17.3)	6 (8)	9 (12)	0.198
<b>Dimetoato</b>	24 (8)	2 (13.3)	7 (11.8)	5 (6.6)	6 (8)	4 (5.3)	0.614
<b>Imazalil</b>	10 (3.3)	1 (6.6)	0	4 (5.3)	2 (2.6)	3 (4.0)	0.451
<b>Glufosinato</b>	128 (42.8)	9 (60)	24 (40.6)	37 (49.3)	30 (40)	28 (37.3)	0.356
<b>Malatión</b>	232 (77.6)	11 (73.2)	46 (77.9)	57 (76)	61 (81.3)	57 (76)	0.912
<b>Metomilo</b>	53 (17.7)	9 (60)	16 (27.1)	10 (13.3)	9 (12)	9 (12)	<0.001
<b>Molinato</b>	147 (49.1)	3 (20)	26 (44.1)	39 (52)	41 (54.6)	38 (50.6)	0.139
<b>Oxandrolona</b>	71 (23.7)	6 (40)	17 (28.8)	17 (22.6)	14 (18.6)	17 (22.6)	0.381
<b>Picloram</b>	126 (42.1)	8 (53.3)	29 (49.1)	38 (50.6)	26 (34.6)	25 (33.3)	0.081
<b>2,4,-D</b>	280 (93.6)	15 (100)	57 (96.6)	71 (94.6)	66 (88)	71 (94.6)	0.187
<b>2,4,-D &gt; 10ng/ml</b>	84 (28.1)	10 (66.6)	22 (37.2)	25 (33.3)	16 (21.3)	11 (14.6)	<0.001
<b>Tiametoxamida (n=67)</b>	12 (17.9)	1 (11.1) n=9	6 (35.2) n=17	3 (15) n=20	1 (8.3) n=12	1 (11.1) n=9	0.295

N: número, %: número en porcentaje, OM: orina mamá, LA: líquido amniótico, OB: orina bebé, IIC: intervalo intercuartílico

Se cuantificaron los niveles de pesticidas en la orina de la mama y el líquido amniótico (tabla 7), así como los niveles de pesticidas en la orina del recién nacido (tabla 8) y todos se relacionaron con los percentiles de VRT neonatal.

En el percentil ≤ 5 de VRT neonatal se encontraron valores mayores de dimetoato en comparación con el resto de los percentiles (421 ng/ml en el percentil ≤ 5 vs. 119 ng/dl en el percentil >75, p 0.062); el porcentaje de malatión fue mayor en los neonatos catalogados en el percentil ≤ 5 de VRT, estuvo presente en 7 de los 15 pacientes (46.6%, p 0.001).

El metomilo en el líquido amniótico estuvo presente en 53 de todos los neonatos (17.7%), al distribuirse en los distintos percentiles de VRT neonatal, se encontró en 9 (60%) neonatos

del percentil  $\leq 5$ , 16 (27.1%) neonatos del percentil 6 – 25, 10 (13.3%) neonatos del percentil 25 – 50, 9 (12%) neonatos del percentil 50 – 75 y 9 (12%) neonatos del percentil  $> 75$  ( $p < 0.001$ ).

Los valores de picloram en el líquido amniótico fueron mayores en el percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal, con valor de mediana de 799 ng/ml vs. 676 ng/ml, 180 ng/ml, 117 ng/ml y 227 ng/ml en los percentiles 6 – 25, 25 – 50, 50 – 75 y  $> 75$  respectivamente ( $p 0.142$ ).

El 2-4D se encontró en la orina de la madre con niveles mayores en el percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal que en el resto de los percentiles (21.6 ng/ml en el percentil  $\leq 5$  vs. 2.8 ng/ml en el percentil  $> 75$ ,  $p 0.001$ ); a 197 recién nacidos se les detectó 2-4D en líquido amniótico, de ellos 12 fueron en el percentil  $\leq 5$ , 42 en el percentil 6 – 25, 59 en el percentil 25 – 50, 39 en el percentil 50 – 75 y 45 en el percentil  $> 75$  ( $p 0.004$ ). Los valores de 2-4D en el líquido amniótico fueron mayores en el percentil  $\leq 5$ , con mediana de 43.3 ng/ml vs. 1.8 ng/ml, 1.9 ng/ml, 1.7 ng/ml y 2.1 ng/ml en los percentiles 6 – 25, 25 – 50, 50 – 75 y  $> 75$  respectivamente ( $p 0.019$ ). En la orina del recién nacido los niveles de 2-4D fueron mayores en el percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal que en el resto de los percentiles (11.2 ng/ml en el percentil  $\leq 5$  vs. 3.2 ng/ml en el percentil  $> 75$ ,  $p 0.027$ ).

**Tabla 7.** Pesticidas y su presencia en orina de madre y líquido amniótico distribuidos en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal

Variable	Total 299	Percentil $\leq 5$ (50.2 – 73.8) N=15	Percentil 6 - 25 (73.8-95.8) N=59	Percentil 25 - 50 (96.36 -113.04) N=75	Percentil 50 - 75 (113.25- 130.87) N=75	Percentil $> 75$ (131-228) N=75	Valor de p
Ametrina, OM n (%)	56 (18.7)	3 (20)	9 (15.2)	17 (22.6)	12 (16)	15 (20)	0.783
Ametrina OM, med (IIC)	9 (5.1-15.4)	7.8 (6.1 – 9.6)	9.7 (3.0-17.4)	7.9 (4.9-15.2)	10.4 (5.4-15.4)	9.9 (6.1-14.6)	0.980
Ametrina LA, n (%)	2 (0.6)	0	0	2 (2.6)	0	0	0.853
Ametrina LA, med (IIC)	9.1 (2.3-15.9)	0	0	9.1 (2.3-15.9)	0	0	1.0
Ametrina/Cr LA, med (IIC)	585 (33.9-11.37)	0	0	585 (33.9-11.37)	0	0	NA
Atrazina OM, n (%)	33 (11.04)	2 (13.3)	3 (5.1)	13 (17.3)	6 (8)	9 (12)	0.198
Atrazina OM, med (IIC)	34.3 (24.7-66.1)	32.4 (30.5 – 34.3)	25.9 (16.4-35.8)	26.6 (15.7-59.7)	49 (24.4-73.2)	49.4 (39.2-76.4)	0.310
Atrazina/Cr OM, med (IIC)	61.2 (39.3-122.4)	36.4 (23.9 – 48.9)	38.3 (33.4-48.9)	60.4 (33.1-170)	64.3 (39.3-87.1)	114.6 (61.7-127.3)	0.171
Atrazina LA, n (%)	0	0	0	0	0	0	NA
Dimetoato, n (%)	4 (1.34)	0	1 (1.69)	0	1 (1.3)	2 (2.6)	0.761

Dimetoato OM, med (IIC)	25.5 (14.3-48.5)	0	12.03	0	34.3	39.6 (16.6 – 62.7)	0.406
Dimetoato/Cr OM, med (IIC)	31.1 (20.1-42.4)	0	11.6	0	51.4	31.1 (28.6-33.5)	0.259
Dimetoato LA n (%)	20 (6.6)	2 (13.3)	6 (10.1)	5 (6.6)	5 (6.6)	2 (2.6)	0.283
Dimetoato LA, med (IIC)	239 (158-360)	421 (252 – 590)	280 (249-411)	242 (168-1158)	142 (51-218)	119 (2-236)	0.062
Dimetoato/Cr LA, med (IIC)	14676 (10888-25585)	27389 (12602-42176)	17785 (11354-24217)	26953 (14804-148784)	10205 (3193-11908)	10790 (82-21498)	0.136
Imazalil OM, n (%)	1 (0.3)	0	0	0	0	1 (1.3)	0.654
Imazalil OM, med	24.7	0	0	0	0	24.7	NA
Imazalil OM/Cr, med	79.7	0	0	0	0	79.7	NA
Imazalil LA, n	0	0	0	0	0	0	0
Malatión, n (%)	64 (21.4)	7 (46.6)	15 (25.4)	23 (30.6)	12 (16)	7 (9.3)	0.001
Malatión OM, med (IIC)	126.4 (62-179)	85.3 (58.7 – 170.6)	115 (69 -151)	133 (4-199)	157 (42-319)	122 (94-176)	0.930
Malatión/Cr OM, med (IIC)	144 (61-457)	135.2 (63.4 – 142.1)	115.2 (43.9 - 515)	220 (48 - 639)	201 (40 - 457)	187 (91-299)	0.701
Malatión LA, n (%)	226 (75.5)	11 (73.3)	46 (77.9)	54 (72)	59 (78.6)	56 (74.6)	0.884
Malatión LA, med (IIC)	137 (47 - 279)	725 (94.6 – 2012)	140 (65-516)	133 (39-412)	137 (41-228)	124 (57-206)	0.148
Malatión LA ≥ 1000 ng/ml, n (%)	29 (9.7)	4 (26.6)	7 (11.8)	7 (9.3)	5 (6.6)	6 (8)	0.178
Malatión/Cr LA, med (IIC)	16038 (5945-44732)	36269 (995-118355)	19888 (5945 - 47589)	10951 (3223-442027)	16296 (8106-38564)	15034 (7737-53412)	0.427
Metomilo OM	0	0	0	0	0	0	NA
Metomilo LA, n (%)	53 (17.7)	9 (60)	16 (27.1)	10 (13.3)	9 (12)	9 (12)	<0.001
Metomilo, med (IIC)	92 (74-128)	86.6 (85.1 – 129.6)	93.8 (72-123)	78 (67-97)	155 (99-163)	79 (72-97)	0.1086
Metomilo/Cr LA, med (IIC)	5773 (3480-12442)	5773 (5082 – 6480)	7157 (4266-12604)	4707 (2596-10307)	12603 (4517-13213)	4396 (3480-6057)	0.562
Molinato OM, n (%)	133 (44.4)	3 (20)	24 (40.6)	36 (48)	36 (48)	34 (45)	0.313
Molinato OM, med (IIC)	250 (175-391)	332 (276 – 786)	225 (161-388)	226 (166-338)	238 (159-393)	262 (193-422)	0.501
Molinato/Cr OM, med (IIC)	503 (247-944)	417 (216 – 24587)	435 (262-939)	452 (246-1338)	605 (224-937)	510 (323-885)	0.987
Molinato LA, n (%)	2 (0.6)	0	0	2 (0.6)	0	0	0
Molinato, med (IIC)	214 (95-333)	0	0	214 (95-333)	0	0	NA
Molinato/Cr LA, med (IIC)	2969 (1802-4135)	0	0	2969 (1802-4135)	0	0	NA
Oxandrolona OM, n (%)	69 (23.1)	6 (40)	16 (27.1)	16 (21.3)	14 (18.6)	17 (22.6)	0.417
Oxandrolona OM, med (IIC)	43 (28-71)	58.7 (43.1 – 70)	44.7 (23.4-72)	44 (34-70)	52 (28-114)	34 (23-60)	0.717
Oxandrolona OM, med (IIC)	77 (47-136)	56.4 (47.4 – 84.8)	65.4 (33.2-124)	80 (68-200)	72 (42-171)	81 (48-136)	0.375
Oxandrolona LA, n (%)	2 (0.6)	0	1 (1.6)	1 (1.3)	0	0	NA
Oxandrolona, med (IIC)	108 (65-152)	0	62.2	152	0	0	NA
Oxandrolona/Cr, LA med (IIC)	7577 (5018-10136)	0	5018	10136	0	0	NA
Paratión OM, n (%)	0	0	0	0	0	0	NA
Paratión LA, n (%)	1 (0.3)	0	0	1 (1.3)	0	0	NA

Paratión LA, med	73.6	0	0	73.6	0	0	NA
Paratión/Cr LA, med	93.2	0	0	93.2	0	0	NA
Picloram OM, n (%)	49 (16.3)	5 (33.3)	14 (23.7)	14 (18.6)	10 (13.3)	6 (8)	0.039
Picloram OM, med (IIC)	199.2 (132 – 270)	145 (116 – 199)	258 (140 – 414)	176 (125 – 215)	227 (166 – 235)	193 (88 – 322)	0.325
Picloram/Cr OM, med (IIC)	333 (200 – 529)	130 (104 – 462)	357 (149 – 686)	501 (237 – 533)	251 (200 – 390)	315 (253 – 493)	0.5223
Picloram LA, n (%)	13 (4.3)	2 (13.3)	1 (1.6)	5 (6.6)	3 (4)	2 (2.6)	0.239
Picloram LA, med (IIC)	210 (177 – 404)	799 (404 – 1194)	676	180 (177 – 210)	117 (97 – 230)	227 (196 – 257)	0.142
Picloram/Cr, med (IIC)	19541 (11721-88664)	1295 (1161 – 1429)	228180	88664 (64349 – 90315)	14383 (13957 – 19541)	18138 (11721-24554)	0.183
Pioraclostrobim, n	0	0	0	0	0	0	NA
Thiabendazole, n	0	0	0	0	0	0	NA
Gilfosfato	0	0	0	0	0	0	NA
2-4D OM, n (%)	204 (68.2)	12 (80)	46 (77.9)	47 (62.6)	48 (64)	51 (68)	0.264
2-4D OM, med (IIC)	3.9 (2.3 – 21.2)	21.6 (12.7 – 22.1)	4.1 (2.4 – 21.5)	6.3 (2.5 – 21.4)	4 (2.4 – 15.3)	2.8 (2 – 4.9)	0.001
2-4D OM, med (IIC) Todos	5.3 (0 – 15.7)	16.2 (5.3 – 42.2)	6.8 (1.8 – 20.1)	5.7 (0 – 24.4)	4.1 (0 – 11.6)	4.7 (0 – 9.8)	0.097
2-4D/Cr OM, med (IIC)	10 (5.1 – 28)	19.4 (10.9 – 44.9)	9.6 (5.6 – 26.2)	14 (6.4 – 39)	10.4 (4.5 – 27.5)	7.0 (4.5 – 15.6)	0.023
2,4D OM> 10 ng/ml	66 (22.1)	9 (60)	17 (28.8)	19 (25.3)	12 (16)	9 (12)	<0.001
2-4D LA, n (%)	197 (65.8)	12 (80)	42 (71.1)	59 (78.6)	39 (52)	45 (60)	0.004
2-4D LA, med (IIC)	2.1 (1.3 – 42.7)	43.3 (23.5 – 44.6)	1.8 (1.4 – 42.9)	1.9 (1.3 – 42.3)	1.7 (1.2 – 42.8)	2.1 (1.4 – 4.3)	0.019
2-4D LA, med (IIC) Todos	1.3 (0 – 4.1)	42.8 (1.2 – 44.2)	1.5 (0 – 42.4)	1.5 (1.1 – 41.4)	1.0 (0 – 2.1)	1.3 (0 – 2.3)	<0.001
2-4D/Cr LA, med (IIC)	343 (135 – 1811)	2232 (202 – 2773)	622 (141 – 2304)	269 (158 – 918)	285 (101 – 1738)	366 (145 – 1219)	0.314
2-4D LA, > 10 ng/ml, n (%)	67 (22.4)	9 (60)	17 (28.8)	19 (25.3)	13 (17.3)	9 (12)	0.001
Glufosinato OM, n (%)	120(40.1)	9 (60)	22 (37.2)	34 (45.3)	28 (37.3)	27 (36)	0.369
Glufosinato OM, med (IIC)	29.1 (17.4 – 50.2)	19.5 (14 – 33.9)	31.9 (13.6 – 58.9)	26.9 (16.3 – 50.6)	28.2 (19.7 – 40.4)	35.9 (21.7 – 56.4)	0.626
Glufosinato/Cr OM, med (IIC)	51.2 (30.4 – 122.8)	26.6 (12.5 – 38.9)	47.9 (18.9 – 72.1)	76.8 (31.7 – 185)	47.9 (31.3 – 123.3)	72.3 (38.1 – 122.7)	0.039
Glufosinato LA, n (%)	17 (5.6)	2 (13.3)	2 (3.3)	8 (10.6)	3 (4)	2 (2.6)	0.117
Glufosinato LA, med (IIC)	53.4 (40.4 – 84.6)	98.3 (40.4 – 156)	130.3 (109.3 – 151.2)	60 (26.4 – 83.8)	45.2 (44 – 47.3)	48.9 (28 – 69.7)	0.392
Glufosinato/Cr LA, med (IIC)	552 (129.1 – 1695)	295.5 (39.2 – 552)	27979 (1282 – 54677)	333 (104 – 732)	3774 (129.1 – 23674)	17522 (169 – 34875)	0.236
AMPA OM, n (%)	3 (1)	0	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0	0.679
AMPA OM, med (IIC)	10.205 (10.11-0.52)	0	0	10.32 (0.11 – 0.52)	10.20	0	1.0
AMPA/Cr OM, med (IIC)	10.31 (10.15-10.73)	0	0	10.44 (10.15 – 10.73)	10.31	0	1.0
AMPA LA, n (%)	0	0	0	0	0	0	NA
Fipronil OM, n (%)	0	0	0	0	0	0	NA
Fipronil LA, n (%)	1 (0.3)	1 (6.6)	0	0	0	0	NA
Fipronil LA, med	23.9	23.9	0	0	0	0	NA
Fipronil/Cr LA, med	84.4	84.4	0	0	0	0	NA

Tiametoxam OM, n (%) * n=67	12 (17.9)	1 (11.1) n=9	6 (35.2) n=17	3 (15) n= 20	1 (8.3) n=12	1 (11.1) n=9	0.417
Tiametoxam OM, med (IIC)	30.5 (28.1 – 35.1)	29.9	28.1 (27.3 – 34.4)	31 (29.4 – 48.2)	32.2	36.6	0.470
Tiametoxam/Cr OM, med (IIC)	66.7 (24.2 – 131)	29.9	30.3 (20.8 – 93)	139 (122 – 171)	40.3	108.3	0.338
Tiametoxam LA, n (%)	0	0	0	0	0	0	NA

N: número, %: número en porcentaje, OM: orina mamá, LA: líquido amniótico, med: mediana, IIC: intervalo intercuartílico

**Tabla 8.** Pesticidas y su presencia en orina del recién nacido distribuidos en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal

Variable	Total 299	Percentil ≤ 5 (50.2 – 73.8) N=15	Percentil 6 - 25 (73.8-95.8) N=59	Percentil 25 - 50 (96.36 -113.04) N=75	Percentil 50 - 75 (113.25- 130.87) N=75	Percentil > 75 (131-228) N=75	Valor de p
Ametrina OB n (%)	2 (0.95)	0	1 (2.5)	1 (1.8)	0	0	0.501
Ametrina OB, med (IIC)	20.5 (2.3-38.7)	0	2.33	38.7	0	0	0.607
Ametrina/Cr OB, med (ICC)	207.8 (72.8-3.42)	0	72.8	3.42	0	0	NA
Atrazina	0	0	0	0	0	0	NA
Dimetoato	0	0	0	0	0	0	NA
Imazalil OB, n (%)	9 (4.2)	1 (11.1)	0	4 (7.29)	2 (4)	2 (3.5)	0.656
Imazalil OB, med (IIC)	16.1 (13.9-21.7)	10.4	0	26.2 (18.9-34.5)	12.9 (11.9-13.9)	18.3 (14.8-21.7)	0.089
Imazalil/Cr OB, med (IIC)	58 (36.7-104)	32.7	0	94.7 (56.9-126)	247 (58-437)	362 (22.7-49.8)	0.312
Malatión OB, n (%)	70 (33.3)	4 (44.4)	16 (41)	21 (38.1)	18 (36)	11 (19.3)	0.119
Malatión OB, med (IIC)	126 (18-249)	214 (123- 313)	63 (14.5-189)	153 (21-377)	99 (15-249)	84 (17-309)	0.684
Malatión/Cr OB, med (IIC)	413 (175-1311)	1404 (491 – 3033)	267 (90.8 - 1082)	657 (292-2500)	333 (159-1510)	346 (255-671)	0.439
Metomilo, n	0	0	0	0	0	0	NA
Molinato, OB n (%)	27 (12.8)	0	2 (5.1)	8 (14.5)	9 (18)	8 (14)	0.309
Molinato OB, med (IIC)	61 (36-120)	0	38 (20-57)	72 (44-112)	54 (43-68)	139 (33-225)	0.625
Molinato OB, med (IIC)	179 (79-364)	0	33 (13-52)	177 (53-520)	181 (102-518)	216 (92-321)	0.269
Oxandrolona OB, n (%)	108 (51.4)	3 (33.3)	24 (61.5)	30 (54.5)	26 (52)	25 (43.8)	0.367
Oxandrolona OB, med (IIC)	67 (51-83)	77.5 (62.3 – 117.4)	69 (45-84)	69 (56-83)	61 (52-82)	60 (44-77)	0.747
Oxandrolona/Cr OB, med (IIC)	305 (180-491)	412 (408 – 537)	391 (164-750)	272 (186-300)	311 (169-493)	255 (181-493)	0.605
Paratión, n	0	0	0	0	0	0	NA
Picloram OB, n (%)	94 (44.7)	4 (44.4)	21 (53.8)	29 (52.7)	19 (38)	21 (36.8)	0.278
Picloram OB, med (IIC)	277 (165 – 465)	208 (123 – 481)	351 (217 – 457)	229 (162 – 451)	239 (155 – 422)	400 (272 – 649)	0.207
Picloram/Cr OB, med (IIC)	2124 (868 – 3919)	1516 (866 – 1764)	1681 (837 – 3984)	2006 (822 – 3366)	2237 (988 – 4211)	2938 (1026 – 3919)	0.672
Pioraclostrobim, n	0	0	0	0	0	0	NA
Thiabendazole, n	0	0	0	0	0	0	NA
2-4D OB, n (%)	158 (75.2)	9 (100)	29 (74.3)	41 (74.5)	39 (78)	40 (70.1)	0.409

2-4D OB, med (IIC)	5.8 (2.6 – 20.4)	11.2 (3.2 – 23.4)	7.2 (2.2 – 20.8)	8.6 (3.5 – 21.8)	5.9 (2.9 – 10.4)	3.2 (1.9 – 7.5)	0.027
2.4 D/Cr OB, med (IIC)	3.2 (1.0 – 9.9)	11.2 (3.2 – 23.4)	3.2 (0 – 20.4)	5.1 (0 – 20.9)	4.5 (1.2 – 9.3)	2.1 (0 – 4.1)	0.027
2-4D/Cr OB, med (IIC)	41.1 (16.5 – 80.9)	65.9 (17.2 – 116.5)	54.5 (2.3 – 112)	41 (26.3 – 74.6)	37.4 (13.7 – 80.9)	25.3 (9.7 – 78.6)	0.336
2,4,-D > 10 ng/ml, n (%)	52 (24.7)	5 (55.5)	12 (30.7)	18 (32.7)	10 (20)	7 (12.2)	0.013
Glufosinato OB, n (%) * n=47	32 (68.1) n=47	2 (50) n=4	10 (83.3) n=12	11 (68.7) n= 16	4 (44.4) n= 9	5 (83.3) n=6	0.322
Glufosinato OB, med (IIC)	23 (17.6 – 39.6)	18.5 (13.5 – 23.4)	39.4 (19.8 – 73.6)	21.5 (15 – 36.9)	24.8 (21.8 – 29.4)	22.6 (20.8 – 32)	0.572
Glufosinato/Cr OB, med (IIC)	79 (44.8 – 175)	141.3 (35.3 – 247)	164 (57 – 197)	76.6 (44.6 – 157)	42 (30.1 – 65.5)	83.7 (69.5 – 102.2)	0.344
AMPA OB, n (%)	2 (0.9)	0	0	0	1 (2)	1 (1.7)	1.0
AMPA OB, med	118.5 (106 – 130)	0	0	0	130.6	106.7	NA
AMPA/Cr OB, med	11.3 (10.2 – 12.3)	0	0	0	12.3	10.2	NA
Fipronil OB, n (%)	0	0	0	0	0	0	NA
Tiametoxam OB, n (%)	2 (0.9)	0	2 (5)	0	0	0	NA
Tiametoxam OB, med (IIC)	25 (23.1 – 26.8)	0	25 (23.1 – 26.8)	0	0	0	NA
Tiametoxam/Cr OB, med (IIC)	71.9 (18.5-125.3)	0	71.9 (18.5 – 125.3)	0	0	0	NA

*N: número, %: número en porcentaje, OB: orina bebé, med: mediana, IIC: intervalo intercuartílico*

Se determinaron metales y metaloides (tabla 9), encontrándose Boro en líquido amniótico en 3 muestras de los 15 pacientes del percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal, lo cual representa el 20% (p 0.145).

Se cuantificó la presencia de plata en el 13.3% de los pacientes del percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal, 1.6% en los pacientes del percentil 6 – 25, 1.3% en los pacientes del percentil 25 – 50, 2.6% en los pacientes del percentil 50 – 75 y 1% en los pacientes del percentil  $> 75$  (p 0.142).

Se encontraron mayores niveles de aluminio en el líquido amniótico de los pacientes del percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal en comparación con el resto de los percentiles.

**Tabla 9.** Metales y metaloides y su presencia en orina de madre y líquido amniótico distribuidos en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal.

Variable	Total 299	Percentil ≤ 5 (50.2 – 73.8) N=15	Percentil 6 - 25 (73.8-95.8) N=59	Percentil 25 - 50 (96.36 -113.04) N=75	Percentil 50 - 75 (113.25- 130.87) N=75	Percentil > 75 (131-228) N=75	Valor de p
Boro, med (IIC)	14.7 (10.1–22.7)	21.2 (16.6 – 27.2)	14.2 (8.4 – 24.5)	15.1 (10.9 – 20.5)	15.6 (9.3 – 24.6)	13.5 (10.3 – 19.5)	0.569
Boro/Cr OM, med (IIC)	28.8 (19.3 – 45.2)	39 (25.1 – 54)	29.5 (20.8 – 45.3)	27 (20.8 – 44)	27.1 (19.2 – 46.9)	32 (18.4 – 42.7)	0.698
Boro LA, n (%)	17 (5.6)	3 (20)	2 (3.3)	3 (4)	3 (4)	6 (8)	0.145
Boro LA, med (IIC)	8.1 (6 – 14.6)	6.5 (6.2 – 12.5)	13.3 (5 – 21.6)	5.5 (5.2 – 5.5)	14.6 (6 – 25.1)	9.3 (8.1 – 16.5)	0.181
Boro LA, med (IIC)	619 (65.5 - 2093)	147 (65.5 – 820)	1302 (55.6 – 2549)	294 (60 – 660)	2093 (46 – 3021)	901 (86.9 – 4059)	0.911
Plata, n (%)	7 (2.3)	2 (13.3)	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0.142
Plata, med (IIC)	474 (215–712.7)	1126 (505 – 1747)	474	215	362 (11.6 – 712)	362 (11.6 - 712.7)	0.575
Plata/Cr, med (IIC)	532.2 (131.1-3160)	2147 (239 – 4055)	3160	532	743 (31.8 – 1454)	131.1	0.631
Plata LA, n	1 (0.3)	0	0	1 (1.3)	0	0	NA
Plata LA, med	5.51	0	0	5.51	0	0	NA
Plata/Cr LA, med	324.2	0	0	324.3	0	0	NA
Plata, n (%)	7 (2.3)	2 (13.3)	1 (1.6)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0.142
Plata, med (IIC)	474 (215–712.7)	1126 (505 – 1747)	474	215	362 ( 11.6 – 712)	362 (11.6 - 712.7)	0.575
Plata/Cr, med (IIC)	532.2 (131.1-3160)	2147 (239 – 4055)	3160	532	743 (31.8 – 1454)	131.1	0.631
Aluminio OM, med (IIC)	226.9 (48.1-520.4)	411.2 (179.1 – 645)	400 (72 – 595)	185.9 (46.4 – 346.3)	291 (0 – 560)	218 (174 – 406)	0.555
Aluminio/Cr, med (IIC)	105 (74.6 – 795)	400 (133 – 926)	393 (218 – 692)	277 (78 – 788)	282 (0 – 867)	255 (136 – 459)	0.826
Aluminio LA, med (IIC)	480 (106 – 787)	657 (559 – 1082)	509 (90.7 – 846)	400 (7.1 – 764)	238 (105 – 485)	490 (286 – 668)	0.077
Aluminio/Cr LA, med (IIC)	15895 (2046- 56139)	52736 (10529 – 63647)	39172 (4586 – 62223)	5768 (234 – 30374)	12619 (1498 – 20016)	23340 (14333-62577)	0.152

*N: número, %: número en porcentaje, OM: orina mamá, LA: líquido amniótico, med: mediana, IIC: intervalo intercuartílico*



Se midieron los niveles de Flúor (tabla 10) encontrándose en 81 muestras de orina de la madre lo que representa 27% y en 21 muestras de líquido amniótico (7%).

**Tabla 10.** Flúor y su presencia en orina de madre y líquido amniótico distribuido en relación con los distintos percentiles de VRT neonatal

Variable	Total 299	Percentil ≤ 5 (50.2 – 73.8) N=15	Percentil 6 - 25 (73.8-95.8) N=59	Percentil 25 - 50 (96.36 -113.04) N=75	Percentil 50 - 75 (113.25- 130.87) N=75	Percentil > 75 (131-228) N=75	Valor de p
Fluor OM, n (%)	81 (27)	8 (53.3)	16 (27.1)	16 (21.3)	19 (25.3)	22 (29.3)	0.169
Fluor OM, med (IIC)	1 (0.5 – 2)	2 (1 – 2)	0.9 (0.5 – 2)	0.9 (0.5 – 1.2)	1 (0.7 – 2)	1 (0.5 – 2)	0.104
Fluor/Cr OM, med (IIC)	1.7 (1.1 – 2.9)	1.9 (1.6 – 3.3)	1.6 (1 – 2.7)	1.7 (1.2 – 3)	1.6 (1.1 – 2.6)	1.7 (1.1 – 3)	0.575
Fluor LA, n (%)	21 (7)	3 (20)	3 (5.1)	10 (13.3)	1 (1.3)	4 (5.3)	0.010
Fluor LA, med (IIC)	0.1 (0.03- 0.4)	0.4 (0.08 – 0.7)	0.1 (0.02 – 0.4)	0.2 (0.04 – 0.5)	0.1 (0.02 – 0.4)	0.1 (0.03–0.5)	0.182

*N: número, %: número en porcentaje, OM: orina mamá, LA: líquido amniótico, med: mediana, IIC: intervalo intercuartílico*

Los neonatos en el percentil ≤ 5 de VRT se catalogaron como los pacientes con hipoplasia renal, al asociarse con las variables de significancia estadística en el multivariado, se encontró que existe asociación directa con hipoplasia renal (percentil ≤ 5 de VRT neonatal) los recién nacidos del sexo femenino, hijos de madres con mayor peso ganado durante el embarazo, valores mayores de creatinina y cistatina C, presencia de malatión en el líquido amniótico, >1000 ng/ml de malatión en líquido amniótico, presencia de picloram en orina de mama, presencia de metomilo y valores altos del mismo en líquido amniótico, valores altos de 2-4D en orina de mama, líquido amniótico y orina del bebé, presencia de flúor en orina de la madre y líquido amniótico, existencia de boro en el líquido amniótico, valores altos de aluminio en el líquido amniótico y presencia de plata en la orina de la mama; los valores mayores de TFG de creatinina y cistatina muestran asociación inversa con hipoplasia renal neonatal. (Tabla 11)

**Tabla 11.** Asociación directa e inversa con hipoplasia renal neonatal (percentil  $\leq 5$  de VRT).

Razón de momios

<b>Variable</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sexo femenino</b>	3.44 (1.07-11.08)	0.038
<b>Peso Ganado</b>	1.09 (1.009 – 1.18)	0.029
<b>Creatinina</b>	7.15 (0.95 – 53.5)	0.05
<b>Cistatina C</b>	3.48 (1.32 – 9.18)	0.012
<b>TFG Creatinina</b>	0.93 (0.88 – 0.98)	0.010
<b>TFG Cistatina</b>	0.92 (0.86 – 0.98)	0.015
<b>Malatión OM dic</b>	3.48 (1.21 – 10)	0.020
<b>Malatión LA &gt; 1000 ng/ml</b>	3.76 (1.11 – 12.7)	0.032
<b>Picloram OM dic</b>	2.72 (0.88 – 8.36)	0.079
<b>Metomilo LA dic</b>	8.1 (2.77 – 24.13)	<0.001
<b>Metomilo LA con</b>	1.01 (1.005 – 1.01)	0.001
<b>2-4D OM con</b>	1.09 (1.03 – 1.15)	0.001
<b>2-4D OM&gt;10 ng/ml</b>	5.97 (2.04 – 17.46)	0.001
<b>2-4D LA con</b>	1.03 (1.009 – 1.06)	0.007
<b>2-4D LA &gt; 10ng/ml</b>	5.84 (1.99 – 17.1)	0.001
<b>2-4D OB, &gt; 10ng/ml</b>	4.09 (1.05 – 15.8)	0.041
<b>Flúor OM dic</b>	3.30 (1.15 – 9.42)	0.026
<b>Flúor LA dic</b>	3.69 (0.95 - 14.2)	0.058
<b>Boro LA dic</b>	4.8 (1.2 – 19)	0.025
<b>Aluminio LA mcg/ml</b>	5.82 (1.12 – 30.1)	0.034
<b>Plata OM dic</b>	4.58 (1.51 – 48.4)	0.015

OM: orina mamá, LA: líquido amniótico, OB: orina bebe, Dic: dicotómica, Con: continua

## DISCUSIÓN

México es uno de los países con mayor incidencia de ERC a nivel mundial, en el 2021 ocupó el primer lugar en incidencia de ERCT, la principal causa de ERC son las enfermedades de tipo crónico, principalmente la DM y la HAS, sorprendentemente en el estado de Aguascalientes la principal causa de ERC es de origen desconocido.

Existe poca información en el mundo que explique la fisiopatología y los posibles factores de riesgo de la ERC de causas no tradicionales, este padecimiento ha sido de mayor evaluación en países centroamericanos, en donde se han realizado los primeros registros de este trastorno; ante la falta de referencias, en el estado de Aguascalientes se han llevado a cabo algunos estudios para resolver el misterio detrás de la causa de origen desconocido.

Dentro de los factores de riesgo se encuentra la exposición crónica a xenobióticos, que pudiera ser la pieza faltante del rompecabezas, es conocido que el uso desmedido y poco regulado de pesticidas es una práctica común en el sistema agrícola de la república mexicana, además la presencia de metales y metaloides son consecuencia de las mismas actividades, siendo los alimentos y el agua las principales vías de exposición a estos compuestos ante la población.

En el año 2015 se publicó una investigación realizada en el municipio de Calvillo en el estado de Aguascalientes en donde se concluyó exposición crónica a malatión y cipermetrina, se detectó que el 9% de la población estudiada se encuentra en riesgo moderado de progresión a daño renal<sup>7</sup>; en el estudio realizado encontramos que existe alta exposición a xenobióticos en la población estudiada, se encontró algún pesticida, metal o metaloide en alguna de las muestras obtenidas de todos los pacientes evaluados, sin embargo, en comparado con el estudio del 2015, los pesticidas de mayor frecuencia en alguna de las muestras fueron 2-4 D, malatión, glufosinato, picloram y oxandrolona; ante estos resultados, no se descarta que toda la población del estado se encuentre en la misma situación.

Al percentilar el VRT neonatal, en el grupo con hipoplasia (percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal) se cuantificaron mayores valores de algunos pesticidas y metales pesados, ya sea en porcentaje de pacientes, valores en líquido amniótico, orina materna u orina neonatal, se

entiende que la exposición a xenobióticos desde la gestación pudiera afectar el desarrollo renal dando como resultado riñones de menor tamaño.

Es de relevancia mencionar que además de los mayores niveles de xenobióticos en las diferentes muestras estudiadas, las mamás de los recién nacidos en el percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal tuvieron mayor ganancia de peso en kg durante su embarazo, lo que pudiera sugerir que hay mayor exposición a fuentes con presencia de pesticidas, metales o metaloides, es decir, se puede teorizar que la ganancia ponderal en la gestación podría ser por mayor consumo de alimentos con presencia de xenobióticos.

Los neonatos con hipoplasia renal (percentil  $\leq 5$  de VRT neonatal) tuvieron mayores valores de creatinina y cistatina, así como menor TFG ajustada a las mismas, lo que traduce a menor eficacia en su funcionamiento renal en comparación con el resto de los recién nacidos.

Todos estos valores se pudieron asociar con el VRT neonatal valorado por ecografía, un método no invasivo, sin radiación ionizante, de bajo costo y fácil acceso, que pudiera servir como método de cribado para una detección oportuna y seguimiento estrecho a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de ERC.

## CONCLUSIÓN

En este estudio se determinó la presencia y los valores de xenobióticos en un grupo de puérperas y sus recién nacidos en muestras de líquido amniótico, orina materna y orina neonatal, así como, creatinina y cistatina séricas, con sus TFG, los resultados se compararon con el VRT neonatal ecográfico.

Los neonatos con menor VRT ecográfico (percentil  $\leq 5$ ) tuvieron mayores valores de algunos pesticidas, metales y metaloides, además de mayores niveles de creatinina, cistatina y menores TFG, lo que significa que menor VRT es igual a menor funcionamiento renal y mayor presencia de xenobióticos; por lo tanto, existe una fuerte asociación entre la hipoplasia renal neonatal ecográfica, la mayor exposición a xenobióticos cuantificada por los valores en las muestras obtenidas y el menor funcionamiento renal.

La nefropatía de origen desconocido progresa silenciosamente hasta la etapa final de la enfermedad renal, de modo que, la detección temprana de esta patología es relevante ya que proporciona más tiempo y oportunidades para su evaluación, prevención y tratamiento, siendo el ultrasonido el método diagnóstico ideal como herramienta de cribado que puede detectar anomalías en el volumen renal desde el nacimiento.

## GLOSARIO

<b>Agroquímico</b>	Producto que se elabora químicamente en estado líquido, gaseoso o en polvo para utilizarse en agricultura como pesticida, plaguicida, herbicida, fungicida, nematocida, insecticida o fertilizante.
<b>Albuminuria</b>	Presencia de albúmina en la orina.
<b>Antropogénico</b>	Todo aquello que proviene o resulta de las actividades de los seres humanos o que es producido por ellas
<b>Ecogenicidad</b>	Intensidad del brillo, en escala de grises, de una imagen obtenida en ecografía, relacionada con la capacidad de reflexión que presentan los tejidos.
<b>Ecografía</b>	Técnica de exploración de los órganos internos del cuerpo que consiste en registrar el eco de ondas electromagnéticas o acústicas enviadas hacia el lugar que se examina
<b>Efectos epigenéticos</b>	Cambios que activan o inactivan los genes sin cambiar la secuencia del ADN, a causa de la edad y la exposición a factores ambientales.
<b>Esclerosis</b>	Endurecimiento patológico de un tejido u organismo que es debido al aumento anormal y progresivo de células de tejido conjuntivo que forman su estructura.
<b>Glomérulo</b>	Cada uno de los diminutos ovillos de capilares situados en el riñón donde se filtra la sangre y se elabora la orina.
<b>Glomerulomegalia</b>	Respuesta adaptativa a la disminución del número de nefronas y/o al aumento de la demanda, con aumento secundario del tamaño del glomérulo.
<b>Hertz</b>	Unidad de frecuencia del Sistema Internacional, de símbolo Hz, que equivale a la frecuencia de un fenómeno periódico cuyo período es 1 segundo.
<b>Hilio</b>	Depresión en la superficie de un órgano, que señala el punto de entrada y salida de los vasos o de los conductos excretores.

<b>Homeostasis</b>	Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.
<b>Incidencia</b>	Número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.
<b>Metales pesados</b>	Aquellos que tienen una densidad mayor de 5g/cm <sup>3</sup> y se pueden dispersar en el medio ambiente a través de fuente natural o antropogénica.
<b>Nefrona</b>	Unidad funcional del riñón, constituida por el glomérulo renal, el túbulo contorneado proximal y distal y el asa de Henle.
<b>Nefropatía</b>	Enfermedades y patologías que afectan al riñón
<b>Nefrotoma</b>	Tejido en el extremo de la somita del que surgirá el aparato excretor.
<b>Nefrotoxicidad</b>	Afectación renal por tóxicos, que se caracteriza por alteraciones funcionales o estructurales.
<b>Pesticidas</b>	Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga.
<b>Podocito</b>	Células epiteliales muy diferenciadas que forman la capa visceral de la cápsula glomerular en el riñón.
<b>Prevalencia</b>	proporción de casos de una enfermedad en un período de tiempo, respecto a la población existente en la zona objeto de estudio
<b>Proteinuria</b>	Presencia de proteínas en la orina.
<b>Tóxico</b>	Sustancia que es venenosa o que puede causar trastornos o la muerte a consecuencia de las lesiones debidas a un efecto químico.
<b>Xenobiótico</b>	Sustancia química que es ajena a los organismos de un ecosistema

## REFERENCIAS

1. Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2014;63(5):713-735. doi:10.1053/j.ajkd.2014.01.416
2. Arce Moguel FE, García Chong NR, Salvatierra Izaba BE. Los Desafíos de La Enfermedad Renal Crónica En México (2000-2018) Los Desafíos de La Enfermedad Renal Crónica En México (2000-2018). 1.a ed.; 2022. [https://ecosur.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1017/2483/3/63246\\_Documento.pdf](https://ecosur.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1017/2483/3/63246_Documento.pdf).
3. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. Resolving the Enigma of the Mesoamerican Nephropathy: A Research Workshop summary. American Journal of Kidney Diseases. 2014;63(3):396-404. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.014
4. Diaz DMM, Del Carmen Corrales Aguirre M, Escalera ALR, et al. Histologic characterization and risk factors for persistent albuminuria in adolescents in a region of highly prevalent end-stage renal failure of unknown origin. Ndt Plus. 2022;15(7):1300-1311. doi:10.1093/ckj/sfac018
5. Ortega-Moctezuma O, Zárate-Pérez J, Alba-Alba CM, Jiménez-Hernández M, Ramírez-Girón N. Enfermedad renal crónica asociada a la exposición a metales pesados y productos agroquímicos en Latinoamérica. Enfermería nefrológica. 2023;26(2):120-131. doi:10.37551/s2254-28842023012
6. Arreola-Mendoza L, Del Razo LM, Barbier O, et al. Potable water pollution with heavy metals, arsenic, and fluorides and chronic kidney disease in infant population of Aguascalientes. En: Hexagon Series on Human and Environmental Security and Peace. ; 2011:231-238. doi:10.1007/978-3-642-05432-7\_17
7. Mendoza E, González-Ramírez CA, Martínez-Saldaña M, et al. Estudio de exposición a malatión y cipermetrina y su relación con el riesgo de daño renal en habitantes del municipio de Calvillo Aguascalientes, México. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2015;46(3):62-72. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57945705007.pdf>.
8. De Paula Houat A, Guimarães CTS, Takahashi MS, et al. Congenital Anomalies of the upper urinary Tract: A Comprehensive review. Radiographics. 2021;41(2):462-486. doi:10.1148/rg.2021200078
9. Moore KL, Agur AMR, Dalley AF. Moore. Fundamentos de Anatomía Con Orientación Clínica. LWW; 2019.
10. Leckie A, Tao MJ, Narayanasamy S, Khalili K, Schieda N, Krishna S. The renal vasculature: What the radiologist needs to know. Radiographics. 2021;41(5):1531-1548. doi:10.1148/rg.2021200174



11. Zweyer M. Embryology of the kidney. En: Springer eBooks. ; 2014:3-15. doi:10.1007/978-3-642-54047-9\_1
12. Carracedo J, Ramírez R. Fisiología Renal. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. <https://www.nefrologiaaldia.org/335>
13. Kanzaki G, Tsuboi N, Shimizu A, Yokoo T. Human nephron number, hypertension, and renal pathology. *Anatomical Record-Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2019;303(10):2537-2543. doi:10.1002/ar.24302
14. Charlton JR, Springsteen CH, Carmody J. Nephron Number and its Determinants in Early Life: A primer. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(12):2299-2308. doi:10.1007/s00467-014-2758-y
15. Bajaj P, Chowdhury SK, Yucha RW, Kelly EJ, Xiao G. Emerging kidney models to investigate metabolism, transport, and toxicity of drugs and xenobiotics. *Drug Metabolism and Disposition*. 2018;46(11):1692-1702. doi:10.1124/dmd.118.082958
16. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c184. doi:10.1159/000339789
17. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2022;102(5):S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
18. Annual Data Report | USRDS [Internet]. USRDS. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2023/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons>
19. Arreola Guerra JM. Enfermedad Renal Crónica en Aguascalientes México 2022. ISSEA. [https://www.issea.gob.mx/docs/ERC\\_RepAnual2022.pdf](https://www.issea.gob.mx/docs/ERC_RepAnual2022.pdf). Published diciembre de 2022.
20. Ballarin J, Arce Y, Ars E et al. Glomerulosclerosis Focal y Segmentaria. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. <https://www.nefrologiaaldia.org/510>
21. Ordúñez P, Martínez R, Revéz L, et al. Chronic kidney disease epidemic in Central America: Urgent public health action is needed amid causal uncertainty. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(8):e3019. doi:10.1371/journal.pntd.0003019
22. Wesseling C, Weiss I. Chronic kidney disease of unknown or nontraditional origin: a new global epidemic? *Archivos de prevención de riesgos laborales*. 2017;20(4):200-202. doi:10.12961/aprl.2017.20.04.1
23. César RGJ. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152014000300015](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152014000300015).
24. Devlin TM. Bioquímica. con aplicaciones clínicas. Reverte; 2015.
25. Manual on the Development and Use of FAO and WHO Specifications for Chemical Pesticides.; 2022. doi:10.4060/cb8401en

26. Ortiz I, Avila-Chávez MA, Torres LG. Plaguicidas en México: usos, riesgos y marco regulatorio. *Revista Latinoamericana de biotecnología ambiental y algal*. 2014;5(1). doi:10.7603/s40682-014-0003-9
27. Gil M, Soto AM, Usma JI, Gutiérrez O. Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia*. 2012;7(2):52-73. <http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/850/1/52-73.pdf>.
28. Campos MAR. El uso de pesticidas en la agricultura y su desorden ambiental. *Revista enfermería a la vanguardia*. 2020;6(2):40-47. doi:10.35563/revan.v6i2.210
29. Ramirez Cota M, Escobar Sanchez O, Betancourt Lozano M. Metales pesados: antagonistas de la salud en México. *Ciencia [Internet]*. 2023 jul;74(3):24-9.
30. Reyes YC, Vergara I, Torres O, Díaz M, González E. Contaminación por metales pesados: implicaciones en salud, ambiente y seguridad alimentaria. *Ingeniería Investigación y Desarrollo*. 2016;16(2). doi:10.19053/1900771x.v16.n2.2016.5447
31. Salazar NRR, Escorza MAQ. Exposure to organophosphorous pesticides and kidney damage. A Systematic Review study / Exposición a plaguicidas organofosforados y daño renal. Un estudio de revisión sistemática. *Red de Investigación en Salud en el Trabajo*. 2021;4(6):61-66. <https://rist.zaragoza.unam.mx/index.php/rist/article/download/320/224>.
32. Alcalde-Ortiz ML, Arreola-Guerra JM, Calzada-Gallegos HD, Gonzalez-Dominguez SI, Jaramillo-Arriaga F, Ibarra-Orenday D. Normal renal size by body-surface-area renal volume using ultrasound in a population aged 0-18 years from Aguascalientes State, Mexico. *Journal of the Mexican Federation of Radiology and Imaging*. 2023;2(3). doi:10.24875/jmexfri.m23000055
33. De Radiología Médica SSE. *Radiología esencial*. Ed. Médica Panamericana; 2010.
34. Weill FS, Bihl E, Rohmer P, Zeltner F. *Renal sonography*. Springer Science & Business Media; 2012.
35. Siegel MJ. *Ecografía pediátrica*. 2004.

## ANEXOS

### Anexo A. Formato de cuestionario para recolección de datos.

□ **EVALUACIÓN DEL EFECTO DE XENOBIÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO EN POBLACIÓN DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES.**

**DATOS DEL PACIENTE**

Folio: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Estado de nacimiento: \_\_\_\_\_ Municipio de nacimiento: \_\_\_\_\_

Estado donde radica \_\_\_\_\_ Municipio donde radica \_\_\_\_\_ ¿Desde cuándo? \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PATOLÓGICOS**

Diabetes: Si = No = HAS: Si = No = Obesidad: Si = No = Tabaquismo: Si = No = Alcohol Si = No =  
 Otras drogas Si = No = Hx familiar de ERC: Si = No = ¿Quién? \_\_\_\_\_

Otros antecedentes: \_\_\_\_\_

Medicamentos: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_ Peso previo al embarazo: \_\_\_\_\_ Peso posterior: \_\_\_\_\_ IMC previo: \_\_\_\_\_

Complicaciones en el embarazo: Si = No = ¿Cuál (es)? \_\_\_\_\_

**ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS Y CULTURALES**

Tipo de vivienda: Ladrillo = Bloque = Techo de lámina: Si = No =

Tipo de piso: cemento = wátropiso = Tierra = Agua para usar en casa: Llave = Pozo =

Agua para beber: Llave = Pozo = Garrafón = Marca: \_\_\_\_\_ ¿Desde cuándo? \_\_\_\_\_

Agua para cocinar: Llave = Pozo = Garrafón = Marca: \_\_\_\_\_

¿Ingresos promedio por semana de su familia? \_\_\_\_\_ ¿Cuál es su empleo? \_\_\_\_\_

Servicios con los que cuenta: Agua = Luz = Gas = ¿Existe algún parentesco con su esposo? Si = No =

¿Existe algún parentesco entre sus padres? Si = No = ¿Su casa está cerca de un huerto o cultivo? Si = No =

¿Cuál? \_\_\_\_\_ Distancia en metros: \_\_\_\_\_ ¿Empleo de su esposo? \_\_\_\_\_

Usa pesticidas o sustancias químicas en su trabajo: Si = No = ¿Cuál? \_\_\_\_\_

**EXPOSICIÓN A XENOBIÓTICOS**

¿Sale frecuentemente de su localidad? Si = No = ¿Qué tan frecuente? \_\_\_\_\_

¿Consume con frecuencia pescado o mariscos? Si = No = ¿QUÉ tan frecuente? \_\_\_\_\_

¿Trabajó en el campo durante el embarazo? Si = No = ¿Consume alimentos en su lugar de trabajo? Si = No =

¿Está expuesto a algún material peligroso en su trabajo? Si = No =

¿Usted o algún miembro de su familia realiza alguna actividad que lo exponga a algún pesticida? Si = No =

¿Lava las frutas y verduras? Si = No = ¿Ha cambiado de residencia por problemas de salud? Si = No =

¿Dónde compró sus frutas y verduras? Agropecuario = supermercado = tianguis = fruterías =

¿Cuál es el material de sus ollas y utensilios de cocina? Aluminio = Acero = teflón = Peltre =

**DATOS DEL RN**

Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Edad gestacional: \_\_\_\_\_

Anomalías al nacimiento: \_\_\_\_\_

Peso al 4to día \_\_\_\_\_ Talla al 4to día: \_\_\_\_\_ SC: \_\_\_\_\_

Ultrasonido renal: Volumen RI: \_\_\_\_\_ Volumen RD: \_\_\_\_\_

Cistatina C: \_\_\_\_\_ Creatinina: \_\_\_\_\_

**Anexo B. Formato de consentimiento informado.**

□ **DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:  
 Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.  
 Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.  
 Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.  
 Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

- |   | SÍ<br>(marque por favor) | NO<br>(marque por favor) |
|---|--------------------------|--------------------------|
| a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

□ **Declaración del paciente:** Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si tengo preguntas sobre el estudio, puedo ponerme en contacto **Fernando Jaramillo Arriaga Tel. 4493865991**. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información u ofrecer información sobre el desarrollo del estudio, siéntase en la libertad de hablar con el coordinador del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646). Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante	Firma del Participante
Fecha	
Coloque la huella digital del participante sobre esta línea si no sabe escribir	
Nombre del representante legal (si aplica)	Firma del representante legal
Fecha	
Nombre del Investigador que explicó el documento	Firma del Investigador
Fecha	