



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES**

CENTRO DE CIENCIAS BÁSICAS.

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA Y FARMACOLOGÍA.

TESIS

**“ESTUDIO DE MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL EN POBLACIÓN
EXPUESTA A FLUORUROS, METALES Y PLAGUICIDAS EN EL ESTADO DE
AGUASCALIENTES”.**

PRESENTA

CRISTINA GONZÁLEZ RAMÍREZ.

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS EN EL ÁREA DE
TOXICOLOGÍA.**

COMITÉ TUTORAL.

Dra. MA. CONSOLACIÓN MARTÍNEZ SALDAÑA.

Dr. FRANCISCO JAVIER AVELAR GONZÁLEZ.

Dr. FERNANDO JARAMILLO JUÁREZ.

Aguascalientes, Ags, Junio de 2015.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

FORMATO DE CARTA DE VOTO APROBATORIO

**M. EN C. JOSÉ DE JESÚS RUIZ GALLEGOS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS BÁSICAS
P R E S E N T E.**

Por medio del presente como Tutores designados del estudiante **CRISTINA GONZÁLEZ RAMÍREZ** con ID 90055 quien realizó el trabajo de tesis titulado: **ESTUDIO DE MARCADORES DE FUNCIÓN RENAL EN POBLACIÓN EXPUESTA A FLUORUROS, METALES Y PLAGUICIDAS EN EL ESTADO DE AGUASCALIENTES**, y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia, nos permitimos emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla, y así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Ponemos lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, nos permitimos enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“Se Lumen Proferre”

Aguascalientes, Ags., a 19 de Junio de 2015.

DRA. MA. CONSOLACIÓN MARTÍNEZ SALDAÑA

DR. FRANCISCO JAVIER AVELAR GONZÁLEZ

DR. FERNANDO JARAMILLO JUÁREZ

Comité Tutorial

- c.c.p.- Interesado
- c.c.p.- Secretaría de Investigación y Posgrado
- c.c.p.- Jefatura del Depto. de Fisiología y Farmacología
- c.c.p.- Consejero Académico
- c.c.p.- Minuta Secretario Técnico



CRISTINA GONZÁLEZ RAMÍREZ
ALUMNA DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
ÁREA TOXICOLOGÍA
PRESENTE.

Estimada alumna:

Por medio de este conducto me permito comunicar a Usted que habiendo recibido los votos aprobatorios de los revisores de su trabajo de tesis y/o caso práctico titulado: **“Estudio de marcadores de función renal en población expuesta a floururos, metales y plaguicidas en el Estado de Aguascalientes”**, hago de su conocimiento que puede imprimir dicho documento y continuar con los trámites para la presentación de su examen de grado.

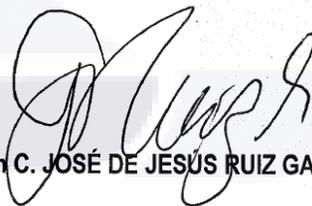
Sin otro particular me permito saludarle muy afectuosamente.

ATENTAMENTE

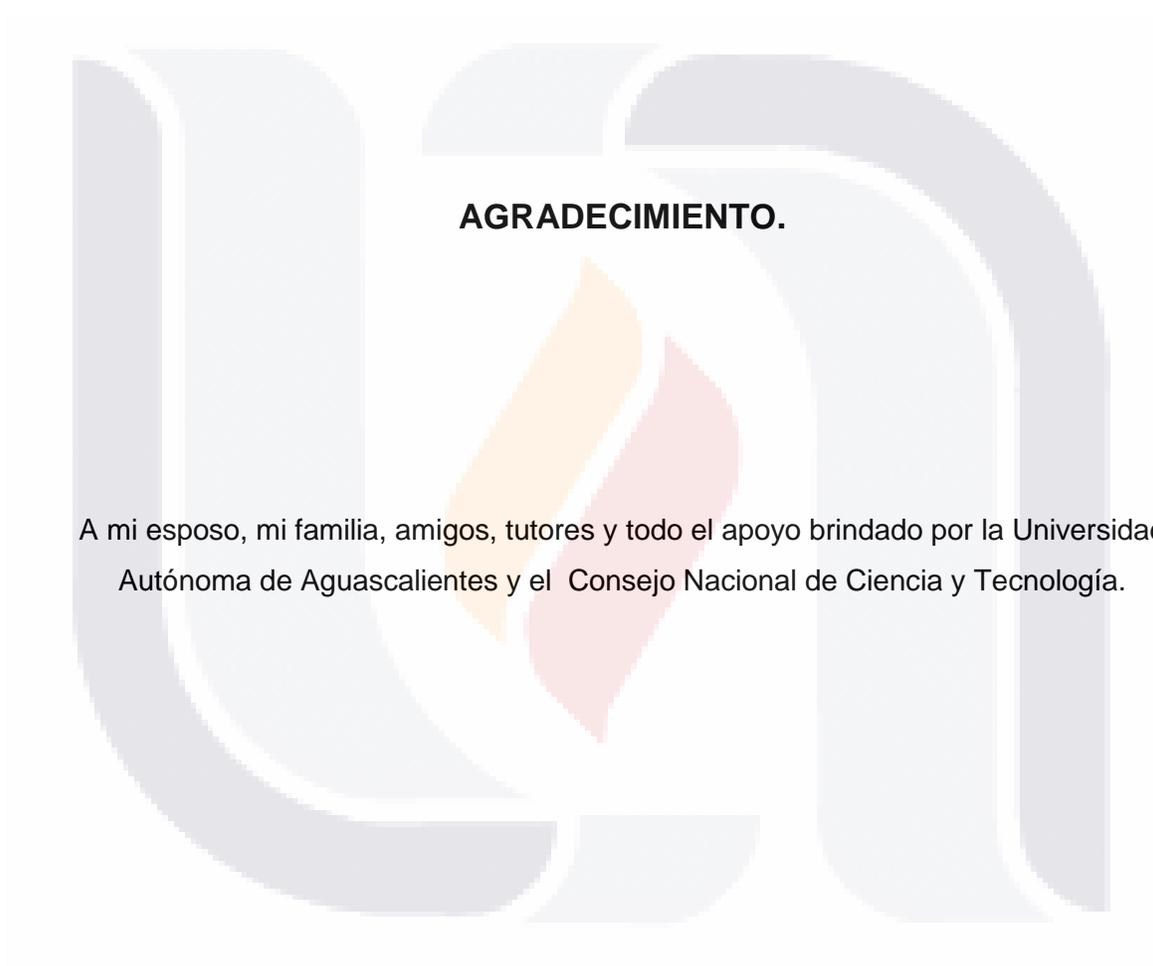
Aguascalientes, Ags., 19 de junio de 2015

“SE LUMEN PROFERRE”

EL DECANO



M. en C. JOSÉ DE JESÚS RUIZ GALLEGOS



AGRADECIMIENTO.

A mi esposo, mi familia, amigos, tutores y todo el apoyo brindado por la Universidad Autónoma de Aguascalientes y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

ÍNDICE GENERAL.

	<u>Página.</u>
ÍNDICE GENERAL.	1
ÍNDICE DE TABLAS.	4
ÍNDICE DE GRÁFICOS.	6
RESUMEN.	9
ABSTRACT.	11
1. INTRODUCCIÓN.	13
2. JUSTIFICACIÓN.	31
3. HIPÓTESIS.	32
4. OBJETIVOS.	32
4.1 Objetivo general.	32
4.2 Objetivos específicos.	32
5. METODOLOGÍA.	33
5.1 Logística para toma de muestras biológicas, realización de historia clínica, exploración física y aplicación de cuestionarios de exposición a contaminantes (metales pesados, fluoruros y plaguicidas).	33
5.2 Realización del muestreo.	34
5.3 Determinaciones de marcadores de función renal en laboratorio.	37
5.4 Identificación y clasificación del daño renal.	39
5.5 Determinación de contaminantes en muestras biológicas.	40
5.6 Análisis estadístico.	45
6. RESULTADOS.	46
6.1 Análisis estadístico de las características clínicas de la población.	46
6.2 Marcadores de función renal en muestras de sangre y orina.	48
6.2.1 Estadística descriptiva.	48
6.2.2. Análisis particular por marcador de función renal.	51
6.2.2.1 Glucosa sérica.	51
6.2.2.2 Glucosa en orina.	53
6.2.2.3 Creatinina sérica.	55
6.2.2.4 Sodio en orina.	57

6.2.2.5 Fosfatos en orina.	59
6.2.2.6 Albúmina en orina.	61
6.2.2.7. Creatinina en orina.	63
6.2.2.8 Cociente albúmina creatinina (CAC).	65
6.2.2.9 Tasa de filtración glomerular (TFG).	67
6.3 Contaminantes estudiados en muestras de sangre y orina.	69
6.3.1 Plaguicidas (Malatión y Cipermetrina).	69
6.3.2 Fluoruros.	73
6.3.3 Metales.	75
6.4 Análisis de Regresión Logística.	79
6.4.1 Modelo “Sodio en orina”.	79
6.4.2 Modelo “Laborar fuera de casa”.	80
6.4.3 Modelo “Pozos flúor”.	80
6.4.4 Modelo “Lugar de residencia”.	81
6.4.5 Modelo “Tasa de filtración glomerular estimada”.	82
6.4.6 Modelo “Consumo Red Municipal”.	83
6.4.7 Modelo “Uso de plaguicida doméstico”.	84
6.4.8 Modelo “Calidad agua de consumo”.	85
6.4.9 Modelo “Estar expuesto(a) a plaguicidas en el trabajo”.	86
6.4.10 Modelo Estar expuesto(a) a polvos en el trabajo.	87
6.4.11 Modelo Fosfatos en orina.	88
6.4.12 Modelo Fosfatos en orina 2.	89
7. DISCUSIÓN.	90
7.1 Marcadores de función renal.	90
7.2 Determinación de la exposición.	92
7.3 Plaguicidas.	93
7.4 Fluoruros.	94
7.5 Arsénico.	95
7.6 Cromo.	96
8. CONCLUSIÓN.	98
9. GLOSARIO.	100
10. BIBLIOGRAFÍA.	102

ANEXOS.	109
Anexo A. Solicitud de evaluación del estudio por el Comité de Bioética.	109
Anexo B. Acta del dictamen del Comité de Bioética.	110
Anexo C. Dictamen de Aprobación del Estudio por el Comité de Bioética.	111
Anexo D. Cuestionario de exposición.	112
Anexo E. Carta de Consentimiento Informado.	117
Anexo F. Hoja informativa al participante del estudio.	118
Anexo G. Hoja de resultados personalizados.	119
Anexo H. Pozos que abastecen Calvillo.	120
Anexo I. Casos de enfermedad renal crónica en Calvillo.	123
Anexo J. Descripción de las variables obtenidas de la Historia Clínica y aplicación de cuestionarios de exposición a metales pesados y plaguicidas, adaptado de los publicados por la ATSDR (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades).	125

INDICE DE TABLAS.

	<u>Página.</u>
Tabla 1. Curva patrón para determinación de fosfatos en orina.	38
Tabla 2. Concentración de la solución estándar de los plaguicidas Cipermetrina y Malatión.	40
Tabla 3. Curva patrón de determinación de Fluoruros en orina.	43
Tabla 4. Características clínicas de la población.	46
Tabla 5. Características clínicas de la población por sexo en mujeres (n= 141).	47
Tabla 6. Características clínicas de la población por sexo en hombres (n= 50).	48
Tabla 7. Estadística descriptiva de pruebas clínicas en sangre y orina en población general.	49
Tabla 8. Estadística descriptiva de pruebas clínicas en sangre y orina en mujeres.	50
Tabla 9. Estadística descriptiva de pruebas clínicas en sangre y orina en hombres.	51
Tabla 10. Número de participantes de acuerdo a categoría KDIGO, 2013.	67
Tabla 11. Número de participantes mujeres de acuerdo a categoría KDIGO, 2013.	68
Tabla 12. Número de participantes hombres de acuerdo a categoría KDIGO, 2013.	68
Tabla 13. Concentración de plaguicidas en suero de participantes.	69
Tabla 14. Concentración de plaguicidas en suero de mujeres.	71
Tabla 15. Concentración de plaguicidas en suero de hombres.	72
Tabla 16. Concentración de fluoruros en orina de participantes.	73
Tabla 17. Estadística descriptiva de metales en orina de la población general. (n=191).	76
Tabla 18. Estadística descriptiva de metales en orina por sexo en mujeres. (n= 141).	77

Tabla 19. Estadística descriptiva de metales en orina por sexo en hombres. (n= 50).	78
Tabla 20. Modelo “Sodio en orina” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	79
Tabla 21. Modelo “Laborar fuera de casa” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	80
Tabla 22. Modelo “Pozos Flúor” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	81
Tabla 23. Modelo “Lugar de residencia” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	82
Tabla 24. Modelo “Tasa de filtración glomerular estimada” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	83
Tabla 25. Modelo “Consumo Red Municipal” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	84
Tabla 26. Modelo “Uso de plaguicida doméstico” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	84
Tabla 27. Modelo “Calidad agua de consumo” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	86
Tabla 28. Modelo “Estar expuesto a plaguicidas en el trabajo” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	87
Tabla 29. Modelo “Estar expuesto (a) polvos en el trabajo” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	88
Tabla 30. Modelo “Fosfatos en orina” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	88
Tabla 31. Modelo “Fosfatos en orina 2” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).	89

INDICE DE GRÁFICOS.

	<u>Página.</u>
Gráfico 1. Esquema de la nefrona. Unidad funcional del riñón. Anatomía de la nefrona, con identificación de sus distintos segmentos.	16
Gráfico 2. Etapas de la ERC y recomendaciones para su detección, evaluación y manejo por la National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Oficial Journal of the International Society of Nephrology 2013.	18
Gráfico 3. Historia natural de la enfermedad renal crónica en relación con la tasa de filtración glomerular.	19
Gráfico 4. A) Ecuación para cálculo de depuración de creatinina de Cockcroft-Gault. B) Ecuación para estimación de depuración de creatinina del estudio de modificación en enfermedad renal por la dieta (MDRD).	23
Gráfico 5. Cuantiles para glucosa sérica.	52
Gráfico 6. Cuantiles para glucosa sérica en mujeres.	52
Gráfico 7. Cuantiles para glucosa sérica en hombres.	53
Gráfico 8. Cuantiles para glucosa en orina.	54
Gráfico 9. Cuantiles para glucosa en orina en mujeres.	54
Gráfico 10. Cuantiles para glucosa en orina en hombres.	55
Gráfico 11. Cuantiles para creatinina sérica.	56

Gráfico 12. Cuantiles para creatinina sérica en mujeres.	56
Gráfico 13. Cuantiles para creatinina sérica en hombres.	57
Gráfico 14. Cuantiles para sodio en orina.	58
Gráfico 15. Cuantiles para sodio en orina en mujeres.	58
Gráfico 16. Cuantiles para sodio en orina en hombres.	59
Gráfico 17. Cuantiles para fosfatos en orina.	60
Gráfico 18. Cuantiles para fosfatos en orina en mujeres.	60
Gráfico 19. Cuantiles para fosfatos en orina en hombres.	61
Gráfico 20. Cuantiles para albúmina en orina.	62
Gráfico 21. Cuantiles para albúmina en orina en mujeres.	62
Gráfico 22. Cuantiles para albúmina en orina.	63
Gráfico 23. Cuantiles para creatinina en orina.	63
Gráfico 24. Cuantiles para creatinina en orina en mujeres.	64
Gráfico 25. Cuantiles para creatinina en orina en hombres.	65
Gráfico 26. Cuantiles para cociente albúmina-creatinina en orina.	65
Gráfico 27. Cuantiles para cociente albúmina-creatinina en orina en mujeres.	66

Gráfico 28. Cuantiles para cociente albúmina-creatinina en orina en hombres.	67
Gráfico 29. Cuantiles para Cipermetrina en sangre.	70
Gráfico 30. Cuantiles para Malatión en sangre.	70
Gráfico 31. Cuantiles para Cipermetrina en sangre en mujeres.	71
Gráfico 32. Cuantiles para Malatión en sangre en mujeres.	71
Gráfico 33. Cuantiles para Cipermetrina en sangre en hombres.	72
Gráfico 34. Cuantiles para Malatión en sangre en hombres.	73
Gráfico 35. Cuantiles para fluoruros en orina.	74
Gráfico 36. Cuantiles para fluoruros en orina en mujeres.	74
Gráfico 37. Cuantiles para fluoruros en orina en hombres.	75
Gráfico 38. Cuantiles para Arsénico en orina.	76
Gráfico 39. Cuantiles para Cromo en orina.	76
Gráfico 40. Cuantiles para Arsénico en orina en mujeres.	77
Gráfico 41. Cuantiles para Cromo en orina en mujeres.	77
Gráfico 42. Cuantiles para Arsénico en orina en hombres.	78
Gráfico 43. Cuantiles para Cromo en orina en hombres.	78

RESUMEN.

La enfermedad renal crónica, es un problema de salud, catalogada entre las primeras causas de mortalidad en nuestro país en población en edad productiva. En nuestro estado, la incidencia de esta enfermedad se coloca entre las más altas del país. Para diagnosticarla, se utiliza el criterio de una tasa de filtración glomerular de menos de 60 ml/min/1.73 m² por al menos tres meses.

La función renal puede ser valorada por una serie de marcadores que son determinados en muestras biológicas de sangre y orina. Además, con base en estas determinaciones se pueden realizar cálculos para evaluar el estado de función renal de un individuo.

La principal causa de enfermedad renal crónica es como consecuencia de otras enfermedades crónico-degenerativas, tales como hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus. Sin embargo, está determinado como factor de riesgo de daño renal la exposición a xenobióticos nefrotóxicos, que se encuentran como contaminantes ambientales, por ejemplo: plaguicidas, fluoruros y metales.

El objetivo de este estudio fue demostrar que en los habitantes que están expuestos a contaminantes ambientales presentan alteraciones en marcadores de función renal, para lo que se realizaron las determinaciones de marcadores de función renal creatinina sérica y en orina, glucosa sérica y en orina, sodio en orina, albúmina en orina y fosfatos en orina en una población de habitantes del Municipio de Calvillo, Aguascalientes seleccionada de acuerdo a los criterios de inclusión edad de 20 a 40 años y no estar diagnosticados con enfermedad renal previa ni ninguna otra enfermedad crónico-degenerativa. Se les realizó historia clínica completa, se les aplicaron cuestionarios de exposición validados y se realizaron determinaciones de la concentración urinaria de fluoruros, arsénico y cromo; y concentración sérica de cipermetrina y malatión. El tratamiento estadístico de la información incluyó estadística descriptiva y análisis de regresión logística.

Se obtuvieron valores normales de los marcadores de función renal en la mayoría de la población estudiada (Glucosa sérica 95%, glucosa en orina 99%, creatinina sérica 99%,

sodio en orina 95%, albúmina en orina 79%, creatinina en orina 98%) y con base en estos valores se aplicaron los criterios de la guía KDIGO, 2013 y se identificó un 9% de la población estudiada con riesgo moderado de progresión a daño renal. Por otro lado se obtuvo una excreción urinaria de fosfatos por encima de valores normales en el 78% de los participantes.

En nuestra población, se evidenció la exposición a los plaguicidas cipermetrina y malatión por la identificación y cuantificación de ambos en las muestras de sangre. En cuanto a fluoruros, 57% de la población en estudio presentó una concentración urinaria mayor a la determinada como valor de referencia (NOM 127 SSA1 1994). Se identificó la presencia de arsénico y cromo en muestras de orina sin presentar valores mayores a los normales. (ATSDR, 2007). Las variables obtenidas de la historia clínica y cuestionarios de exposición que resultaron significativas para probabilidad de progresión a daño renal fueron tiempo de residencia mayor a 5 años, habitar suelo agrícola-habitacional, consumo de agua de red municipal para beber, consumo de agua de pozos que no cumplen la Norma Oficial Mexicana para concentración máxima de Flúor, uso de plaguicidas domésticos, actividad laboral agrícola y exposición laboral a plaguicidas y polvos.

En conclusión, se encontró para nuestra población de estudio, que a mayor concentración de los plaguicidas cipermetrina y malatión en sangre y mayor concentración de fluoruros en orina, existe mayor probabilidad de progresar a daño renal.

ABSTRACT.

Chronic kidney disease (CKD) is a health problem that is clasified as one of the ten principal mortality causes in México in people of working age. In Aguascalientes, the incidence of CKD is rated among the highest in México. The diagnosis of CKD is made by the determination of the glomerular filtration rate, with a value of 60 ml/min/1.73 m² or less for at least three months.

Renal function can be evaluated with several biomarkers measured in blood and urine samples. Besides, there are equations that use the values of these determinations to calculate the rate of renal function of the individual.

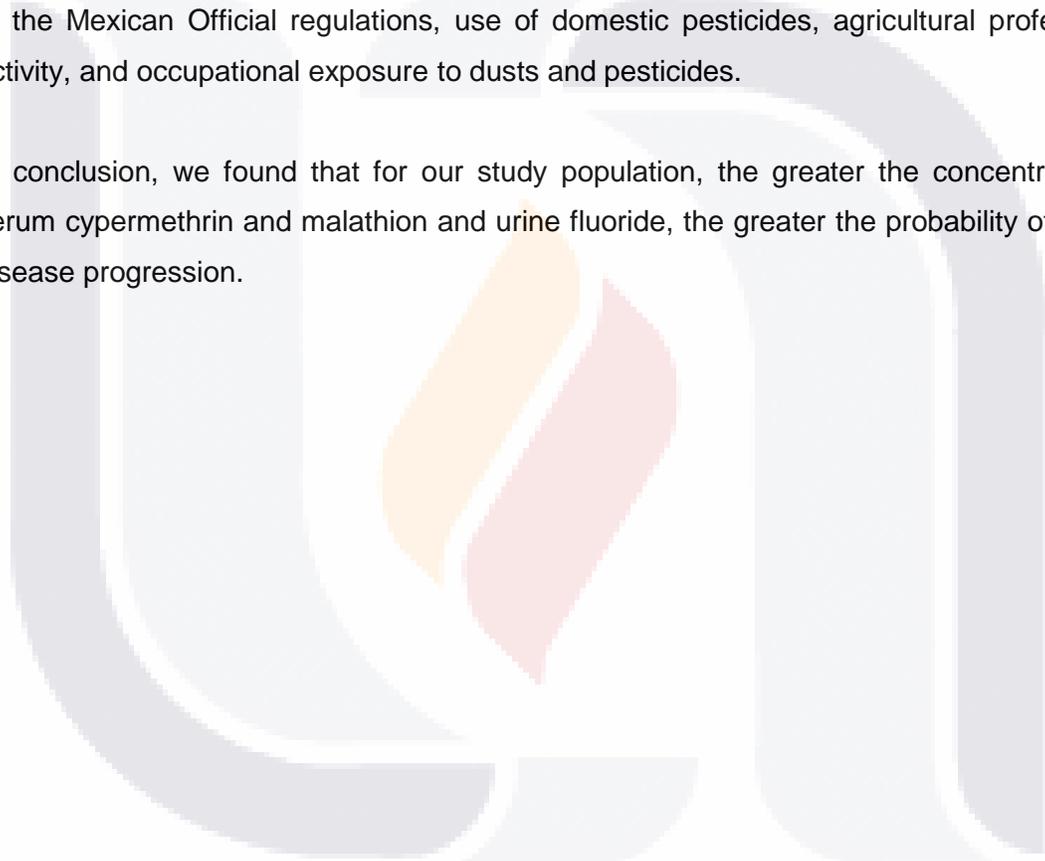
The first cause of CKD is secondary to other chronic diseases such as Hypertension and Diabetes. Nevertheless, the exposition to xenobiotics with toxic effect over kidneys is determined as a risk factor to develop CDK, for example pesticides, fluoride and metals.

In this study we aimed to demonstrate that the people exposed to these pollutants present alterations in the kidney function biomarkers. To this purpose, we determined the concentrations of serum and urine creatinine, serum and urine glucose, urine sodium, urine albumin and urine phosphates in a selected sample of habitants of the Municipality of Calvillo, Aguascalientes. The inclusion criteria were to be aged between 20 to 40 years and not having a CKD diagnosis at the moment of the study. We made complete clinic history and an exposure survey. Also, we determined, for each participant of the study, the analytic determinations of serum concentrations of cypermethrin and malathion and urine concentration of fluoride, arsenic and chromium. The statistical analysis included descriptive statistics and logistic regression.

The results were the determination of normal values of the biomarkers as follows: serum glucose 95%, urine glucose 99%, serum creatinine 99%, urine sodium 95%, urine albumin 79%, urine creatinine 98% and urine phosphate 22%. Considering these determinations we classified the participants observing the KDIGO, 2013 Clinical Guide, and we obtained 9% of our study population with moderate risk of progression for kidney disease.

We identified and quantified cypermethrin and malathion in the blood samples of the participants, revealing the exposure to these pesticides. 57% of our population showed urine concentrations of fluoride over the normal values and we also identified and quantified arsenic and chromium in urine samples in normal values. From the clinical evaluations and the answers of the participants to the exposure survey, we obtained several variables with significance to probability of kidney disease progression: time of residence greater than five years, to live in agricultural soil, consumption of water from the public pipeline network, consumption of water from bad quality wells for fluoride according to the Mexican Official regulations, use of domestic pesticides, agricultural professional activity, and occupational exposure to dusts and pesticides.

In conclusion, we found that for our study population, the greater the concentration of serum cypermethrin and malathion and urine fluoride, the greater the probability of kidney disease progression.



1. INTRODUCCIÓN.

La enfermedad renal crónica (ERC) es la consecuencia de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que, lamentablemente, conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. Las cifras de morbilidad y mortalidad son alarmantes; en México, esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias (Fernández Cantón, 2004; Treviño, 2004). Está considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución (Treviño, 2004).

La Secretaría de Salud en México, el INEGI y el Censo Nacional de Población en 2006 reportaron la nefritis y la nefrosis en el octavo lugar como causa de defunción (Méndez Durán, Méndez Bueno, Tapia Yáñez, Muñoz Montes, & Aguilar-Sánchez, 2010), mientras que la Organización Mundial de la Salud en el año 2001 la ubicó en el noveno lugar en Latinoamérica y en el mundo.

La enfermedad renal crónica se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ocupa la octava causa de defunción en el varón de edad productiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años, mientras que por demanda de atención en los servicios de urgencias del segundo nivel de atención ocupa el décimo tercer lugar, el noveno en las unidades de tercer nivel y el octavo como causa de egreso hospitalario por defunción (Méndez Durán, Méndez Bueno, Tapia Yáñez, Muñoz Montes, & Aguilar-Sánchez, 2010).

La enfermedad renal crónica en etapas avanzadas afecta a 129 mil personas en el país, las cuales requieren de un tratamiento sustitutivo de diálisis o hemodiálisis. Poco más de mil se encuentran en etapa terminal y 9 mil 200 están en espera de un riñón. Este es un problema grave que crece a un ritmo de entre 8 y 11 por ciento al año y sólo en el Instituto Mexicano del Seguro Social la atención de los afectados consume 7.2 por ciento de su presupuesto en salud. El Seguro Social atiende a 50 mil derechohabientes con daño renal terminal, de los cuales 72 por ciento están en diálisis y 28 por ciento en hemodiálisis. Del total, 30 por ciento son candidatos a trasplante de órgano. (IMSS, 2013).

Estudios epidemiológicos han mostrado un incremento de la enfermedad renal crónica (ERC) en los habitantes del municipio de Calvillo. En el año 2005, el Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA) realizó un estudio con 2712 niños de 79 escuelas, con edad promedio de 9 años de edad. De ellos, un total de 19 niños (0.7 %) presentaron ERC; estableciendo una prevalencia de 700 casos por 100,000. La proteinuria fue más frecuente en los niños que en las niñas (5.6 contra 2.7 %, respectivamente). El estudio señaló la posible existencia de factores de riesgo para los habitantes de este municipio y la necesidad de continuar con estas investigaciones (Góngora-Ortega J., Serna-Vela F. J., Gutiérrez-Mendoza I., Pérez-Guzmán C., Hernández-Garduño E. & Ron-Torres O, 2008).

Anatomía y morfología del riñón.

En el ser humano, los riñones son dos órganos situados en la región retroperitoneal en la parte alta del abdomen; uno a cada lado de la columna vertebral. De cada uno de éstos, nace un uréter que desciende en sentido vertical hasta la vejiga urinaria; sin embargo, su ubicación respecto el uno del otro es asimétrica, el riñón izquierdo se encuentra ligeramente más arriba que el derecho, derivado de su relación con el lóbulo derecho del hígado. Los riñones llevan a cabo la función de excretar los productos de desecho del metabolismo en forma de orina a través de la uretra, controlar el equilibrio de agua y de los electrolitos dentro del cuerpo, así como la conservación del equilibrio ácido-base en la sangre. Embriológicamente, los riñones provienen de una cresta mesodérmica en el mesodermo intermedio. Durante la quinta semana de desarrollo aparece el metanefros a partir del cual es formado el riñón definitivo, el cual empieza a funcionar alrededor de la duodécima semana. Las unidades excretoras del riñón se desarrollan a partir del mesodermo metanéfrico y, por su parte, el sistema colector tiene su origen en el brote ureteral. En una etapa inicial los riñones están situados en la región pélvica, pero más tarde se desplazan hacia el abdomen. Durante la vida intrauterina, los riñones no tienen a su cargo la excreción de productos de desecho ya que las nefronas se forman hasta el nacimiento. (Sadler, 2004).

La estructura macroscópica de cada riñón tiene una corteza externa y una médula interna, las cuales tienen un color pardo oscuro y un tono pardo claro, respectivamente. La médula cuenta con pirámides renales, cada una con su base orientada hacia la corteza; y

tanto su vértice como la papila renal se encuentran proyectados en sentido medial. Los riñones cuentan con recubrimientos: cápsula fibrosa, grasa perirrenal y fascia renal.

En cuanto al riego sanguíneo, la arteria renal surge de la aorta a nivel de la segunda vértebra lumbar. Cada arteria renal suele dividirse en cinco arterias segmentarias que penetran en el hilio del riñón, cuatro por delante y una por detrás; y se distribuyen a los diferentes segmentos del riñón. De cada arteria segmentaria se proyectan arterias lobares, una para cada pirámide renal. Cada arteria lobar emite dos a tres arterias interlobulares, que siguen hacia la corteza en cada lado de la pirámide renal. En la unión de la corteza y la médula, dan lugar a las arterias arqueadas, que difunden varias arterias interlobulillares que ascienden en la corteza y ahí surgen las arteriolas glomerulares aferentes. La unidad funcional del riñón es la nefrona, y en cada uno se encuentra aproximadamente un millón de éstas, siendo su función la formación de la orina. Esta unidad se compone de un penacho de capilares glomerulares, llamado glomérulo, y un largo túbulo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su recorrido hacia la pelvis renal. Los capilares glomerulares están recubiertos por células epiteliales y el líquido ahí filtrado discurre por el interior de la cápsula de Bowman hacia el túbulo proximal. (Snell, 2002).

En el interior de la cápsula de Bowman está el glomérulo, formado por capilares sanguíneos ligados a la circulación del riñón por un vaso que lleva la sangre, la arteria aferente y por un vaso que saca la sangre, la arteria eferente. La red glomerular está interpuesta entre estas dos arteriolas, cuya pared muscular permite la contracción o la dilatación de los vasos, regulando de esta manera el caudal y la presión del glomérulo.

Desde el túbulo proximal, el líquido fluye al interior del asa de Henle en su rama descendente y ascendente. En el extremo terminal de la rama ascendente hay una placa conocida como mácula densa. Pasado este segmento, el líquido atraviesa el túbulo distal, seguido del túbulo colector que termina en el conducto colector. Finalmente, se vacía el contenido en la pelvis renal hacia punta de las papilas renales.

La formación de la orina y la cantidad en que las diferentes sustancias se excretan representan la suma de tres procesos renales: la filtración glomerular, reabsorción de sustancias desde los túbulos renales a la sangre y secreción de sustancias desde la sangre al interior de los túbulos renales. El primer paso es la filtración de grandes cantidades de líquido por medios físicos a través de los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman.

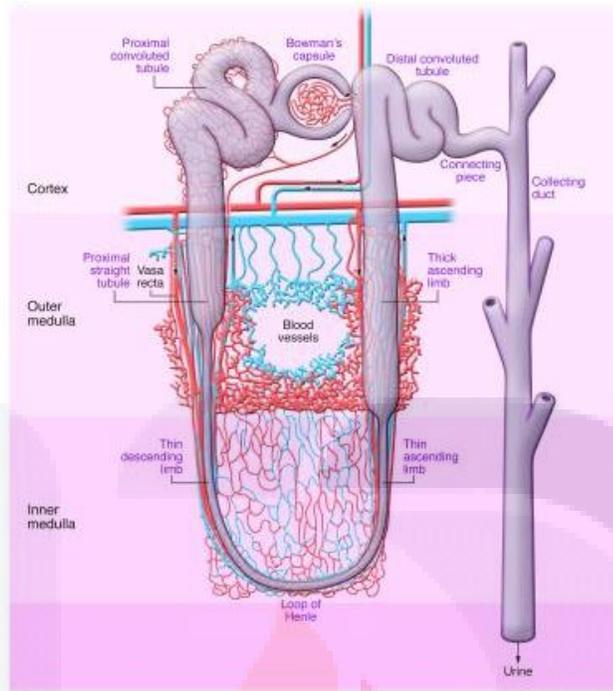


Gráfico 1. Esquema de la nefrona. Unidad funcional del riñón. Anatomía de la nefrona, con identificación de sus distintos segmentos. (Bonventre, J.V. & Yang, L., 2011).

Para que una sustancia se reabsorba, a través de la membrana del epitelio tubular hacia el líquido intersticial renal y de la membrana de los capilares peritubulares hasta la sangre, se llevan a cabo procesos de transporte activo y pasivo. Cada segmento del túbulo es capaz de llevar a cabo funciones excretoras específicas. En el túbulo proximal se filtra alrededor de un 65% de carga de agua y sodio filtrados. Los túbulos proximales tienen gran capacidad para la reabsorción activa y pasiva. Tienen intensa actividad metabólica y gran número de mitocondrias para sostener los procesos de transporte activo dependientes de energía. Las células de este segmento cuentan con un extenso borde en cepillo en el lado de la luz de la membrana y un amplio laberinto de conductos intracelulares y basales, dando una extensa área superficial. Cuenta además con moléculas proteicas transportadoras, de iones como el sodio a través de la membrana luminal, con mecanismo de cotransporte para el paso de aminoácidos y glucosa. También existen mecanismos de contratransporte para el sodio en el que se secretan hidrogeniones a la luz tubular. En la primera mitad del túbulo proximal, el sodio se reabsorbe por cotransporte con la glucosa y aminoácidos. En la segunda mitad, existe una concentración alta de cloruro, lo que favorece su difusión desde la luz a través de las

uniones intercelulares y al líquido intersticial renal, por lo que el sodio se reabsorbe junto con iones cloruro. La concentración total de solutos, reflejada por la osmolaridad es constante a lo largo del túbulo proximal por la alta permeabilidad al agua. Este es un sitio de secreción de ácidos y bases orgánicas, productos finales del metabolismo; además en esta porción se secretan fármacos y xenobióticos para ser depurados rápidamente de la sangre. La secreción de estas sustancias, la filtración al túbulo proximal por los capilares glomerulares y ausencia de reabsorción, contribuyen a la rápida excreción por orina. (Guyton, AC. & Hall, JE., 2001).

Enfermedad renal.

El riñón carece de la capacidad de generar nefronas nuevas lo que lo vuelve particularmente susceptible a las lesiones. El daño (o enfermedad) renal se define como las alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente proteinuria (albuminuria) persistente (índice albúmina/creatinina) mayor de 30 mg/g; alteraciones del sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen. (NFK K/DOQI, 2002).

Enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida por la presencia de daño renal a nivel de la función, es la lesión renal determinada por proteinuria y/o una tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60 ml/min/1.73m² durante más de 3 meses. (NFK K/DOQI, 2002). Se distinguen cinco estadios según los niveles de disfunción, medidos de acuerdo a la tasa de filtración glomerular. Los estadios se listan en la Figura 3.

				Albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal, o levemente aumentada <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderadamente aumentada 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	Severamente aumentada >300 mg/g >30 mg/mmol
Tasa de Filtración Glomerular	G1	Normal o alta	≥90			
	G2	Levemente disminuida	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente disminuida.	45-59			
	G3b	Moderada a severamente disminuida.	30-44			
	G4	Severamente disminuida.	15-29			
	G5	Falla renal.	<15			

Gráfico 2. Etapas de la ERC y recomendaciones para su detección, evaluación y manejo por la National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Oficial Journal of the International Society of Nephrology 2013.

La ERC es un problema de salud pública. Se puede hacer su detección temprana por medio de estudios de laboratorio de rutina y un tratamiento oportuno. (NFK K/DOQI, 2002).

Historia natural de la Enfermedad Renal Crónica.

En sus fases iniciales suele cursar asintomática. Cuando la TFG disminuye por debajo de 30 ml/min, pueden aparecer ciertos síntomas como astenia y malestar general, secundarios a anemia por deficiencia de eritropoyetina; así como a alteraciones hidroelectrolíticas y del metabolismo calcio-fósforo. Cuando la TFG llega a niveles debajo de 15 ml/min aparecen síntomas digestivos como náuseas y anorexia; cardiovasculares como disnea, edemas y cardiopatía isquémica; y neurológicos como insomnio y déficit de

atención. Por debajo de estos niveles es necesaria la diálisis para evitar complicaciones potencialmente mortales. (López, 2004). En la Figura 4 se muestra la historia natural de la ERC en relación con la TFG con mayor detalle.

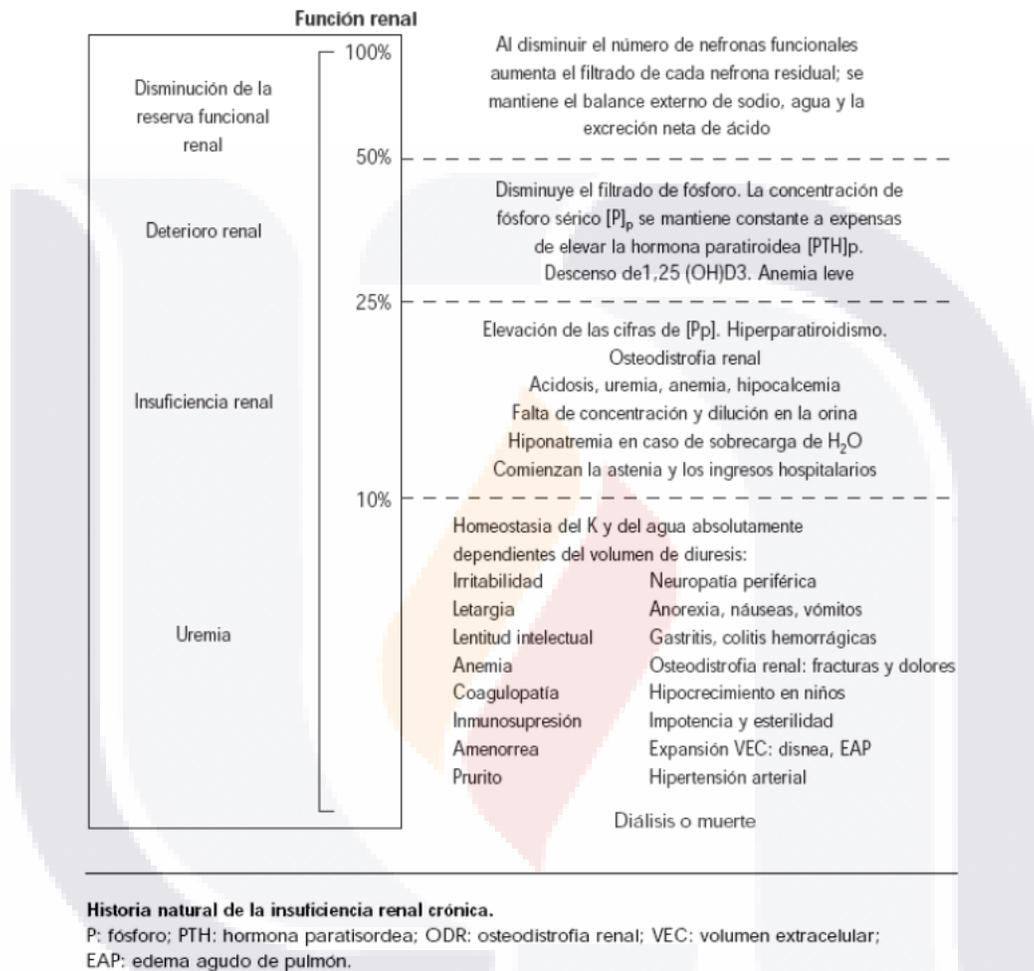


Gráfico 3. Historia natural de la enfermedad renal crónica en relación con la tasa de filtración glomerular. (López K., 2004).

Evolución de la Enfermedad Renal Crónica.

Levey y cols., elaboraron un modelo conceptual sobre el curso de la enfermedad renal crónica, representando las etapas y las acciones a tomar en cada una de ellas. En las primeras dos etapas, con función renal conservada, la acción es buscar la presencia de factores de riesgo para ERC, que en caso de ser positivos, conduce a la búsqueda intencionada de la misma. Estas dos etapas se consideran dentro del rubro factores de

susceptibilidad y son antecedentes o consecuencias que potencialmente resultan en ERC, y pueden ser detectados por intervenciones médicas de manera oportuna.

Una vez que se establece el daño, es importante hacer el diagnóstico e iniciar tratamiento tanto de la ERC como de las comorbilidades y complicaciones como hipertensión, anemia, desnutrición, enfermedad ósea y cardiovascular, y preparar al paciente para la terapia de reemplazo, que consiste en diálisis o trasplante renal. En la etapa final se debe aplicar la terapia de reemplazo forzosa y seguir tratando las complicaciones.

Indicadores de la función renal.

El biomarcador ideal cumple las siguientes características: es simple y confiable en la toma de la muestra; que sea específico a un tipo particular de exposición; que refleje condiciones subclínicas y la probabilidad de cambios reversibles; y finalmente que su uso sea éticamente aceptable. (Gil & Pla, 2001).

Creatinina.

Ha sido la sustancia endógena más utilizada para estimar la función renal. Su valor es afectado por factores como la edad, sexo, raza, dieta, tamaño corporal, algunas drogas y métodos de laboratorio. (Ministerio de Salud de Chile, 2008). Es un aminoácido de 113 D de peso molecular, que se filtra libremente por el glomérulo. Varios estudios han soportado la similitud del aclaramiento de creatinina con la tasa de filtración glomerular, así como su relación recíproca con los niveles de creatinina sérica. Se secreta por las células del túbulo proximal y se filtra por el glomérulo. La secreción por el túbulo puede variar de persona a persona; incluso reduciendo su secreción sin modificar la tasa de filtración glomerular. (Stevens L.A., Coresh, J., Greene, T., & Levey A.S., 2006).

Albúmina en orina, y Cociente Albúmina:Creatinina (CAC) en orina.

La determinación de albúmina y creatinina, así como su cociente en orina de una micción ($CAC = \text{Concentración de albúmina en orina de una micción} / \text{concentración de creatinina en orina de una micción}$) es una alternativa diagnóstica perfectamente validada. La recogida de la muestra durante 24 horas es complicada y durante el proceso pueden producirse errores. Ruggenti y colaboradores, en su estudio diseñado para comparar distintos factores predictivos de riesgo de progresión de la insuficiencia renal en pacientes no diabéticos, observó una correlación entre el CAC y la determinación de albúmina en 24

horas en todos los grados de proteinuria, que decrecía al aumentar el CAC, pero no definía el grado de proteinuria en el que aparecían las diferencias; además, dicho estudio concluía que el cociente albúmina creatinina predecía con mayor precisión el riesgo de progresión de la insuficiencia renal que la determinación de albúmina o proteínas totales en 24 horas. (Montero, N., Soler, J., Pascual, J., Barrios, C., Márquez, E., Rodríguez, E., Berrada, A., Riera, M., Coca, L., Orfila, A., & Pascual, J. 2012).

La excreción normal de proteína en una muestra de orina aislada es menor de 30 mg/dl (mg de proteína por 100 ml de orina); existe aumento subclínico en la excreción urinaria de albúmina, cuando se encuentra sobre el rango normal, pero bajo el umbral de detección de los exámenes usualmente empleados para la determinación de proteinuria (tira reactiva). Se considera normal el cociente albúmina:creatinina (CAC) entre 30 y 300 mg/g (miligramos de albúmina por gramo de creatinina urinaria). Cifras superiores a 300 mg/g se consideran albuminuria clínica. (Ministerio de Salud de Chile, 2008).

Fosfatos en orina.

El grueso del fósforo filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal, siendo aproximadamente el 60% de la carga filtrada en la porción convoluta y 15 a 20% en la porción recta. Sólo una pequeña y variable porción de la carga filtrada (< 10%) es reabsorbida en las porciones más distales de la nefrona. El transporte transepitelial de fósforo es unidireccional e involucra la entrada por la membrana apical con borde en cepillo, su paso a través de la célula, y su salida por la membrana basolateral. La captación del fosfato a nivel de la membrana apical es el paso limitante de todo el proceso de reabsorción y es el sitio más importante de regulación. La entrada de fosfato al túbulo proximal es mediada por transportadores de fosfato sodio dependientes localizados en la membrana apical, que a su vez dependen del gradiente de sodio creado por la Na/K ATPasa que se encuentra en la membrana basolateral para movilizar el proceso de transporte. (Negri, A.L., 2001). La concentración normal de fosfato en orina de una micción es de hasta 87 mg/dl. (Beckman Coulter, 2009).

Sodio en orina.

La eliminación urinaria de sodio en condiciones normales es igual a la ingesta. Bajo condiciones normales, la ruta principal de excreción del sodio del cuerpo es a través de la orina. La cantidad promedio de sodio excretado refleja alrededor del 90 por ciento del total

del consumo de sodio. Debido a variaciones individuales y diarias en la excreción del sodio, ha sido un desafío identificar un método de obtención de muestras de orina que sea simple además de preciso. La concentración de sodio en la orina también puede fluctuar con el consumo reciente de alimentos y bebidas, la actividad física, el medio ambiente y el uso de medicamentos. En individuos sanos, la variación diaria en la excreción de sodio es menor desde la medianoche hasta la mañana y mayor durante el día hasta el anochecer. También puede ocurrir una variación durante el proceso de recolección de información si se toman en cuenta muestras de orina incompletas o inexactas, o si el momento en que se obtienen las muestras de orina es inconsistente. Debido a las variaciones diarias y a las fluctuaciones día a día de la concentración de sodio excretado por parte de los individuos, así como las diferencias en los protocolos de recolección de información, los cálculos del consumo de sodio pueden ser sesgados. (Fraga Rodríguez GM, & Huertes Díaz B., 2014).

Glucosa.

Los niveles de glucosa en sangre (glucemia) se mantienen dentro de unos límites muy estrechos y constantes gracias, fundamentalmente, a la acción de dos hormonas: la insulina (hipoglucemiante) y el glucagón (hiperglucemiante). Así, tras la ingestión aumenta la glucemia pero, en las personas con un correcto metabolismo hidrogenado, estos niveles bajan de manera que tras una a dos horas la glucemia vuelve al nivel basal. El valor normal de glucosa sérica en ayuno es de menos de 100 mg/dL; cuando es mayor de 126 mg/dL, se determina diabetes. La glucosa se filtra en el glomérulo pero es reabsorbida en los túmulos renales con lo que vuelve de nuevo a la sangre y no debe aparecer en orina. Sin embargo, si la glucemia es superior a 160 mg/dL se supera el umbral renal para la glucosa y ésta aparece en la orina (glucosuria). La glucosuria aparece en patologías cardíacas o renales. (Diabetes Care, 2015).

Tasa de filtración glomerular.

Entre las funciones fisiológicas del sistema renal, la tasa de filtración glomerular es el mejor indicador de la función general del riñón, y por lo tanto, su evaluación se ha convertido en una herramienta clínica importante en la estadificación y cuidado diario de los pacientes. No puede ser medida de manera directa, por lo que se utilizan marcadores de filtración, siendo el más frecuente la creatinina sérica. No se ha encontrado diferencia

sistemáticas entre el valor de creatinina en suero y en plasma, por lo que se utilizan como términos similares. Este valor permanece estable durante periodos largos, incluso después de 24 horas a temperatura ambiente. Su valor habla del número de nefronas funcionales. Existen varias ecuaciones utilizadas para estimar la depuración de creatinina o tasa de filtración glomerular; sin embargo, las más utilizadas son las de Cockcroft-Gault y la de estudio de modificación en enfermedad renal por la dieta (MDRD); ambas recomendadas por las guías de práctica clínica de KDOQI. Estas fórmulas se basan en la relación recíproca entre la creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular, pero también incorporan variables demográficas y antropométricas. (Stevens, 2006).

La estimación exacta de la tasa de filtración glomerular es importante para la detección de enfermedad renal crónica, la evaluación de su severidad y tasa de progresión, así como el inicio del tratamiento en el momento adecuado. Actualmente, la creatinina sérica es solicitada más de 281 millones de veces al año en Estados Unidos. La TFG estimada, basada en creatinina sérica permanece como el pilar de la evaluación clínica de la función renal, y el uso de ecuaciones tiene como objetivo mejorar la precisión del cálculo. (Stevens, 2010).

- | |
|--|
| <p>A) $TFG = [(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (kg)} / 7.2 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}] \times (0.85 \text{ si es mujer})$.</p> <p>B) $TFG = 186.3 \times \text{Creatinina sérica (mg/dL)}^{-1.154} \times \text{edad (años)}^{-0.203} \times (1.212 \text{ si raza negra}) \times (0.72 \text{ si es mujer})$.</p> |
|--|

Gráfico 4. A) Ecuación para cálculo de depuración de creatinina de Cockcroft-Gault. B) Ecuación para estimación de depuración de creatinina del estudio de modificación en enfermedad renal por la dieta (MDRD). (Froissart, 2005).

No obstante, se han realizado estudios para determinar la precisión de estas ecuaciones. Se analizó la capacidad de las mismas para clasificar a los pacientes dentro de diferentes subgrupos de acuerdo a su evolución y se observó que depende de las características de la población. Se ha reportado una coincidencia de 70.8% y 67.7% con la fórmula de MDRD y de Cockcroft-Gault, respectivamente. También se realizó el promedio de los valores obtenidos, sin cambios en el porcentaje de coincidencia, por lo que se debe tomar en cuenta el intervalo de predicción asociado al valor estimado de TFG en cuanto al manejo de los pacientes. (Froissart, 2005).

A niveles similares de TFG estimada, el riesgo de progresión a etapa terminal de enfermedad renal incrementa, cuando además se presenta albuminuria, incluso en rangos de microalbuminuria (30 – 299 mg/dL/24 horas), evidenciando la interacción y valor predictivo de estos dos valores, y juntos son los marcadores de predicción de progresión de la enfermedad hacia estadio terminal. (Hallan, 2009).

Nefrotoxicidad.

Existen tres mecanismos principales de nefrotoxicidad: 1) la acumulación de xenobióticos y macromoléculas endógenas en tejido renal, 2) la acumulación renal de metabolitos tóxicos biotransformados en otros órganos o tejidos y, 3) la biotransformación intrarrenal de xenobióticos a metabolitos reactivos (Cristofori, 2007).

Se han realizado estudios de Toxicogenómica para entender el mecanismo de nefrotoxicidad específica en cuanto al segmento que afecta, así como para identificar nuevos marcadores de toxicidad. Se han descrito genes relacionados con el daño tubular y se clasifican en: genes asociados con necrosis y genes asociados a regeneración/degeneración; y han reportado la disminución en la expresión de genes clave para el metabolismo de los fármacos, con la consecuente falla o pérdida en los mecanismos de detoxificación celulares. Así como la disminución en genes para transportadores epiteliales de proteínas, cationes, aniones y fosfatos; genes mediadores de metabolismo energético y transporte lipídico. Los genes con aumento en su expresión incluyen los que codifican para enzimas líticas e inflamatorias y de remodelación.

Las alteraciones de la expresión genética tienen efecto sobre la homeostasis del calcio y fosfato, el metabolismo energético, la supervivencia celular, la remodelación tisular y el transporte renal. (Thukral, 2005).

Lesión en Túbulo Contorneado Proximal.

El túbulo proximal renal es rico en transportadores cuyo mecanismo contribuye a la depuración de fármacos, por lo que es blanco de toxicidad en sus transportadores aniónicos, catiónicos, peptídicos, en acarreadores mitocondriales, en el cotransportador de monocarboxilato y en el cotransportador de ácidos grasos. La disminución en la expresión de transportadores puede ser resultado de la pérdida de células epiteliales durante la necrosis, una regulación a la baja del mecanismo de transporte, o ambas. Existen diversos xenobióticos que dañan el túbulo proximal y es considerado el segmento

de la nefrona con la mayor sensibilidad a efectos nefrotóxicos. Se subdivide en tres segmentos presentes en el laberinto cortical y radiaciones medulares: S1, S2 y S3. Los primeros dos segmentos (S1 y S2), contienen un aparato de endocitosis lisosomal muy activo; por lo tanto, es el sitio de lesión relacionada con una sobrecarga lisosomal, así como la unión tóxica de proteínas. El segmento S3 representa el área más susceptible de lesión por: activación metabólica, acumulación asociada a transportadores e hipoxia/reperfusión. Entre los químicos que dañan el túbulo proximal se encuentran: los fármacos antimicrobianos como los aminoglucósidos que afectan selectivamente S1 y S2, los fármacos antineoplásicos (como el Cisplatino que afecta S3) y los metales pesados como Cadmio y Cromo con afección en S1 y S2; aunque, Mercurio y Paladio afectan S3. El uso de marcadores urinarios para evaluar los daños provocados por exposición a xenobióticos en porciones específicas de la nefrona se ha reportado ampliamente, constituyendo la clasificación de nefrotoxinas por blanco subtopográfico como parte de los estudios de etiopatogenia. Este es el primer paso para el entendimiento del impacto sobre la función, así como el desarrollo de predictores de lesión por nefrotóxicos (Thukral, 2005).

Efecto de exposición a xenobióticos en la función renal.

El medio ambiente es definido como el conjunto de componentes físicos, químicos, biológicos y sociales capaces de causar efectos directos o indirectos sobre los seres vivos y las actividades humanas, a corto o largo plazo. Los avances en la ciencia han propiciado alteraciones en el ambiente, llevando a la producción problemas de supervivencia de los seres vivos y alteraciones en la salud en el hombre (Jaramillo Juárez, Rincón Sánchez, & Rico Martínez, 2008).

La exposición del humano a distintos agentes en el medio ambiente puede resultar en efectos sobre la salud física, higiene industrial y epidemiología. Para lo cual se han desarrollado formas de evaluar la exposición, el efecto y la susceptibilidad a tóxicos en los recursos principales (agua, suelo, aire), destacando el uso de marcadores y la monitorización biológica. El monitoreo biológico tiene ventajas sobre el monitoreo del ambiente, ya que se mide la dosis interna de un compuesto. Es posible sólo cuando existe información sobre toxicocinética de xenobióticos, incluyendo su absorción, distribución, metabolismo y excreción. (Paustenbach, 2000. Grandjean, Brown, Reavey, & Young, 1994).

Entre algunos xenobióticos de importancia para este estudio se pueden listar los fluoruros, los metales pesados y los plaguicidas. El estudio de los efectos tóxicos de metales pesados y plaguicidas en el ser humano ha cobrado particular importancia en los últimos 50 años debido a que grandes cantidades de estos productos han sido desechados como parte de la actividad agrícola e industrial; no son biodegradables y persisten en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo, por lo que aún persisten niveles elevados de estos compuestos en suelos y sedimento con la consecuente exposición crónica por parte de la población con efectos directos sobre riñón. (Sabath, Robles, 2012).

Plaguicidas

Los plaguicidas son sustancias, o mezcla de sustancias, cuya función es prevenir, destruir o controlar plagas, vectores de enfermedad humana o animal, especies no deseadas de plantas o animales que ocasionan daño duradero o que interfieren con la producción, procesamiento, almacenamiento, transporte y comercialización de alimentos, artículos agrícolas madera y productos. (Ramírez & Lacasaña, 2001).

Existen cuatro principales clases de plaguicidas: los compuestos organofosforados, los organoclorados, los esterres de metilcarbamato y los piretroides. Los piretroides son análogos sintéticos de las piretrinas naturales contenidas en las flores del género *Chrysanthemum*. Dependiendo de la sintomatología que provocan durante la intoxicación aguda en insectos y mamíferos pueden clasificarse a su vez en tipo I con actividad periférica; y tipo II con actividad central. A pesar de ser conocidos como sustancias no peligrosas, su amplio uso, su alta potencia no selectiva y su considerable estabilidad en el ambiente los convierte en sustancias potencialmente peligrosas, dando como resultado intoxicaciones en humanos. El principal mecanismo de acción molecular de los piretroides sintéticos son alteraciones en la cinética de canales de sodio y calcio, así como en los receptores de acetilcolina, serotonina y benzodiazepinas. Estudios en mamíferos han confirmado que los piretroides se distribuyen amplia y rápidamente en algunos tejidos, como hígado y riñón (Gassner, B., Thrich A.W., Scholtysik G. & Solioz, M., 1997).

Cipermetrina.

La cipermetrina es un piretroide sintético (tipo II) utilizado como insecticida. Actúa como neurotoxina de acción rápida en los insectos y es eficaz contra muchas plagas que afectan a los vegetales y ectoparásitos de animales domésticos. (OMS, 1992). Los

valores de la DL₅₀ (dosis letal media) de la cipermetrina en ratones y ratas son variables y dependen de la concentración del compuesto y del vehículo usado: en ratas es de 250 mg/kg en aceite de maíz o de 4123 mg/kg en agua, vía oral (Raj J., Ray R., Dogra T. D. & Raina, 2013). Debe resaltarse que el daño producido por la exposición prolongada a los piretroides se conoce sólo parcialmente. Al respecto, en ratones tratados con cipermetrina (97 mg/kg, dos o cuatro semanas; o con 24 mg/kg, doce semanas, vía oral) se encontró daño hepático y renal mediado por estrés oxidativo y caracterizado por aumento significativo en los niveles de transaminasas séricas (GOT y GPT), decremento en la cuenta de células blancas y eritrocitos, así como en la concentración de hemoglobina; además de daño severo estructural en el hígado y en los riñones, acompañado con la pérdida de peso de estos órganos (Dahamna S., Belguet A., Bouamra D., Guendouz A., Mergham M. & Harzallah D, 2011).

Malatión.

El malatión como representante de los compuestos organofosforados, es el plaguicida más utilizado a nivel mundial; y por ende, es una fuente de contaminación ambiental y amenaza para la salud debido a su capacidad de producir toxicidad sobre especies no blanco, incluyendo al ser humano. Su mecanismo de acción es la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE), esto lleva a la acumulación de acetilcolina y la activación de receptores nicotínicos y muscarínicos. A nivel renal, puede provocar nefropatía inmune, proteinuria, insuficiencia renal y toxicidad directa sobre el parénquima. La intoxicación se reporta en casos agudos y crónicos entre trabajadores agrícolas y niños a través de exposición accidental (Moore, P.D. Patlolla, A.K., & Tchounwou, P.B., 2011).

El malatión es un insecticida organofosforado de uso amplio por su baja toxicidad para los mamíferos y amplia selectividad para los insectos; su dosis letal media (DL₅₀) en ratas es de 1200 mg/kg, vía oral. (Gallo M. A. & Lawryk N. J, 1991). Además de la inhibición de las colinesterasas, el malatión puede dañar otros órganos como el corazón y los riñones en intoxicaciones agudas y sub-crónicas. Al respecto, se ha reportado que las especies reactivas de oxígeno, están involucradas en el establecimiento del daño durante este tipo de intoxicaciones (F. P., Fortunato J.J., Feier G., Agostinho F. R., Quevedo J., Wilhelm Filho D. & Dal-Pizzol F., 2007). Relacionado con este fenómeno, se ha encontrado que en ratas Wistar machos tratados con dosis crecientes de malatión (100-1500 ppm, durante 4 semanas) aumentaron las actividades de la catalasa y de la superóxido dismutasa, así

como la concentración de malondialdehído (MDA) en hígado y eritrocitos (Akhgari M., Abdollahi M., Kebryaezadeh A., Hosseini R. & Sabzevari O, 2003).

Flúor.

El flúor es un ión de alta electronegatividad, altamente reactivo en combinación iónica o covalente con algunos elementos. Es abundante en la corteza terrestre; comúnmente asociado formando fluoruros en las rocas ígneas y suelos alcalinos, encontrándose también en el agua de consumo humano. La escasez del agua ha propiciado el desarrollo de grandes obras subterráneas para la explotación de los mantos acuíferos. La contaminación por fluoruros en agua destinada al consumo humano es un problema relevante a nivel mundial. La exposición crónica a concentraciones de fluoruro en agua mayores a 1 ppm provoca diversos padecimientos en el organismo, entre las que se citan las enfermedades renales y cáncer. (Galicia Chacón, Molina Frechero, Oropeza Oropeza, Gaona, & Juárez López, 2011).

Metales.

Los metales son un grupo de elementos químicos necesarios para el ser humano, aunque algunos presentan efectos nefrotóxicos incluso a concentraciones consideradas como normales. Los metales son metabolizados en el hígado, donde se unen a proteínas de bajo peso molecular denominadas metalotioneínas (MT). Estas proteínas están distribuidas por todo el organismo y contienen en su estructura gran cantidad de cisteína, lo que les confiere elevada afinidad para reaccionar y almacenar metales como Zinc, Cadmio, Mercurio, Cobre, Plomo, Níquel, Cobalto y Hierro; también participan en la eliminación de radicales libres y procesos de regeneración celular (Sabath & Robles Osorio, 2012). Los metales se acumulan en las células renales por los sistemas de transporte aniónico y son sujeto de reducción intracelular. Independientemente del mecanismo de nefrotoxicidad, el punto final es la muerte celular; por lo que su identificación adquiere relevancia en la prevención del daño renal. (Cristofori, 2007).

Arsénico (As).

El arsénico tiene efecto nefrotóxico principalmente por sus efectos en las células del túbulo contorneado proximal. Entra en el medio intracelular a través de las aquagliceroporinas. Debido a que tiene una estructura similar al glicerol, el arsénico III

puede ser transportado al interior de las células a través de acuagliceroporinas AQ3 y AQ9 y las MRP-1 y 2 (proteínas transportadoras de compuestos orgánicos pequeños como el glicerol y urea). Éstas últimas fueron descritas por primera vez en hígado; sin embargo, también se localizan en las células del túbulo proximal, favoreciendo la introducción y persistencia del arsénico en dichas células. El arsénico como análogo de fosfatos, tienen constantes de disociación similares, y compiten por la entrada vía transportadores de fosfatos. Su toxicidad es debida a la depleción de glutatión y al incremento de la actividad oxidativa de los radicales libres (estrés oxidativo), daño mitocondrial, alteración en la reparación y/o metilación del ADN, proliferación celular, carcinogénesis y promoción de tumores. Las manifestaciones clínicas tempranas de daño renal son sutiles y se pueden manifestar como proteinuria de bajo peso molecular, aminoaciduria, fosfaturia, glucosuria y deterioro progresivo de la función renal (Sabath & Robles Osorio, 2012). La vía de eliminación del arsénico es renal, y puede encontrarse en orina incluso dos semanas después de su exposición. (ATSDR, 2007).

El arsénico se absorbe del tracto gastrointestinal y se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos del organismo, aunque se deposita en grandes cantidades en hígado, riñón, pulmones y piel. Los compuestos orgánicos de arsénico son eliminados más rápido que los inorgánicos aunque ambas formas tienen una vida media corta que va desde algunas horas en aproximadamente 10% de eliminación vía heces fecales, hasta los tres días con 80% de eliminación vía urinaria. La biotransformación del arsénico vía reducción de arsenato a arsenito por la enzima arsenato reductasa muestra que los metabolitos intermedios generados son considerados más tóxicos que incluso las especies inorgánicas. La presencia de arsénico en tejidos humanos nos habla de una posible acumulación debida a exposición, provocando efectos adversos propuestos por varios mecanismos: daño mitocondrial, alteración en la reparación y/o metilación del ADN, estrés oxidativo, proliferación celular, carcinogénesis y promoción de tumores. La biotransformación de arsénico inorgánico en humanos se considera un mecanismo de detoxificación que considera la metilación del mismo como una forma menos reactiva. (Shankar, S. & Shanker, U., 2014).

La presencia de arsénico en tejidos humanos nos habla de una posible acumulación debida a exposición. La biotransformación de arsénico inorgánico en humanos se considera un mecanismo de detoxificación que considera la metilación del mismo como una forma menos reactiva. Además del bien conocido efecto carcinogénico del arsénico,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

también provoca una serie de enfermedades no carcinógenas multisistémicas, incluyendo enfermedades cardiovasculares, cutáneas, hipertensión, diabetes mellitus y alteraciones en la función renal. La guía de la Organización Mundial de la Salud para agua de consumo humano, los niveles máximos de Arsénico son 10 ppb. Llevando a cifras de hasta 45 millones de personas expuestas a niveles de entre 10 a 50 ppb. Los óxidos de hierro y aluminio presentes en los sedimentos juegan un papel significativo para la contaminación de mantos acuíferos. La actividad reductiva de estos óxidos metálicos junto con la actividad de bacterias reductoras se conocen como un mecanismo de liberación de arsénico. Las principales fuentes antropogénicas son la minería, combustión de combustibles fósiles, uso de fungicidas y uso plaguicidas en la agricultura. Son menores a las fuentes naturales; sin embargo, son considerables. (Sankar, 2014).

Cromo (Cr).

El cromo se utiliza en múltiples industrias, como la de la piel y acero inoxidable, aunque la mayor fuente de exposición humana al mismo es a través del agua de consumo contaminada con cromo de uso industrial. (Wedeen, R.P. & Qiant, L., 1991).

Los derivados del cromo son sustancias oxidantes capaces de inducir daño tisular por formación de radicales libres hidroxilo e induciendo daño al ADN. Se ha reportado que los cromatos y los dicromatos producen toxicidad tubular renal en animales de experimentación, así como necrosis tubular en los seres humanos. Así, la exposición aguda a estos compuestos ocasiona alteraciones cardiovasculares y síndrome hepatorenal con oliguria, falla renal y muerte. Estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición prolongada de los trabajadores a estos compuestos conduce a la disfunción tubular y cáncer pulmonar (Lucio-Becerra, S. Rodríguez, M.L., Jaramillo-Juárez, F. Martínez-Saldaña, M.C., Rodríguez, M.G., Reyes, M.A., & Posadas, F.A., 2008). Se han realizado estudios utilizando formas radiactivas de Cromo, y éstos demuestran que el cromo se acumula de forma selectiva en la corteza renal, particularmente en el túbulo contorneado proximal, de 6 a 10 veces más que en los eritrocitos o en el hígado. En el túbulo contorneado proximal, el Cromo induce necrosis tubular, contribuyendo a falla renal crónica. Actualmente, el Cromo urinario es el indicador de exposición más utilizado. (Wedeen, R.P., & Qian, L., 1991).

2. JUSTIFICACIÓN.

El riñón es un órgano blanco vulnerable a la lesión por fármacos y xenobióticos por su elevada perfusión sanguínea, ya que recibe casi un cuarto del gasto cardiaco. Por su capacidad para conservar orina, transportar, metabolizar y biotransformar sustancias potencialmente tóxicas dentro de su parénquima está expuesto a concentraciones altas de éstas, lo que lo hace más vulnerable al daño, particularmente en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal de las nefronas. (Thukral, 2005).

Estudios epidemiológicos a nivel mundial, han reportado que la cifra de pacientes registrados con enfermedad renal terminal se duplicó de 1997 a 2010 (Froissart, 2005). En nuestro país, la incidencia y prevalencia estimadas de pacientes con ERC es de 377 casos por millón de habitantes y 1,142 respectivamente. (Méndez-Durán, A., Méndez-Bueno, J.F., Tapia-Yáñez, T., Muñoz-Montes, A. & Aguilar-Sánchez, L-, 2010). En el Estado de Aguascalientes, se ha reportado una incidencia de 441 casos por millón y prevalencia de 70.05/10,000 habitantes, mayores a las reportadas a nivel mundial. (Góngora-Ortega, 2003).

Se conoce una larga lista de factores de riesgo potenciales de iniciación e incluso progresión de la ERC; entre ellos, la exposición a químicos y condiciones ambientales, en donde se puede encuadrar la exposición a metales pesados y plaguicidas. En Aguascalientes, se ha caracterizado la calidad del agua de consumo en el municipio de Calvillo, encontrándose niveles de metales pesados y fluoruros por encima de la norma oficial (NOM 127 SSA1 1997) en sus pozos; aunado al uso extensivo de plaguicidas como Malatión y Cipermetrina como resultado de la actividad agrícola (ISEA, 2007). La dificultad para detectar las etapas tempranas de ERC hace difícil determinar si se trata de factores de susceptibilidad, iniciación o progresión. La relevancia radica en determinar si existe relación entre un factor de riesgo dado y los tipos de enfermedad renal, así como el efecto de las intervenciones sobre estos parámetros en el resultado final de la enfermedad; es decir, comprobar si el descenso o eliminación del factor de riesgo traerá en consecuencia la disminución en el desarrollo de la enfermedad en aquellos que son modificables. (NFK K/DOQI, 2002).

3. HIPÓTESIS.

“Los habitantes de Calvillo, Aguascalientes que están expuestos a contaminantes ambientales presentan alteraciones en marcadores de función renal”.

4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo General.

- Estudiar marcadores de función renal en habitantes expuestos a plaguicidas (cipermetrina y malatión), fluoruros y metales (arsénico y cromo) en Calvillo, Aguascalientes.

4.2 Objetivos específicos.

En la población seleccionada para el estudio:

- Determinar marcadores de función renal: creatinina sérica y en orina, glucosa sérica y en orina, sodio en orina, fosfatos en orina, albúmina en orina.
- Cuantificar malatión y cipermetrina en muestras sangre.
- Cuantificar fluoruros en muestras de orina.
- Cuantificar arsénico y cromo en muestras de orina.
- Valorar el riesgo de presencia de enfermedad renal crónica.

5. METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio de casos múltiples, epidemiológico, transversal, analítico, observacional, retrospectivo.

Selección no aleatoria por conveniencia de la muestra.

El estudio consta de dos etapas: determinación de función renal de los participantes y determinación de metales pesados y plaguicidas en muestras biológicas.

5.1 Logística para toma de muestras biológicas, realización de historia clínica, exploración física y aplicación de cuestionarios de exposición a contaminantes (metales pesados, fluoruros y plaguicidas).

1. Gestión ante autoridades del Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA).

Se realizó una reunión en el departamento de Enseñanza del ISSEA para presentar el proyecto y solicitar el apoyo de la institución para su desarrollo. En esta reunión, la agenda fue exponer y puntualizar las necesidades para el desarrollo del proyecto, de lo que se extrae:

- Revisar la información con la que se cuenta y la que se necesita recabar en cuanto a la Estadística descriptiva de Enfermos renales en el estado y el municipio de Calvillo.
 - Realizar estrategias para convocar a los pacientes a la participación del proyecto.
 - Determinar un centro operativo para el estudio de los pacientes.
 - Establecer qué personal del Instituto que será involucrado.
 - Verificar los permisos y cartas que deben ser solicitados para la realización del proyecto.
 - Solicitar las reuniones con las distintas autoridades competentes. Jurisdicción 3 en el municipio de Calvillo, Aguascalientes y Dirección General del Instituto.
2. Se realizó visita al Hospital General de Calvillo y a la Unidad de Hemodiálisis del mismo, de donde se recabó información de los enfermos renales del Municipio. Se identificaron a todos los pacientes en etapa terminal de enfermedad renal crónica

en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital General de Calvillo.

3. Se identificaron y listaron las comunidades donde habitan los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.
4. Se identificaron y listaron las comunidades de acuerdo a la calidad de agua en sus pozos. Dependiendo del contaminante, la calidad del agua de los pozos se clasificó en dos categorías:
 - a. Dentro de la Norma Oficial Mexicana.
 - b. Por arriba de la Norma Oficial Mexicana.
5. Una vez identificadas y seleccionadas las áreas geográficas de donde se desea que provenga la muestra, se acudió a la Dirección de la Jurisdicción 3 del ISSEA, donde se los pacientes,

A través de Promotores de Salud y Centros de Salud Rurales del Municipio de Calvillo pertenecientes al Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes a los que correspondan por área de influencia de acuerdo al domicilio de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio terminal, áreas sin pacientes con enfermedad renal crónica, áreas con cumplimiento de Norma Oficial Mexicana para calidad del agua y sin cumplimiento; se citaron a familiares y/o vecinos de dichas regiones que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- a. Hombres y mujeres.
- b. Edad 20 a 40 años.
- c. No estar diagnosticados con enfermedad renal, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica ni obesidad.
- d. Aceptar firmar el consentimiento informado.

Se programaron fechas en las que se citaron a 25 participantes por día con el fin de dar una sesión informativa sobre el estudio y entrega de kits para recolección de orina.

5.2 Realización del muestreo.

Se seleccionaron los siguientes Centros de Salud Rural donde se citaron 25 pacientes por día correspondientes a las comunidades seleccionadas para el estudio, a saber:

- San Tadeo.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Malpaso.
 - Potrero de los López.
 - Calvillo Oriente.
 - Ojocaliente.
 - Mesa Grande.
 - Jaltiche de Arriba.

Fueron seleccionados de acuerdo a las comunidades de influencia, relevantes de acuerdo a: población con enfermedad renal, calidad de agua que no cumple la Norma Oficial Mexicana, población sin enfermedad renal, calidad de agua que cumple la Norma Oficial Mexicana. El día del muestreo, se lleva a cabo utilizando Estaciones de atención a cada paciente.

Estación 1. Entrega de ficha con folio único a cada paciente, firma de consentimiento informado y explicación sobre el recorrido a seguir durante el muestreo.

Estación 2. Toma y recepción de muestras. Se recibieron las muestras de orina previamente recolectadas por cada paciente, de acuerdo a las instrucciones que se les proporcionaron previamente en la reunión de sensibilización y además por escrito dentro del kit que les fue entregado. Se preservaron las muestras de acuerdo al análisis a realizar: Metales pesados, fluoruros, y clínicos. La muestra de sangre se obtuvo por punción venosa cubital, previa asepsia, se depositó en tubos *Vacutainer* crudos y con EDTA disódico, se centrifugaron, separaron plasma y suero, y se almacenaron en refrigeración hasta el momento de su análisis en el caso de los correspondientes a estudios clínicos; y se colocaron en congelación para el caso de las muestras correspondientes al análisis de plaguicidas.

Materiales:

- Tubo morado (2 por persona), 1 tubo transparente por persona y 2 rojos por persona (Glucosa y Creatinina), torniquete, equipo vacutainer, torundas.
- Etiquetas para rotular.
- Plumón para rotular.
- Glucómetro con tiras reactivas.

Al terminar la toma de muestras, en esta estación se inicia el proceso de preservación de las muestras:

- Registrar con folio las cifras de glucemia capilar.
- Centrífuga y pipeta con puntas para extracción de plasma y suero determinación plaguicidas.
- Orinas: Bote clínicos sellado herméticamente, no se agrega ningún conservador.
- Orinas: Metales pesados, 100 microlitros de ácido nítrico concentrado.
- Orinas: Fluoruros EDTA 0.2 g por cada 100 ml.
- Al final guardar todo en refrigeración (hielera con refrigerantes).
- Gradillas, parafilm.

Estación 3. Valoración médica. Se realizó Historia Clínica completa a cada paciente, incluyendo exploración física, somatometría y signos vitales. Trabaja simultáneamente con Estación 4.

Estación 4. Aplicación de cuestionarios de exposición a metales pesados y plaguicidas, adaptado de los publicados por la ATSDR (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades), en forma de encuesta no autoaplicada, se anexa el formato en apartado especial. También se entrega refrigerio (siempre corroborando ya se hayan tomado las muestras de sangre). Trabaja simultáneamente con Estación 3.

Cada paciente fue identificado con una ficha donde se consigna el folio único asignado, misma que fue entregada por cada paciente al finalizar el recorrido por las tres estaciones.

Se realizaron las siguientes determinaciones clínicas en muestras biológicas de:

- Creatinina sérica.
- Glucosa sérica.
- Glucosa en orina.
- Sodio en orina.
- Microalbuminuria. Mediante uso de tiras reactivas Clinitek.
- Fosfatos en orina.

Se calculó:

- Tasa de filtración glomerular de acuerdo a la fórmula de Cockcroft-Gault. (Cockcroft D.W. & Gault, M.H., 1976).
- Cociente albúmina-creatinina (CAC). (Montero, N., Soler, J., Pascual, J., Barrios, C., Márquez, E., Rodríguez, E., Berrada, A., Riera, M., Coca, L., Orfila, A., & Pascual, J. 2012).

Se reportaron los resultados de las pruebas clínicas de cada paciente en un documento llamado Reporte Personalizado de Resultados y se entregaron en la Dirección de la Jurisdicción 3 en Calvillo Centro, una semana posterior al término del muestreo, para su posterior distribución en los Centros de Salud Rurales correspondientes. Al momento de la entrega, se dio una breve retroalimentación de los resultados clínicos generales de los pacientes.

5.3 Determinaciones de marcadores de función renal en laboratorio.

Para valorar la función renal de la población estudiada, se cuantificaron glucosa en suero y orina, así como creatinina en suero, en un Analizador ROCHE (COBAS INTEGRA, modelo 400/800), con reactivos de la misma casa comercial (CREJ2 y GLUC3), de acuerdo a metodologías establecidas por Trinder y Bauer. En el mismo analizador se cuantificó sodio en orina mediante el método de electrodos selectivos de iones (ISE). La determinación de creatinina y microalbuminuria en orina se realizó en un Analizador CLINITEK-Bayer (modelo Ra-50).

Determinación de concentración de Fosfatos en orina por el método de Sumner.

Material.

10 ml de orina en envase limpio sin pretratamiento.

Fosfato de Potasio (KH_2PO_4).

Ácido sulfúrico (H_2SO_4) al 98% de pureza.

Sulfato ferroso.

Molibdato de amonio.

Agua bidestilada o tridestilada.

Agitador constante (Vortex).

Espectrofotómetro.

Soluciones.

- a) Solución estándar de Fosfato de Potasio. Se pesaron 0.0219 g de KH_2PO_4 y se aforaron a 500 ml con agua bidestilada y se obtuvo una solución de 10 microgramos de Pi (fósforo inorgánico) por mililitro.
- b) Solución de ácido sulfúrico al 7.5 N. Se tomaron 2.04 ml de H_2SO_4 al 98% de pureza, se aforaron a 10 ml y se obtuvo una concentración de 7.5 N.
- c) Molibdato de amonio al 6.6%. Se agregó 0.66 g de molibdato de amonio en un matraz y se aforó a 10 ml con agua bidestilada.
- d) Solución de sulfato ferroso. Se pesó 0.5 g de sulfato ferroso. Se agregó 0.1 ml de la solución de ácido sulfúrico al 7.5 N y se llevó el volumen a 5 ml con agua bidestilada en un matraz. Se cubrió el matraz con papel aluminio para proteger de la luz.

Con todas las soluciones preparadas, se procedió a la preparación de la curva patrón y de las muestras para su posterior lectura.

Curva patrón.

Se prepararon los puntos de la curva con la solución estándar de fosfato de potasio por duplicado en tubos de ensayo de acuerdo a la siguiente tabla.

Tabla 1. Curva patrón para determinación de fosfatos en orina.

Punto	Solución estándar PO_4	Agua bidestilada	Molibdato de amonio 6.6%	H_2SO_4 al 7.5 N	FeSO_4
Blanco ₁	0.0 ml	2.88 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
Blanco ₂	0.0 ml	2.88 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
5 ₁	0.5 ml	2.38 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
5 ₂	0.5 ml	2.38 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
10 ₁	1.0 ml	1.88 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
10 ₂	1.0 ml	1.88 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
15 ₁	1.5 ml	1.38 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
15 ₂	1.5 ml	1.38 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
20 ₁	2.0 ml	0.88 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml
20 ₂	2.0 ml	0.88 ml	0.4 ml	0.4 ml	0.32 ml

Posteriormente, se prepararon las muestras. Se diluyeron 0.02 ml de orina de cada participante en 2.86 ml de agua bidestilada, dando un volumen de la muestra de 2.88 ml. Dentro de un tubo de ensayo, se agregaron los reactivos a cada muestra en el siguiente orden:

- 0.4 ml de solución de molibdato de amonio al 6.6%.
- 0.4 ml de solución de ácido sulfúrico al 7.5 N.
- 0.32 ml de solución de sulfato ferroso en agitación constante con Vortex.

Con un volumen total de 4 ml. Cada muestra se preparó por duplicado.

Se dejó reposar por 5 minutos a temperatura ambiente y se realizó la lectura de cada punto de la curva patrón y de cada muestra en Espectrofotómetro a 700 nm por duplicado, enjuagando la celdilla con agua bidestilada entre cada lectura.

Se sometieron los valores de la curva estándar al factor de conversión por el método de ecuación de la recta, obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.9979 por lo que se acepta.

Cada lectura obtenida en longitud de onda, fue convertida a mg/dL con la ecuación de la recta obtenida de la curva patrón, se dividió la absorbancia entre el coeficiente de correlación y se documentaron los valores en mg/dL.

5.4 Identificación y clasificación del daño renal.

De acuerdo a la determinación de creatinina sérica y la información contenida en la historia clínica de cada paciente, se realizó el cálculo de la tasa de filtración glomerular estimada por la fórmula Cockcroft-Gault. Los participantes de este estudio fueron clasificados en cuatro grupos, con base en las etapas de ERC establecidas por la Fundación Nacional del Riñón-USA (National Kidney Foundation, KDIGO, 2013): G1A1 Tasa de filtración glomerular (TFG) normal o alta (≥ 90 mL/min) y el cociente albúmina:creatinina (CAC) normal o medianamente aumentado (< 30 mg/g); G2A1 TFG medianamente baja (60 - 89 mL/min) y (CAC) normal o poco incrementado (< 30 mg/g); G1A2 TFG normal o alta (≥ 90 mL/min) y CAC moderadamente aumentado (30 - 300 mg/g) y G3aA3 TFG medianamente disminuida (45 - 59 mL/min) y CAC severamente aumentado (>300 mg/g).

5.5 Determinación de contaminantes en muestras biológicas.

Determinación de Plaguicidas en suero: Cipermetrina y Malatión.

Selección de los plaguicidas.

El listado de los principales plaguicidas utilizados, en los ciclos otoño-invierno 2011 y primavera-verano 2012, se obtuvo a través de Comité Estatal de Sanidad Vegetal del Estado de Aguascalientes, así como de las casas comerciales ubicadas en el municipio de Calvillo. Con base en lo anterior, los plaguicidas analizados fueron Cipermetrina y Malatión en muestras de suero de la población.

Preparación de las Soluciones Estándar para plaguicidas.

La solución de trabajo de los plaguicidas que se utilizó para el análisis de recuperación, se prepararon a partir de las soluciones patrón de cada uno de los estándares de Malatión y Cipermetrina de la marca Sigma Aldrich con una pureza de 99.2% para Malatión y 98% para Cipermetrina, se preparó un volumen de 25 mL con hexano (J.T. Baker, grado HPLC) a una concentración de 100 µg/mL (Tabla 2).

Tabla 2. Concentración de la solución estándar de los plaguicidas Cipermetrina y Malatión.

Plaguicidas	Solución patrón (µg/L)	Volumen (mL)	Solución de Trabajo (µg/mL)
Cipermetrina	1000	0.001	100
Malatión	5000	0.001	100

Método de extracción de pesticidas (cipermetrina y malatión) en suero.

La metodología empleada para extraer y purificar los plaguicidas del suero de la población fue la dispersión de matriz en fase sólida validada y establecida por Dale, 1970; a la cual se les realizaron algunas modificaciones. Se obtuvo 1 mL de sangre total en un tubo sin anticoagulante vía punción venosa del individuo en estudio, se centrifugó a 3600 rpm por 10 minutos para obtener el suero, el cual se separó en un tubo limpio y con una pipeta Pasteur pretratados con jabón enzimático por 24 horas y enjuagados con hexano. El tubo

se protegió de la luz. Hecho esto el suero se congeló a -20°C hasta su análisis. Se tomaron $500\ \mu\text{L}$ de suero, se colocaron en un tubo de vidrio cónico de $15\ \text{mL}$, se les agregó $50\ \mu\text{L}$ de ácido fórmico al 97% (Merck), se agitó en vortex por 10 segundos, luego se le agregó $2\ \text{mL}$ de hexano grado HPLC y agitar por 1 minuto. Este proceso se realizó por triplicado (tres lavados). El sobrenadante se agregó a otro tubo cónico y se evaporó a sequedad con Nitrógeno grado industrial marca Infra, se resuspendió con $100\ \mu\text{L}$ de hexano y se agitó en vortex por 10 segundos. Se tomaron $100\ \mu\text{L}$ de la resuspensión y se colocaron en el inserto. El inserto se colocó dentro del vial, el cual se tapó con una septa de silicón y tapa de rosca. El vial se colocó en el automuestreador del cromatógrafo de gases con detector de captura de electrones, según la posición programada y se inyectó $1\ \mu\text{L}$ de la muestra. Pasado el tiempo de análisis se registró la lectura y se determinó el área bajo la curva de los picos obtenidos, para determinar el porcentaje de recuperación de cada muestra, comparándola contra el blanco reactivo y el fortificado.

Condiciones del cromatógrafo de gases.

Para la determinación cuantitativa de los plaguicidas se utilizó un cromatógrafo de gases marca VARIAN modelo CP-3800 equipado con detector de captura de electrones y programa Galaxy, versión 1.9.302.952. El gas acarreador empleado fue nitrógeno de Ultra Alta Pureza (UAP 99.999%) con presión de salida de 80 psi. La temperatura del inyector fue de 250°C y la del detector de 300°C . Se empleó una columna capilar Factor Four de $30\ \text{m}$ de longitud, $0.32\ \text{mm}$ de diámetro interno marca Varian, empacada con 35% de fenil y 65% de dimetil xiloxano con un grosor de empaque de $0.50\ \mu\text{m}$, con un flujo de columna de $4\ \text{mL}/\text{min}$ y con el siguiente programa de temperaturas: temperatura inicial de 140°C durante 1 minuto, temperatura final de 300°C manteniéndose 5 minutos y el calentamiento se realizó con incrementos de $15^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

Determinación cuantitativa de los plaguicidas.

En base a la técnica de Hammarstrand (1976) se compararon los tiempos de retención en que se eluye cada uno de los estándares, con los picos que se presentan en las muestras. Para establecer los tiempos de retención de los plaguicidas se llevaron a cabo inyecciones de cada uno de los estándares preparados en solución con hexano. Para la cuantificación se utilizó una mezcla de estándares de composición y concentración conocida. Dicha mezcla se inyectó ($1\ \mu\text{L}$) en el cromatógrafo de gases, así como una

muestra blanco a la que se agregó la mezcla de los plaguicidas. La determinación cuantitativa se realizó tomando en cuenta el área bajo la curva la cuál es proporcional a la concentración.

Estimación de la dosis de exposición

A partir de los valores de concentración de malatión y cipermetrina en el suero de la población estudiada, se estimó la dosis de exposición a estos plaguicidas, con base en los siguientes criterios: Dada la naturaleza liposoluble de estos xenobióticos (coeficientes de partición lípido-agua: malatión Log Kow = 2.36 y cipermetrina Log Kow = 6.6 (EPA, 2006), así como en su amplia distribución en los tejidos, se consideró un modelo de distribución monocompartimental y se utilizó la ecuación:

Dosis absorbida = (Concentración plasmática) (Volumen aparente de distribución).

Debido a que el volumen aparente de distribución (mL/Kg de peso corporal) para malatión y cipermetrina no está reportado en humanos, estos datos fueron calculados con base en trabajos realizados con animales de experimentación (ratas); a partir de las dosis administradas de cada plaguicida y de sus concentraciones plasmáticas (EPA, 2006. Lechner, D.W. & Abdel-Rahman, M.S., 1986).

Determinación de Fluoruros en orina.

Material.

25 ml orina en envase de polietileno lavado químicamente.

Vasos de polietileno lavados químicamente.

Almohadillas de TISAB, por sus siglas en inglés *Total ionic strength activity buffer* (amortiguador de fuerza de actividad iónica total). Marca: HACH.

Agua destilada o desionizada.

Fluoruro de sodio (NaF) a 99% de pureza.

Potenciómetro HACH EC20 pH/ISE Meter.

Electrodo HACH Modelo 50265 comb Fluoride electrode.

Solución patrón (madre).

Se pesaron 2.211 g de NaF en balanza analítica. Se aforaron a 1 litro de agua destilada en matraz. De manera que se obtiene una masa final de NaF de 2.233 g.

Soluciones intermedias.

Se prepararon tres soluciones intermedias:

- 100 ppm: Se tomaron 10 ml de la solución madre y se aforaron a 100 ml.
- 10 ppm: Se tomaron 10 ml de la solución de 100 ppm y se aforaron a 100 ml.
- 50 ppm: se tomaron 50 ml de la solución de 100 ppm y se aforaron a 100 ml.

Curva patrón de fluoruros.

Se realizaron soluciones para la curva patrón de acuerdo a la siguiente tabla:

Tabla 3. Curva patrón de determinación de Fluoruros en orina.

Puntos de la curva	Volumen solución intermedia de 50 ppm	Volumen final
50 mg/L	25 ml	25 ml
20 mg/L	10 ml	25 ml
15 mg/L	7.5 ml	25 ml
10 mg/L	5.0 ml	25 ml
5 mg/L	2.5 ml	25 ml
1 mg/L	0.5 ml	25 ml
0.1 mg/L	0.05 ml	25 ml

Muestras fortificadas.

Se incluyó en cada curva dos muestras de orina aleatorias como puntos de control de calidad, a una de las cuales se le agregaron 125 microlitros de solución madre de 1000 ppm, con una concentración conocida de fluoruros de 4 mg/L.

Muestras duplicado.

De igual manera, se incluyeron dos muestras para lectura por duplicado como puntos de control de calidad.

Lectura de las muestras.

Se encendió el equipo, se verificó que se encontrara en valores 0.000 a temperatura de 25°C y para este caso, se colocó en modo “concentración”. Se agregó al electrodo solución de relleno específica (Reference Electrode Filling Solution) y se conectó al potenciómetro.

Se colocaron las soluciones preparadas de la curva patrón, puntos de calidad y muestras en vasos de polietileno. Se introdujo el electrodo en un vaso de precipitado conteniendo agua destilada o desionizada y se tomó lectura en valor 0.000.

Mediante agitación continua en parrilla de agitación y magneto se agregó una almohadilla de TISAB en cada vaso y de inmediato se introdujo el electrodo a la solución o muestra a leer. Se tomó la lectura y se anotó en bitácora. Posteriormente, se enjuagó el electrodo con agua destilada y se repitió el procedimiento.

Se realizó una curva estándar y puntos de calidad por cada lote estudiado.

Se reportaron los resultados.

Determinación de arsénico total en orina.

La determinación de arsénico en las muestras de orina fue realizada de acuerdo al método 3030E (APHA, AWWA & WPCF, 1989) de digestión con mezcla ácida; y se realizó espectrofotometría de absorción atómica en la modalidad de Generador de Hidruros, usando el método 3114, recomendado por los Métodos Normalizados (APHA, AWWA & WPCF, 1989). Con un límite de detección de 0.3 µg/L. Como controles de calidad se utilizaron:

1. Cuantificación por duplicados al azar cada 10 muestras con un coeficiente de variación menor al 10%.
2. Porcentajes de recuperación de fortificados en el rango de 80% y 110%.
3. Coeficiente de correlación de curva estándar de 1, aproximadamente.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo con material y reactivos libres de metales.

Determinación de cromo en orina.

La determinación de cromo en las muestras de orina fue realizada de acuerdo al método 3030E (APHA, AWWA & WPCF, 1989) de digestión con mezcla ácida; y se realizó

espectrofotometría de absorción atómica en la modalidad de Horno de Grafito, usando el método 3111B, recomendado por los Métodos Normalizados (APHA, AWWA & WPCF, 1989). Con un límite de detección de 14 µg/L. Como controles de calidad se utilizaron:

1. Cuantificación por duplicados al azar cada 10 muestras con un coeficiente de variación menor al 10%.
2. Porcentajes de recuperación de fortificados en el rango de 80% y 110%.
3. Coeficiente de correlación de curva estándar de 1, aproximadamente.

Todos los procedimientos se llevaron a cabo con material y reactivos libres de metales.

5.6 Análisis estadístico.

Se realizó análisis de estadística descriptiva, se expresaron los resultados como media y desviación estándar; así como intervalos. También se usó el modelo de regresión logística para predecir la probabilidad de ocurrencia de daño renal, en función de las variables predictoras.

El procedimiento de Regresión Logística está diseñado para ajustarse a un modelo de regresión en el que la variable dependiente “Y” caracteriza un evento con sólo dos posibles resultados. Relaciona “Y” con una o más variables predictoras “X”, las cuales pueden ser cuantitativas o categóricas. En este procedimiento, se asume que la probabilidad de un evento está relacionada con los predictores a través de una función logística. El procedimiento ajusta un modelo usando máxima verosimilitud o mínimos cuadrados ponderados. La selección de variables por pasos es una opción. Se realizan pruebas de radio verosimilitud para probar la importancia de los coeficientes del modelo. El modelo ajustado puede generar predicciones e identificar residuos atípicos.

Se utilizaron los paquetes estadísticos Prisma 5 Graphpad y Statgraphics Centurion XVI.II.

6. Resultados.

6.1 Análisis estadístico de las características clínicas de la población.

Se analizaron los datos arrojados de la realización de la exploración física y determinaciones en sangre y orina de los participantes del estudio.

Se obtuvo una n= 191 participantes, de los cuales se tienen:

- 50 hombres.
- 141 mujeres.

Y se obtuvieron los valores promedio y desviación estándar para sus características clínicas, para los marcadores de función renal y para los niveles de contaminantes en muestras de sangre y orina, respectivamente. Tanto de la población general, como de la población de sexo femenino y sexo masculino. (Tabla 4, 5 y 6).

Tabla 4. Características clínicas de la población.

n= 191	Media	DE
Edad (años)	29.65	6.54
FC (lpm)	76.9	7.69
FR (rpm)	19.22	1.67
TAS	105.92	12.9
TAD	70.21	9.26
TAM	82.11	9.83
Temperatura	36.2	0.33
Peso	68.26	15.36
Talla	1.61	0.09
IMC	26.18	5.34
ICC	0.86	0.07

DE = Desviación estándar. FC = Frecuencia cardiaca. FR = Frecuencia respiratoria.
TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica. TAM = Tensión arterial media. IMC = Índice de masa corporal. ICC = Índice cintura cadera.

Tabla 5. Características clínicas de la población por sexo en mujeres (n= 141).

Mujeres	Media	DE
Peso (kg)	65.65	14.39
Talla (m)	1.58	0.06
IMC	26.30	5.47
ICC	0.85	0.07
TAS (mmHg)	104.33	12.95
TAD (mmHg)	69.04	8.86
TAM (mmHg)	80.81	9.61
FC (lpm)	77.65	7.54
FR (rpm)	19.26	1.73
Temperatura	36.20	0.34
Edad (años)	30	6.42

DE = Desviación estándar. FC = Frecuencia cardiaca. FR = Frecuencia respiratoria.
 TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica. TAM = Tensión arterial media. IMC = Índice de masa corporal. ICC = Índice cintura cadera.

Tabla 6. Características clínicas de la población por sexo en hombres (n= 50).

Hombres	Media	DE
Peso (kg)	75.62	15.78
Talla (m)	1.71	0.08
IMC	25.83	4.99
ICC	0.89	0.06
TAS (mmHg)	110.40	11.77
TAD (mmHg)	73.50	9.65
TAM (mmHg)	85.80	9.61
FC (lpm)	74.80	7.77
FR (rpm)	19.10	1.53
Temperatura	36.22	0.33
Edad (años)	28.66	6.84

DE = Desviación estándar. FC = Frecuencia cardiaca. FR = Frecuencia respiratoria.
 TAS = Tensión arterial sistólica. TAD = Tensión arterial diastólica. TAM = Tensión arterial media. IMC = Índice de masa corporal. ICC = Índice cintura cadera.

6.2 Marcadores de función renal en muestras de sangre y orina.

6.2.1 Estadística descriptiva.

Para los resultados de las pruebas de marcadores de función renal, se calculó la media y desviación estándar, así como el valor máximo y mínimo obtenido para cada marcador en la población. Además, se calculó el porcentaje que se encontraba fuera de los valores normales tanto para la población general, como la población de sexo masculino y femenino. (Tabla 7, 8 y9).

Tabla 7. Estadística descriptiva de pruebas clínicas en sangre y orina en población general.

N = 191

Marcadores	Desviación			Participantes con valores alterados (%)	Valores normales
	Media	Estándar	Intervalo		
Glucosa sérica (mg/dL)	84.95	6.54	62.9 – 130.2	5	≤ 100 mg/dL
Glucosa orina (mg/dL)	4.74	3.74	0 – 36	1	≤ 15 mg/dL
Creatinina sérica (mg/dL)	0.56	0.23	0.2 – 2.7	1	≤ 1.5 mg/dL
Sodio orina (mEq/L)	114.56	51.8	20 – 288	5	40 – 220 mEq/L
Fosfatos orina (mg/dL)	170	110.3	5.5 – 610.7	78	< 87 mg/dL
Albúmina orina (mg/dL)	19.27	26.88	10 – 150	21	< 30 mg/dL
Creatinina en orina (mg/dL)	141.88	92.14	10 – 300	2	29 – 259 mg/dL
Cociente A:C (mg/g)	28.69	13.21	3 – 1500	8	< 30 mg/g

Tabla 8. Estadística descriptiva de pruebas clínicas en sangre y orina en mujeres.

Mujeres n = 141 Marcadores	Desviación			Participantes con valores alterados (%)	Valores normales
	Media	Estándar	Intervalo		
Glucosa sérica (mg/dL)	83.76	9.06	62.9 – 120.4	3	≤ 100 mg/dL
Glucosa orina (mg/dL)	4.55	3.96	0 – 36	0.7	≤ 15 mg/dL
Creatinina sérica (mg/dL)	0.51	0.14	0.2 – 1.6	0.7	≤ 1.5 mg/dL
Sodio orina (mEq/L)	115.09	52.64	20 – 288	8	40 – 220 mEq/L
Fosfatos orina (mg/dL)	161	103.77	5.5 – 610.7	77	< 87 mg/dL
Albúmina orina (mg/dL)	16.31	20.05	10 – 150	18	< 30 mg/dL
Creatinina en orina (mg/dL)	134.04	86.79	10 – 300	4	29 – 259 mg/dL
Cociente A:C (mg/g)	29.29	130.12	3 -1500	8	< 30 mg/g

Tabla 9. Estadística descriptiva de pruebas clínicas en sangre y orina en hombres.

Marcadores	Hombres n = 50			Desviación Estándar	Intervalo	Participantes con valores alterados (%)	Valores normales
	Media						
Glucosa sérica (mg/dL)	88.31	9.37	70.8 – 130.2		6	≤ 100 mg/dL	
Glucosa orina (mg/dL)	5.28	2.98	1 – 15		0	≤ 15 mg/dL	
Creatinina sérica (mg/dL)	0.71	0.33	0.4 – 2.7		2	≤ 1.5 mg/dL	
Sodio orina (mEq/L)	113.06	49.87	20 – 221		6	40 – 220 mEq/L	
Fosfatos orina (mg/dL)	195.4	124.61	30.9 – 582.5		84	< 87 mg/dL	
Albúmina orina (mg/dL)	27.6	39.46	10 – 150		30	< 30 mg/dL	
Creatinina en orina (mg/dL)	164	103.53	50 – 300		0	39 – 259 mg/dL	
Cociente A:C (mg/g)	26.98	60.16	3 – 300		10	< 30 mg/g	

6.2.2 Análisis particular por marcador de función renal.

6.2.2.1 Glucosa sérica. El rango de valores obtenidos va de 62.9 al 130.2 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 100 mg/dL, se encontró que el 95% de la población presenta valores normales de glucosa sérica. Sólo 5% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 84.95 con una desviación estándar de 9.33. (Gráfico 5). La distribución de los valores de glucosa sérica no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 6.65 y curtosis estandarizada de 11.15.

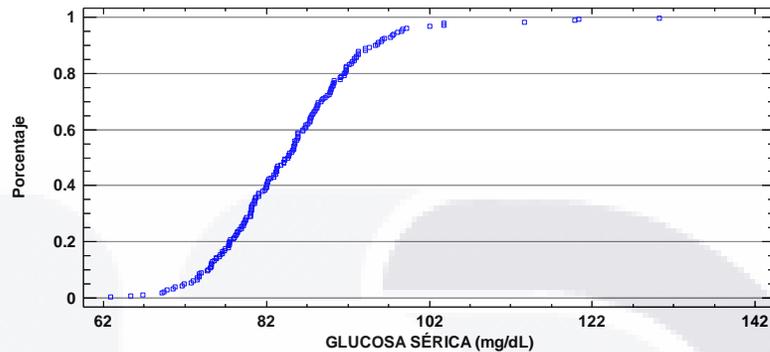


Gráfico 5. Cuantiles para glucosa sérica.

Al realizar el análisis separado por sexo, se observa un comportamiento similar, para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 62.9 a 120.4 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 100 mg/dL, se encontró que el 95% de la población femenina presenta valores normales de glucosa sérica. Sólo 5% se encontró con valores alterados siendo la media 83.76 con una desviación estándar de 9.06. (Gráfico 6), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 5.22 y curtosis estandarizada de 7.48.

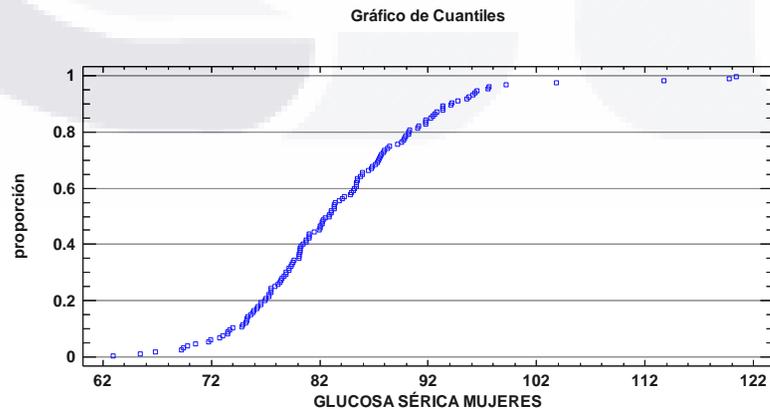


Gráfico 6. Cuantiles para glucosa sérica en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 70.8 a 130.2 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 100 mg/dL, se encontró que el 90% de la población de sexo masculino presenta valores normales de glucosa sérica. Sólo 10% se encontró con valores alterados, representando una variación con respecto al comportamiento de la muestra. Se obtuvo la media de 88.31 con una desviación estándar de 9.37. (Gráfico 7), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 4.89 y curtosis estandarizada de 10.38.

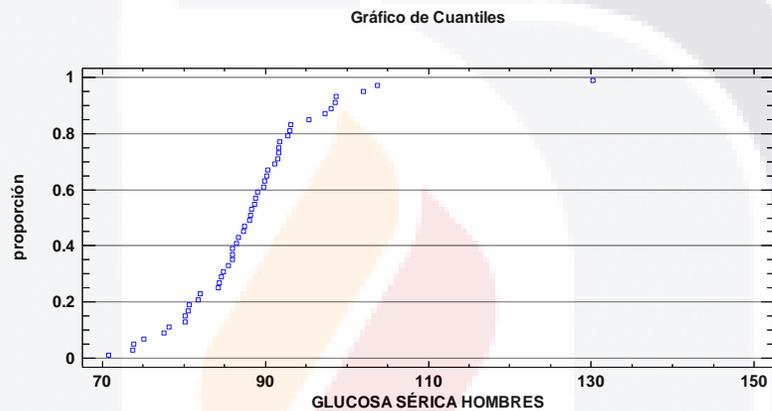


Gráfico 7. Cuantiles para glucosa sérica en hombres.

6.2.2.2 Glucosa en orina. El rango de valores obtenidos va de 0 a 36 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 15 mg/dL, se encontró que el 99% de la población presenta valores normales de glucosa en orina. Sólo 1% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 4.74 con una desviación estándar de 3.74. (Gráfico 8). La distribución de los valores de glucosa en orina no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 19.21 y curtosis estandarizada de 69.96.



Gráfico 8. Cuantiles para glucosa en orina.

Al realizar el análisis separado por sexo, se observa un comportamiento similar para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 0 a 36 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 15 mg/dL, se encontró que el 99.3% de la población femenina presenta valores normales de glucosa en orina. Sólo 0.7% se encontró con valores alterados siendo la media 4.55 con una desviación estándar de 3.96. (Gráfico 9); en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 18.65 y curtosis estandarizada de 66.46.

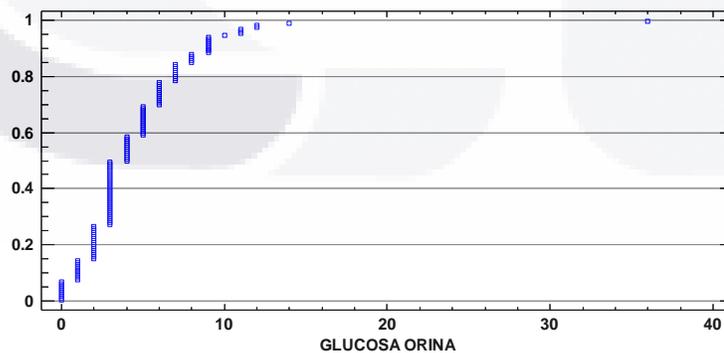


Gráfico 9. Cuantiles para glucosa en orina en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 1 a 15 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 15 mg/dL, se encontró toda la población de sexo masculino presenta valores normales de glucosa en orina, representando una variación con respecto al comportamiento de la muestra. Se obtuvo la media de 5.28 con una desviación estándar de 2.98. (Gráfico 10), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 2.15, aunque la curtosis estandarizada fue de 1.27.

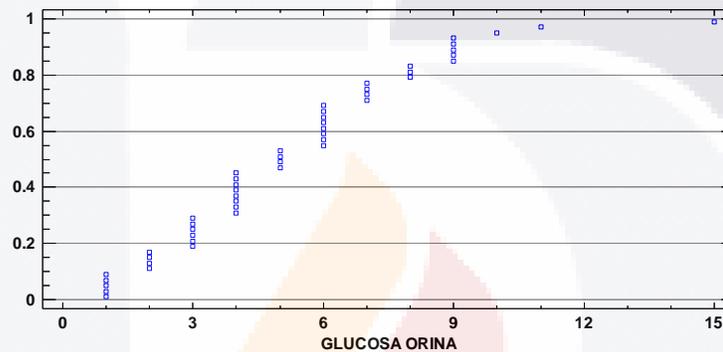


Gráfico 10. Cuantiles para glucosa en orina en hombres.

6.2.2.3 Creatinina sérica. El rango de valores obtenidos va de 0.2 a 2.7 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 1.5 mg/dL, se encontró que el 99% de la población presenta valores normales de creatinina sérica. Sólo 1% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 0.56 con una desviación estándar de 0.23. (Gráfico 11). La distribución de los valores de creatinina sérica no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 29.55 y curtosis estandarizada de 124.94.

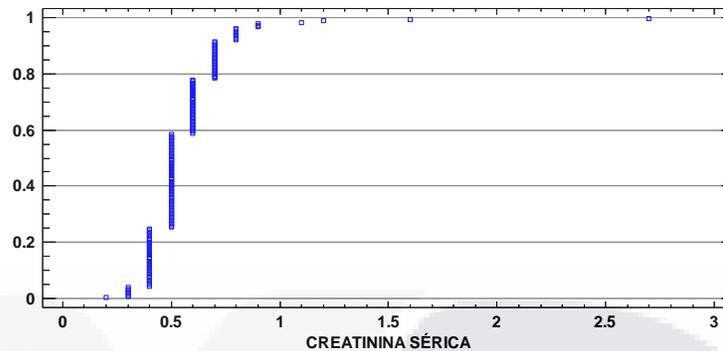


Gráfico 11. Cuantiles para creatinina sérica.

Al realizar el análisis separado por sexo, se observa un comportamiento similar para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 0.2 a 1.6 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 1.5 mg/dL, se encontró que el 99.3% de la población femenina presenta valores normales de creatinina sérica. Sólo 0.7% se encontró con valores alterados siendo la media 0.51 con una desviación estándar de 0.14. (Gráfico 12), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 16.37 y curtosis estandarizada de 60.68.

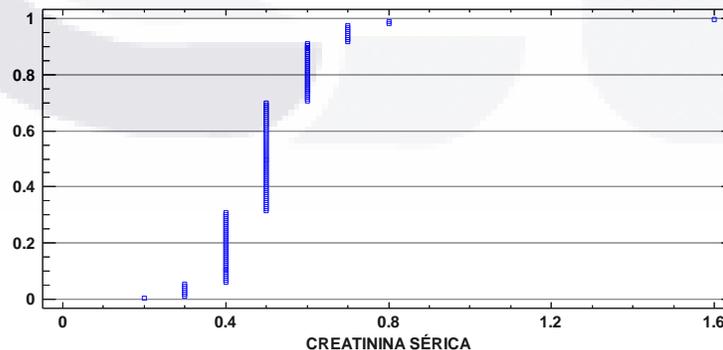


Gráfico 12. Cuantiles para creatinina sérica en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 0.4 a 2.7 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 1.5 mg/dL, se encontró que el 98% de la población de sexo masculino presenta valores normales de creatinina sérica, representando una variación con respecto al comportamiento de la población general. Se obtuvo la media de 0.71 con una desviación estándar de 0.33. (Gráfico 13), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 13.26 y curtosis estandarizada de 39.01.

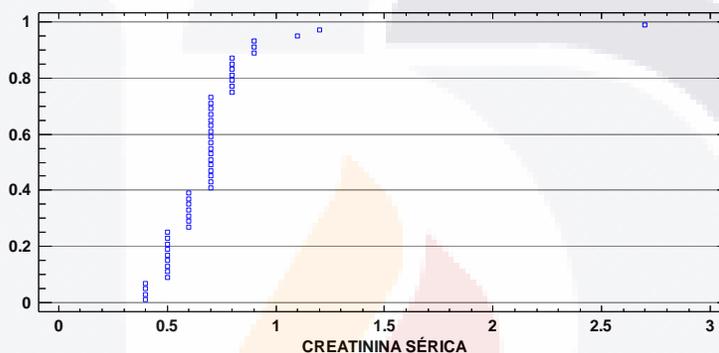


Gráfico 13. Cuantiles para creatinina sérica en hombres.

6.2.2.4 Sodio en orina. El rango de valores obtenidos va de 20 – 288 mEq/L. De acuerdo al valor normal de 40 - 220 mEq/L, se encontró que el 95% de la población presenta valores normales de sodio en orina. Sólo 5% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 114.56 con una desviación estándar de 51.8. (Gráfico 14). La distribución de los valores de sodio en orina no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 3.38; aunque la curtosis estandarizada se encuentra dentro de los valores esperados para una distribución normal de 1.28.

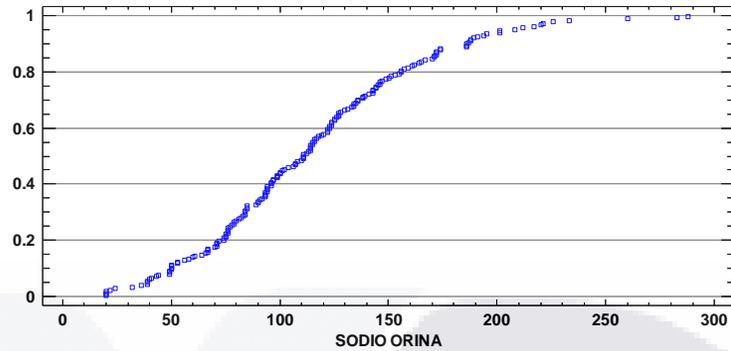


Gráfico 14. Cuantiles para sodio en orina.

Al realizar el análisis separado por sexo, se observa un comportamiento similar para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 20 -288 mEq/L. De acuerdo al valor normal de 40 – 220 mEq/L, se encontró que el 92% de la población femenina presenta valores normales de sodio en orina. El 8% se encontró con valores alterados siendo la media 115.09 con una desviación estándar de 52.64. (Gráfico 15); en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 3.29, aunque la curtosis estandarizada se encuentra dentro de los valores esperados para una distribución normal con un valor de 1.67.

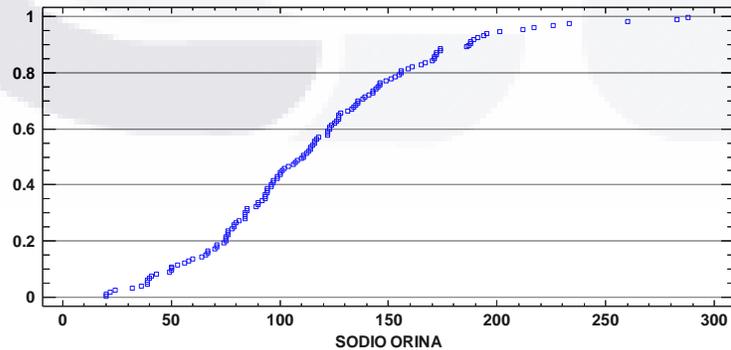


Gráfico 15. Cuantiles para sodio en orina en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 20 – 221 mEq/L. De acuerdo al valor normal de 40 – 220 mEq/L, se encontró que el 94% de la población de sexo masculino presenta valores normales de sodio en orina, representando una variación con respecto al comportamiento de la muestra. Se obtuvo la media de 113.06 con una desviación estándar de 49.87. (Gráfico 16), en una distribución normal, ya que tanto el sesgo estandarizado como la curtosis estandarizada se encuentran dentro de valores esperados para una distribución normal (± 2), de 0.95 y -0.52, respectivamente.

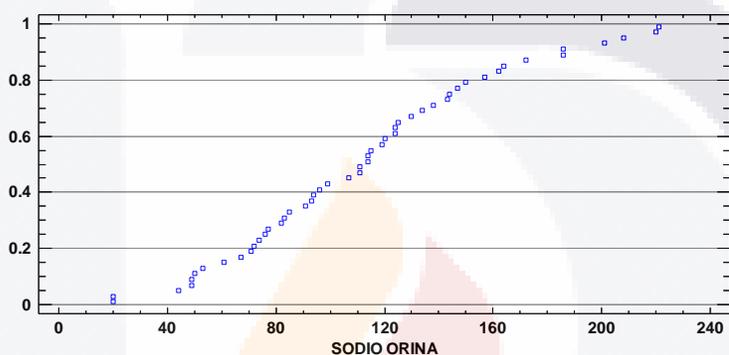


Gráfico 16. Cuantiles para sodio en orina en hombres.

6.2.2.5 Fosfatos en orina. El rango de valores obtenidos va de 5.5 a 610.7 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 87 mg/dL, se encontró que el 22% de la población presenta valores normales de fosfatos en orina, el 78% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 170 con una desviación estándar de 110.3. (Gráfico 16). La distribución de los valores de fosfatos en orina no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 8.08 y curtosis estandarizada de 7.83.

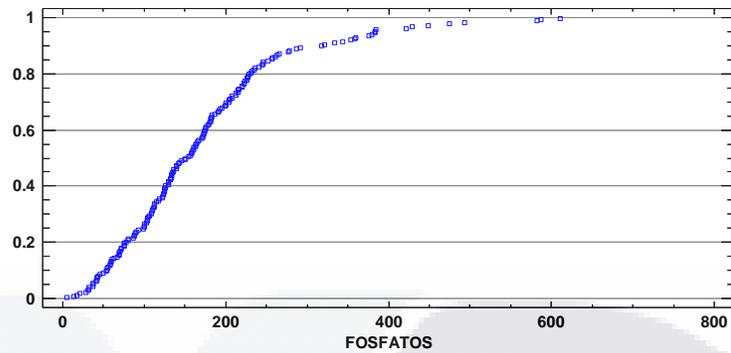


Gráfico 17. Cuantiles para fosfatos en orina.

Al realizar el análisis separado por sexo, para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 5.5 – 610.7 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 87 mg/dL, se encontró que sólo el 25% de la población femenina presenta valores normales de fosfatos en orina; 75% se encontró con valores alterados siendo la media 32.37 con una desviación estándar de 21.87. (Gráfico 17), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 7.60 y curtosis estandarizada de 9.50.

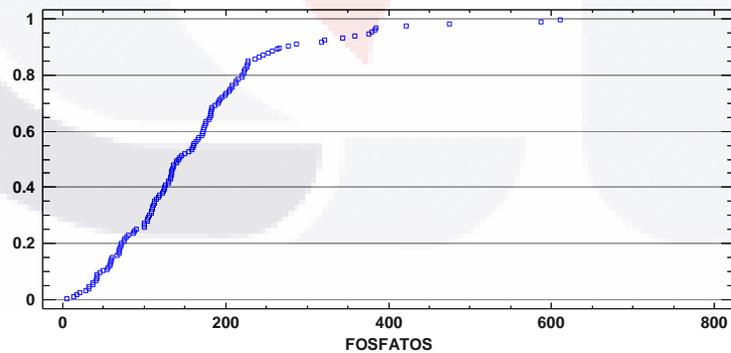


Gráfico 18. Cuantiles para fosfatos en orina en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 30.9 – 582.5 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 87 mg/dL, se encontró el 16% de la población de sexo masculino presenta valores normales de fosfatos en orina y 84% alteraciones en el mismo, representando una variación con respecto al comportamiento de la muestra. Se obtuvo la media de 37.33 con una desviación estándar de 21.91. (Gráfico 18), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 3.23, aunque la curtosis estandarizada fue de 1.57.

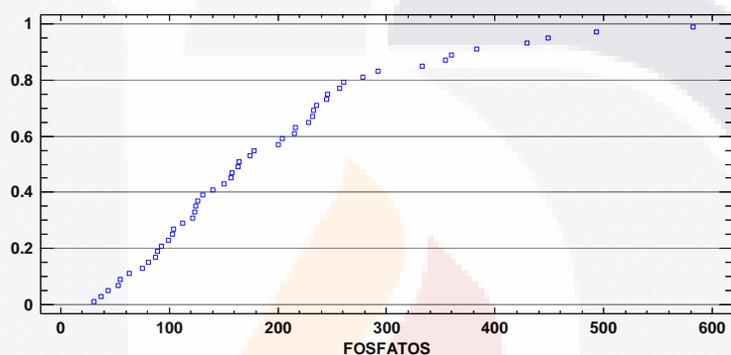


Gráfico 19. Cuantiles para fosfatos en orina en hombres.

6.2.2.6 Albúmina en orina. El rango de valores obtenidos va de 10 a 150 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 30 mg/dL, se encontró que el 79% de la población presenta valores normales de albúmina en orina, el 21% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 19.27 con una desviación estándar de 26.88. (Gráfico 19). La distribución de los valores de albúmina en orina no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 22.31 y curtosis estandarizada de 44.88.

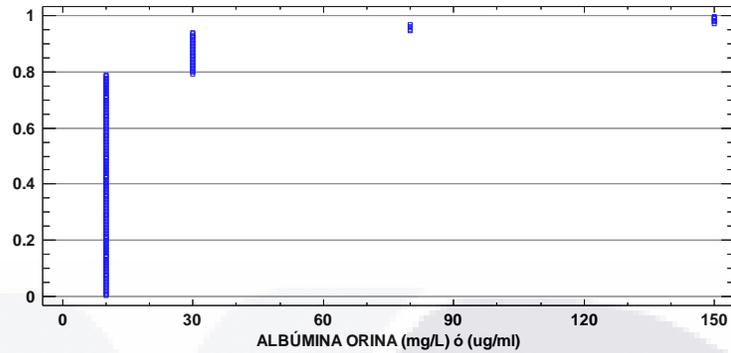


Gráfico 20. Cuantiles para albúmina en orina.

Al realizar el análisis separado por sexo, para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 10 a 150 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 30 mg/dL, se encontró que el 82% de la población femenina presenta valores normales de albúmina en orina; 18% se encontró con valores alterados siendo la media 16.31 y desviación estándar 20.05. (Gráfico 20). En una distribución que no es normal, con valor de sesgo estandarizado de 24.30 y curtosis estandarizada de 69.62.

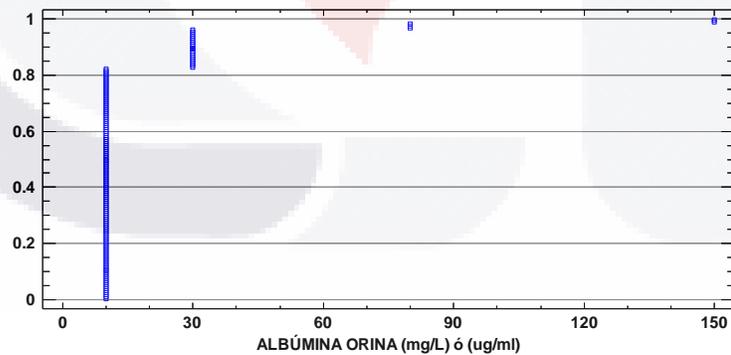


Gráfico 21. Cuantiles para albúmina en orina en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 10 – 150 (mg/dL). De acuerdo al valor normal por debajo de 30 mg/dL, se encontró el 70% de la población de sexo

masculino presenta valores normales de albúmina en orina y 30% alteraciones en la misma. Se obtuvo la media de 27.6 con una desviación estándar de 39.46. (Gráfico 21), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 7.42 y curtosis estandarizada fue de 7.97.

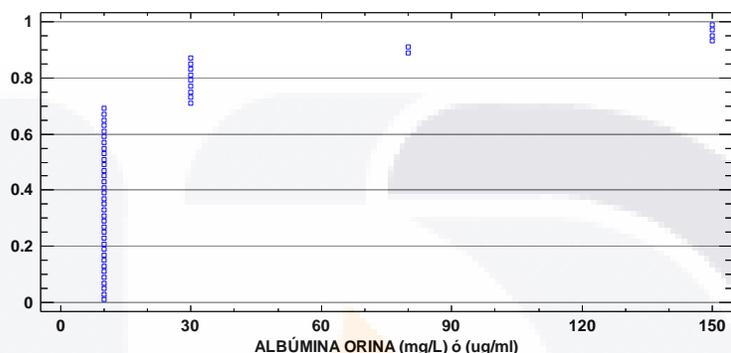


Gráfico 22. Cuantiles para albúmina en orina.

6.2.2.7. Creatinina en orina. El rango de valores obtenidos va de 10 a 300 (mg/dL). De acuerdo al valor normal de 29 - 259 mg/dL, se encontró que el 98% de la población presenta valores normales de creatinina en orina, el 2% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 141.88 con una desviación estándar de 92.14. (Gráfico 22). La distribución de los valores de creatinina en orina no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 3.34 y curtosis estandarizada de -2.84.

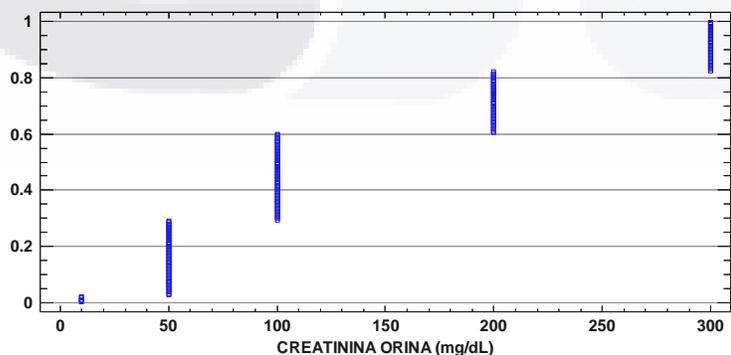


Gráfico 23. Cuantiles para creatinina en orina.

Al realizar el análisis separado por sexo, para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 10 a 300 (mg/dL). De acuerdo al valor normal de 29 - 259 mg/dL, se encontró que el 96% de la población femenina presenta valores normales de creatinina en orina; 4% se encontró con valores alterados siendo la media 134.04 y desviación estándar 86.79. (Gráfico 23). En una distribución que no es normal, con valor de sesgo estandarizado de 3.12; aunque la curtosis estandarizada presenta un valor esperado para distribución normal de -1.85.

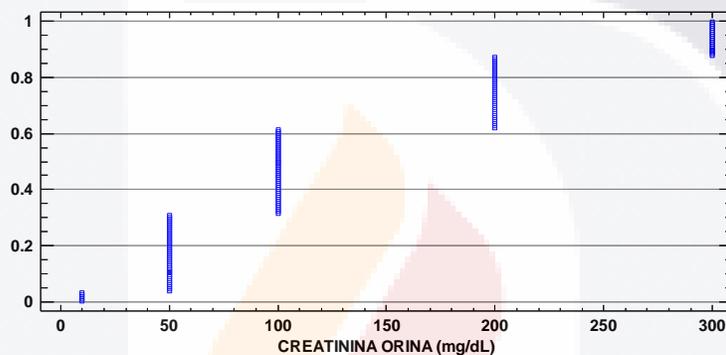


Gráfico 24. Cuantiles para creatinina en orina en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 50 – 300 (mg/dL). De acuerdo al valor normal de 29 – 259 mg/dL, se encontró la totalidad población de sexo masculino presenta valores normales de creatinina en orina. Se obtuvo la media de 164 con una desviación estándar de 103.53. (Gráfico 24), en una distribución que no es normal, que aunque presenta un valor de sesgo estandarizado de 1.03 su curtosis estandarizada es de -2.35, que se encuentra fuera del valor esperado para una distribución normal.

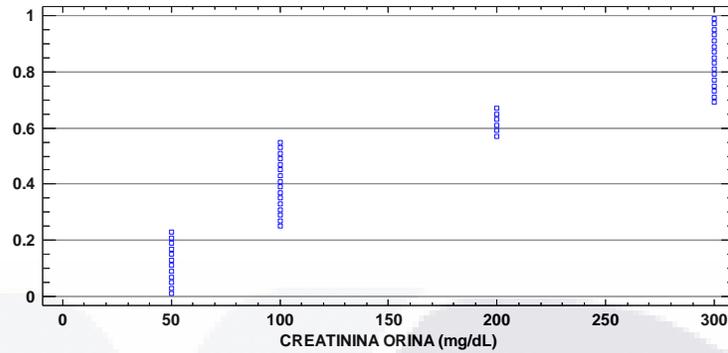


Gráfico 25. Cuantiles para creatinina en orina en hombres.

6.2.2.8 Cociente albúmina creatinina (CAC). El rango de valores obtenidos va de 3 – 1500 (mg/g). De acuerdo al valor normal por debajo de 30 mg/g, se encontró que el 92% de la población presenta valores normales de cociente albúmina-creatinina en orina, el 8% se encontró con valores alterados siendo la media del valor de 28.69 con una desviación estándar de 13.21. (Gráfico 25). La distribución de los valores de cociente albúmina-creatinina en orina no es de tipo normal, lo que se determina con valores de sesgo estandarizado de 63.13 y curtosis estandarizada de 392.65.

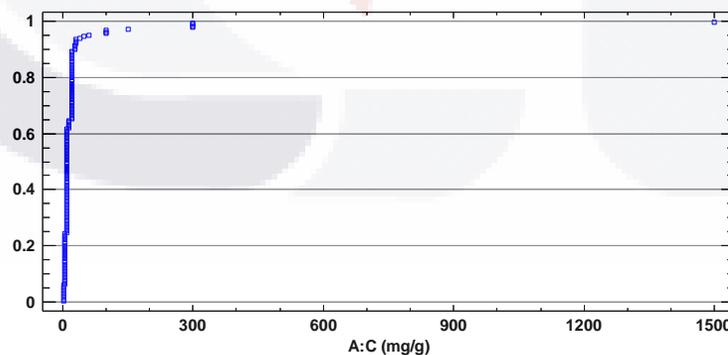


Gráfico 26. Cuantiles para cociente albúmina-creatinina en orina.

Al realizar el análisis separado por sexo, para el caso de las mujeres, se obtuvo un rango de 3 – 1500 (mg/g). De acuerdo al valor normal por debajo de 30 mg/g, se encontró que el 92% de la población femenina presenta valores normales de cociente albúmina-creatinina en orina; 8% se encontró con valores alterados siendo la media 29.29 y desviación estándar 130.12. (Gráfico 26). En una distribución que no es normal, con valor de sesgo estandarizado de 51.36 y curtosis estandarizada de 288.22.

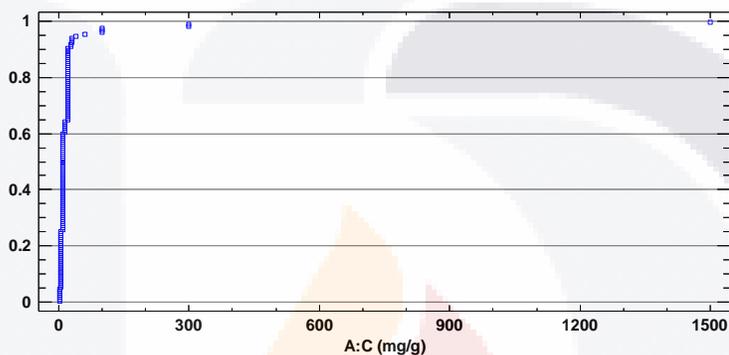


Gráfico 27. Cuantiles para cociente albúmina-creatinina en orina en mujeres.

Para el caso de los hombres, se obtuvo un rango de 3 – 300 (mg/g). De acuerdo al valor normal por debajo de 30 mg/g, se encontró el 90% de la población de sexo masculino presenta valores normales de cociente albúmina-creatinina en orina y 10% alteraciones en el misma. Se obtuvo la media de 26.98 con una desviación estándar de 60.16. (Gráfico 27), en una distribución que no es normal, que se comprueba con valores de sesgo estandarizado de 11.93 y curtosis estandarizada fue de 24.23.

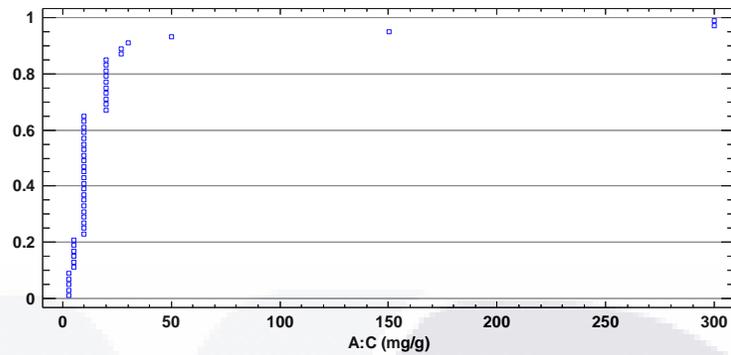


Gráfico 28. Cuantiles para cociente albúmina-creatinina en orina en hombres.

6.2.2.9 Tasa de filtración glomerular. Se clasificaron a los participantes de acuerdo a lo que establece la guía KDIGO (2013), en la categoría correspondiente, considerando los valores calculados de tasa de filtración glomerular y obtenidos de albumina en orina y posteriormente se clasificaron por sexo. (Tabla 10, 11 y 12).

Tabla 10. Número de participantes de acuerdo a categoría KDIGO, 2013.

Clasificación	
KDIGO	n
G1A1	176
G1A2	10
G2A1	3
G2A2	1
G3aA3	1
Total	191

Tabla 11. Número de participantes mujeres de acuerdo a categoría KDIGO, 2013.

Clasificación	
KDIGO	Mujeres
G1A1	130
G1A2	7
G2A1	3
G2A2	0
G3aA3	1
Total	141

Tabla 12. Número de participantes hombres de acuerdo a categoría KDIGO, 2013.

Clasificación	
KDIGO	Hombres
G1A1	46
G1A2	3
G2A1	0
G2A2	1
G3aA3	0
Total	50

6.3 Contaminantes estudiados en muestras de sangre y orina.

6.3.1 Plaguicidas (Malatión y Cipermetrina).

Los plaguicidas Malatión y Cipermetrina fueron identificados y cuantificados en el suero de la población estudiada. El intervalo de concentraciones séricas de Malatión fue de 0.0 a 23.2 ng/mL y su concentración media fue de 4.71 ng/mL con desviación estándar de 5.16 (Tabla 13); sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (4.97 ± 4.74 y 4.61 ± 5.31 ng/mL). En el caso de la Cipermetrina, el intervalo fue de 0.0 a 521 ng/mL y la concentración media de 79.2 ± 121.98 ng/mL, con comportamiento similar en hombres y mujeres. En todos los grupos, se tienen distribuciones que no son normales, ya que se observan valores de sesgo estandarizado de 13.06 y curtosis estandarizada de 13.51 para Cipermetrina; y de 6.67 y 3.19 respectivamente para Malatión, cumpliéndose este comportamiento tanto en el grupo de hombres y de mujeres. (Tabla 14 y 15).

Tabla 13. Concentración de plaguicidas en suero de participantes.

Plaguicidas							
n = 191	Media	DE	Intervalo	MRL	Participantes con valores alterados (%)	RfD	Participantes con valores alterados (%)
Cipermetrina				0.02		0.06	
(ng/mL)	79.2	121.98	0 -521	mg/kg/día	86%	mg/kg/día	85%
Malatión				0.02		0.07	
(ng/mL)	4.71	5.16	0 – 23.2	mg/kg/día	0%	mg/kg/día	52%

DE: Desviación estándar. MRL: Nivel de riesgo mínimo. (ATSDR) RfD: Dosis de referencia. (EPA-USA).

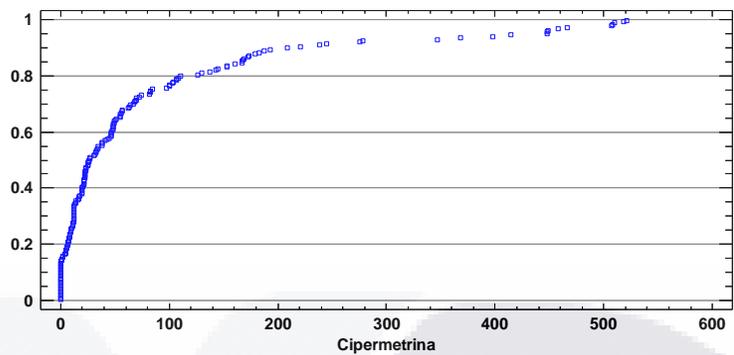


Gráfico 29. Cuantiles para Cipermetrina en sangre.

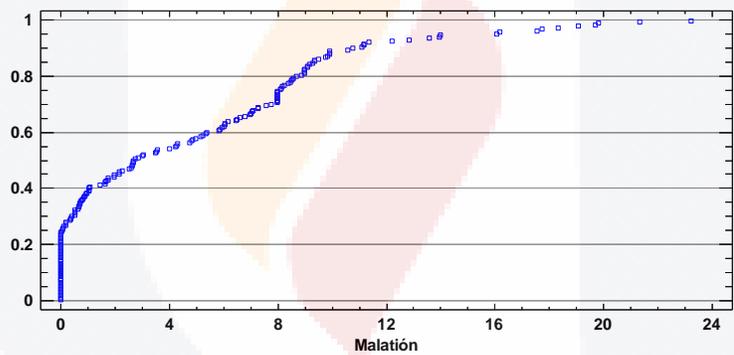


Gráfico 30. Cuantiles para Malatión en sangre.

Tabla 14. Concentración de plaguicidas en suero de mujeres.

Plaguicidas					Participantes	Participantes	
Mujeres				MRL	con valores	RfD	con valores
n = 141	Media	DE	Intervalo		alterados (%)		alterados (%)
Cipermetrina (ng/mL)	74.14	112.11	0 -521	0.02 mg/kg/día	85%	0.06 mg/kg/día	82%
Malatión (ng/mL)	4.61	5.31	0 – 23.2	0.02 mg/kg/día	0%	0.07 mg/kg/día	52%

DE: Desviación estándar. MRL: Nivel de riesgo mínimo. (ATSDR) RfD: Dosis de referencia. (EPA-USA).

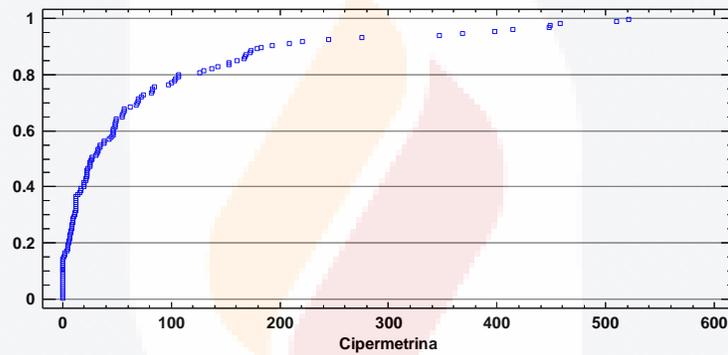


Gráfico 31. Cuantiles para Cipermetrina en sangre en mujeres.

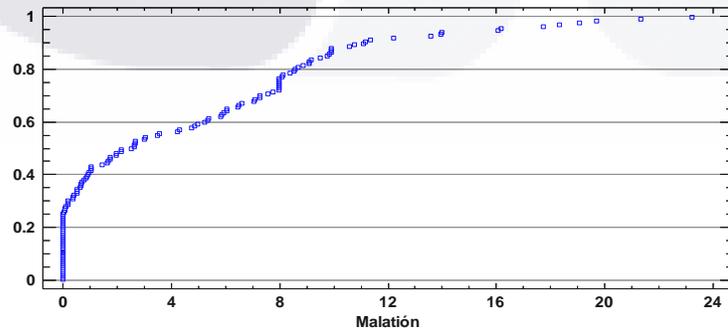


Gráfico 32. Cuantiles para Malatión en sangre en mujeres.

Tabla 15. Concentración de plaguicidas en suero de hombres.

Plaguicidas		Hombres			Participantes con valores alterados (%)		Participantes con valores alterados (%)	
n = 50	Media	DE	Intervalo	MRL	RfD			
Cipermetrina (ng/mL)	93.47	146.62	0 -521	0.02 mg/kg/día	0.06 mg/kg/día	87%	86%	
Malatión (ng/mL)	4.97	4.74	0 – 23.2	0.02 mg/kg/día	0.07 mg/kg/día	0%	52%	

DE: Desviación estándar. MRL: Nivel de riesgo mínimo. (ATSDR) RfD: Dosis de referencia. (EPA-USA).

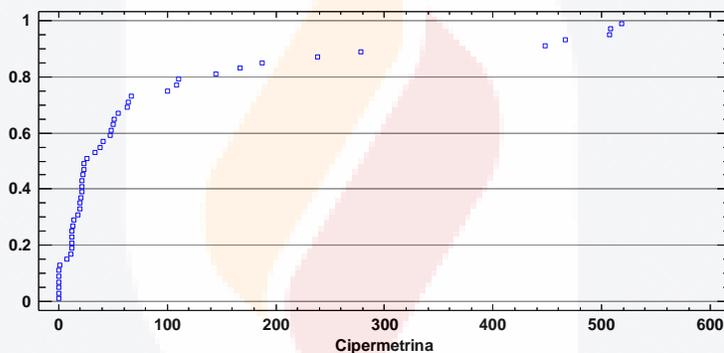


Gráfico 33. Cuantiles para Cipermetrina en sangre en hombres.

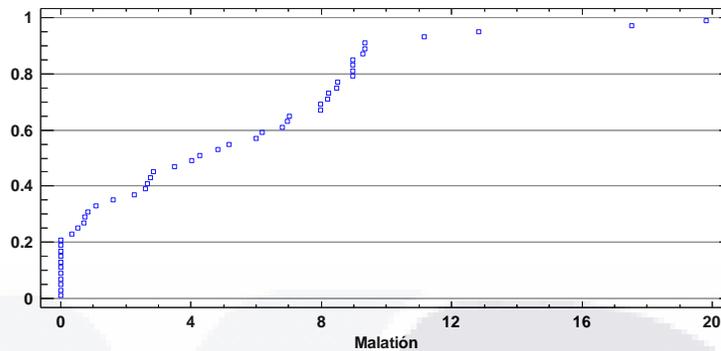


Gráfico 34. Cuantiles para Malatión en sangre en hombres.

6.3.2 Fluoruros.

Se identificó y determinó el valor de fluoruro en orina, en cada muestra, posteriormente se realizó el análisis estadístico de éstos en la población general y por sexo, obteniendo un rango de valores de 0 a 20.2 (mg/L) en la población en general, con media de 2.35 y desviación estándar de 2.43, en una distribución que no es normal, determinada por un sesgo estandarizado de 17.88 y curtosis estandarizada de 46.50. Al realizar el análisis por sexo, de muestra un comportamiento similar tanto para hombres como para mujeres. (Tabla 16 y gráficos 34, 35 y 36).

Tabla 16. Concentración de fluoruros en orina de participantes.

Fluoruros (mg/L)	Participantes				
	Media	DE	Intervalo	Valor normal	con valores alterados (%)
n = 191					
Población (n=191)	2.35	2.43	0 – 20.2	≤ 1.5	58
Mujeres (n= 141)	2.01	1.82	0 - 10	≤ 1.5	52
Hombres (n=50)	3.30	3.48	0.13 – 20.2	≤ 1.5	70

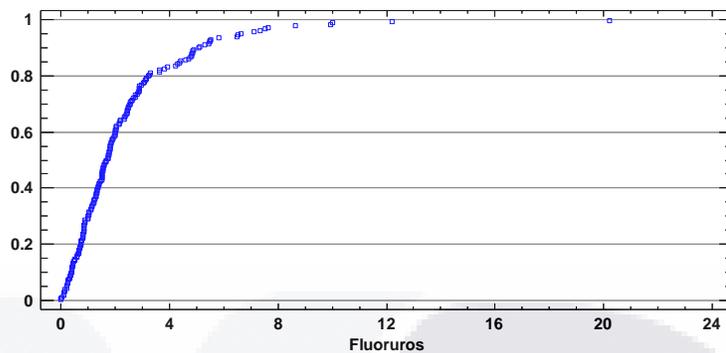


Gráfico 35. Cuantiles para fluoruros en orina.

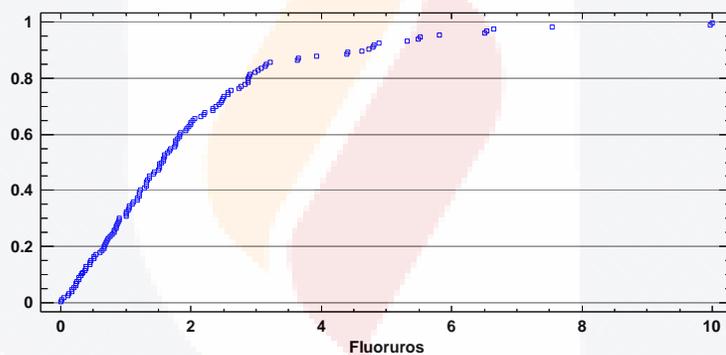


Gráfico 36. Cuantiles para fluoruros en orina en mujeres.

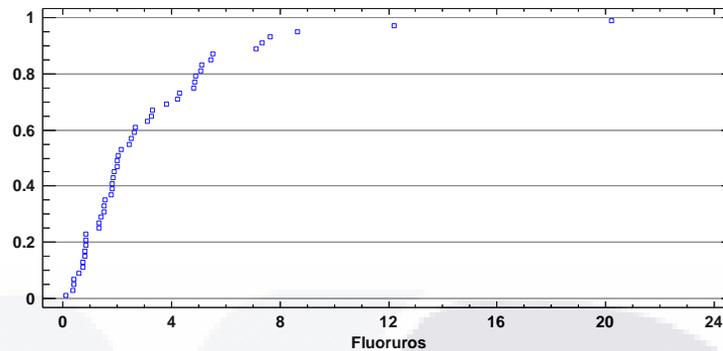


Gráfico 37. Cuantiles para fluoruros en orina en hombres.

6.3.3 Metales.

Los metales arsénico y cromo fueron identificados y cuantificados de muestras de orina de la población. Para el caso del arsénico se tiene un rango de valores de 0.27 a 81.22 ug/L, con media de 5.9 y desviación estándar de 11.68. (Tabla 17); al agrupar por sexo, se observa una media de 4.28 y desviación estándar de 7.53 para las mujeres y media de 10.46 con desviación estándar de 18.38 para los hombres. (Tabla 18 y 19).

En el caso del cromo el intervalo fue de 0.51 a 11.09 ug/L, con media de 0.51 y desviación estándar de 1.29. (Tabla 17). Al separar por sexo, se tiene una concentración media de 0.56 con desviación estándar de 1.45 para las mujeres y media de 0.36 con desviación estándar de 0.61. (Tabla 18 y 19).

En ninguno de los dos metales se tiene distribución normal de los valores, lo que se valida con las pruebas estadísticas de sesgo estandarizado y curtosis estandarizada que para arsénico son de 26.31 y 64.33 respectivamente; y para cromo de 29.51 y 96.12 respectivamente, que se encuentran fuera del rango de valores de ± 2 para poder determinar una distribución normal.

Tabla 17. Estadística descriptiva de metales en orina de la población general. (n=191).

Metales	Intervalo			Valores	Participantes
n = 191	Media	DE		normales	con valores alterados (%)
Arsénico (ug/L)	5.9	11.68	0.27 – 81.22	<100 ug/L	0
Cromo (ug/L)	0.51	1.29	0 – 11.09	< 10 ug/L	0.05

DE= Desviación estándar.

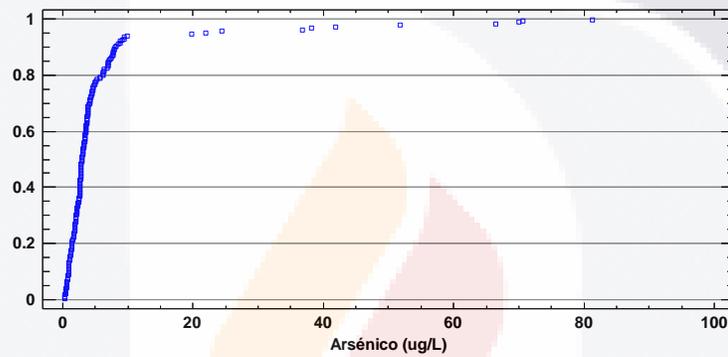


Gráfico 38. Cuantiles para Arsénico en orina.

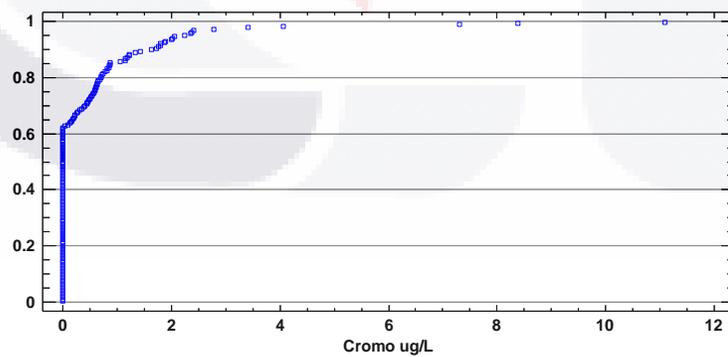


Gráfico 39. Cuantiles para Cromo en orina.

Tabla 18. Estadística descriptiva de metales en orina por sexo en mujeres. (n= 141).

Metales				Participantes con
Mujeres			Intervalo	valores alterados
n = 141	Media	DE		(%)
Arsénico	4.28	7.53	0.27 – 81.22	<100 ug/L 0
Cromo	0.56	1.45	0 – 11.09	< 10 ug/L 0.07

DE= Desviación estándar.

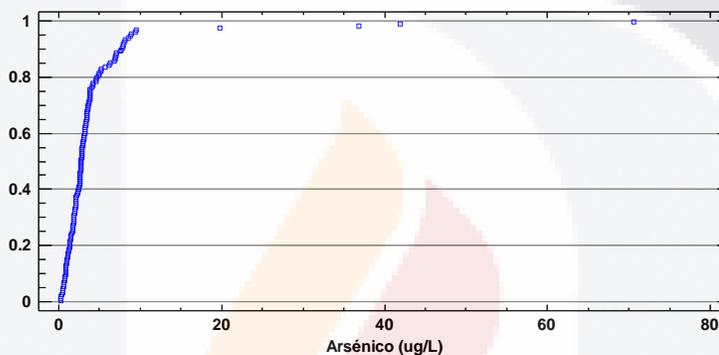


Gráfico 40. Cuantiles para Arsénico en orina en mujeres.

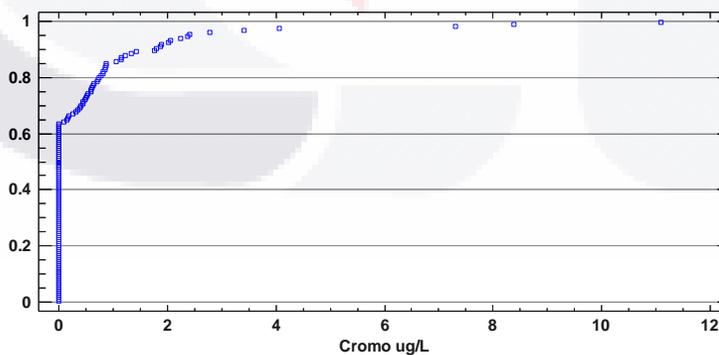


Gráfico 41. Cuantiles para Cromo en orina en mujeres.

Tabla 19. Estadística descriptiva de metales en orina por sexo en hombres. (n= 50).

Metales	Intervalo			Valores	Participantes con
Hombres	Media	DE		normales	valores alterados
n = 50					(%)
Arsénico	10.46	18.38	0.27 – 81.22	<100 ug/L	0
Cromo	0.36	0.61	0 – 11.09	< 10 ug/L	0

DE= Desviación estándar.

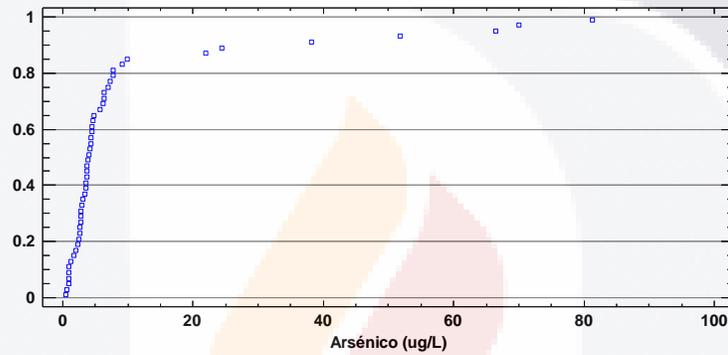


Gráfico 42. Cuantiles para Arsénico en orina en hombres.

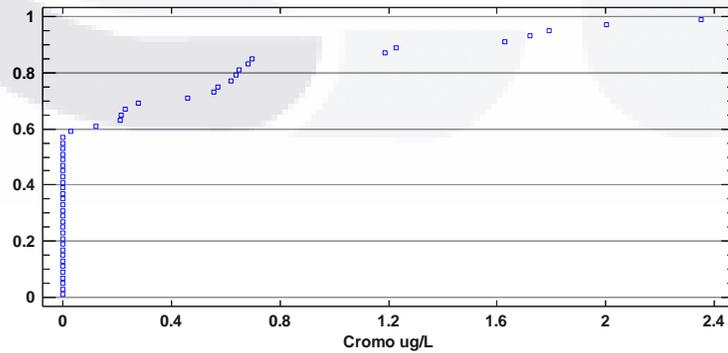


Gráfico 43. Cuantiles para Cromo en orina en hombres.

6.4 Análisis de Regresión Logística.

Se realizó el análisis de regresión logística incluyendo a todas las variables, con todas sus posibles combinaciones, a continuación se reportan sólo aquellos modelos en los que se encontró relación estadísticamente significativa, descartando todos aquellos en los que no se obtuvo esta.

6.4.1 Modelo “Sodio en orina”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 12 variables independientes (edad, fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC), laborar fuera de casa, lugar de residencia, vivienda, actividad laboral, concentración de flúor en agua de pozo, tiempo de residencia); y sodio en orina como variable dependiente.

El estudio de regresión logística mostró que predictivamente se puede correlacionar la presencia de alteraciones en la concentración de sodio en orina, con la exposición a cipermetrina y un tiempo de residencia mayor a 5 años. Este análisis implica que la probabilidad de la presentación del evento “elevación de concentración de sodio en orina” se relaciona con la concentración de cipermetrina en suero y un tiempo de residencia mayor a 5 años como predictores. Este análisis estadístico mostró que la elevación en la concentración de sodio en orina fue 0.99 veces por cada unidad de incremento en la concentración sérica de cipermetrina, y esta situación fue 5.18 veces superior en la población con un tiempo de residencia en Calvillo mayor a 5 años, con respecto a la población que tiene un tiempo menor de residencia en este Municipio ($p < 0.05$). (Tabla 20)

Tabla 20. Modelo “Sodio en orina” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	-1.75	0.33	
Cipermetrina	-0.01	0.01	0.99
Tiempo residencia	-14.47	54.23	5.18

Ecuación del modelo: Sodio en orina = $\exp(\eta)/1+\exp(\eta)$, donde $\eta = -1.75367 - 0.0104047 \cdot \text{Cipermetrina} - 14.4729 \cdot \text{Tiempo residencia}$, $gl=2$, ($p<0.05$).

6.4.2 Modelo “Laborar fuera de casa”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 13 variables independientes (edad, fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, índice de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC), creatinina sérica, albuminuria, glucosa sérica, fosfatos en orina, glucosa en orina, sodio en orina, tasa de filtración glomerular estimada); y laborar fuera de casa como variable dependiente.

El estudio de regresión logística mostró que predictivamente se puede correlacionar el laborar fuera de casa, con la edad del participante y la concentración de sodio en orina. Este análisis implica que la probabilidad de la presentación del evento “laborar fuera de casa” se relaciona con la edad del participante y la concentración de sodio en orina como predictores. Este análisis estadístico mostró que la probabilidad de laborar fuera de casa fue 0.92 veces por cada unidad de incremento en la edad, y esta situación fue 3.74 veces superior en la población con alteración en la concentración de sodio en orina, con respecto a la población que tiene concentraciones normales de este marcador ($p<0.05$). (Tabla 21).

Tabla 21. Modelo “Laborar fuera de casa” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	0.94	0.92	
Edad	-0.08	0.02	0.92
Sodio en orina	1.32	0.68	3.74

Ecuación del modelo LFC = $\exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$, donde $\eta = 0.943095 - 0.0838298 \cdot \text{Edad} + 1.31796 \cdot \text{Na O}$

6.4.3 Modelo “Pozos flúor”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 13 variables independientes (edad, fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, índice

de masa corporal (IMC), índice cintura cadera (ICC), creatinina sérica, albúmina en orina, glucosa sérica, fosfatos en orina, glucosa en orina, sodio en orina, tasa de filtración glomerular estimada); y pozos flúor como variable dependiente.

Este análisis implica que la probabilidad de la presentación del evento “concentración de flúor en los pozos de influencia por encima de los límites permisibles” se relaciona con la concentración de malatión en orina, el índice de masa corporal del participante y la presencia de alteración de la concentración de sodio en orina del participante como predictores, demostrando que la probabilidad de que el pozo de influencia del participante tenga concentraciones de flúor por encima de los límites permisibles es 1.33 veces por cada unidad de incremento en la concentración de malatión en orina; es 1.13 mayor si se tiene un índice de masa corporal fuera del valor normal; y es mínimamente superior en la población con alteración en la concentración de sodio en orina con respecto a la que tiene concentraciones normales de este marcador ($p < 0.05$). (Tabla 22).

Tabla 22. Modelo “Pozos Flúor” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	11.24	81.66	
Malatión en orina	0.28	0.08	1.33
IMC	0.12	0.05	1.13
Sodio en orina	-13.73	81.65	0.00

Ecuación del modelo Pozos Flúor = $\exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$, donde $\eta = -0.878977 + 0.00354438 * \text{Cipermetrina} + 0.0786584 * \text{Ma}$

6.4.4 Modelo “Lugar de residencia”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 13 variables independientes (edad, fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera (ICC), creatinina sérica, albúmina en orina, glucosa sérica, fosfatos en orina, glucosa en orina, sodio en orina, tasa de filtración glomerular estimada); y lugar de residencia como variable dependiente.

Este análisis implica que la probabilidad de la presentación del evento “lugar de residencia en suelo de tipo mixto (agrícola-habitacional)” es 1.31 veces mayor por cada unidad de incremento en la concentración de fluoruros en orina; también es 1.01 veces mayor por cada unidad de incremento en la concentración de cipermetrina en sangre.

Por otro lado, este evento tiene una probabilidad 0.90 mayor si se tiene un índice de masa corporal fuera del valor normal; y 14299.70 mayor si el participante tiene su índice cintura-cadera por arriba de los valores normales ($p < 0.05$). (Tabla 23).

Tabla 23. Modelo “Lugar de residencia” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	-5.52	2.12	
Fluoruros orina	0.27	0.12	1.31
Cipermetrina sangre	0.01	0.00	1.01
IMC	-0.10	0.04	0.90
ICC	9.57	2.90	14299.70

Ecuación del modelo Lugar residencia = $\exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$, donde $\eta = -5.52434 + 0.266296 * \text{Fluoruros} + 0.00782981 * \text{Cipermetrina} - 0.101818 * \text{IMC} + 9.56799 * \text{ICC}$

IMC: Índice de masa corporal. ICC: Índice cintura-cadera.

6.4.5 Modelo “Tasa de filtración glomerular estimada”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 12 variables independientes (Edad, fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, índice de masa corporal (IMC), índice cintura-cadera (ICC), laborar fuera de casa, lugar de residencia, tipo de vivienda, actividad laboral, pozos flúor, tiempo de residencia), y tasa de filtración glomerular estimada como variable dependiente.

Este análisis implica que la probabilidad de la presentación del evento “tasa de filtración glomerular estimada con valor anormal” se relaciona con la concentración de flúor en los pozos de influencia por encima de los límites permisibles; demostrando que la probabilidad de tener una tasa de filtración glomerular estimada con valores anormales es 4.49 veces mayor si el pozo de influencia del participante tiene concentraciones de flúor

por encima de los límites permisibles, con respecto a los que su pozo de influencia tiene concentraciones de flúor dentro de los límites permisibles ($p < 0.05$). (Tabla 24).

Tabla 24. Modelo “Tasa de filtración glomerular estimada” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	-18.57	34.30	
Pozos flúor	15.32	34.30	4.49

Ecuación del modelo TFG = $\exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$, donde $\eta = -18.5661 + 15.3177 * \text{Pozos Fluor} = 0$

6.4.6 Modelo “Consumo Red Municipal”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 15 variables independientes: edad, fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, Índice de masa corporal (IMC), Índice cintura-cadera (ICC), creatinina sérica, albuminuria, glucosa sérica, fosfatos en orina, glucosa en orina, sodio en orina, tasa de filtración glomerular estimada, calidad en agua de consumo, tiempo de residencia; y “consumo de agua de red municipal” como variable dependiente.

Este análisis mostró que predictivamente se puede correlacionar la presentación del evento “Consumir agua de Red Municipal para beber”, con la exposición a cipermetrina medida por su concentración en sangre y valores anormales de índice de masa corporal (IMC). La probabilidad de presentar dicho evento incrementa en 0.10 veces por cada unidad de incremento en la concentración sérica de cipermetrina y es 1.07 veces superior en la población con índice de masa corporal con valor fuera de la normalidad ($p < 0.05$). (Tabla 25).

Tabla 25. Modelo “Consumo Red Municipal” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	-1.36	0.77	
Cipermetrina	-0.00	0.00	0.10
IMC	0.07	0.03	1.07

Ecuación del modelo Consumo Red Mpal = $\exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$, donde $\eta = -1.36076 - 0.00449063 \cdot \text{Cipermetrina} + 0.0691264 \cdot \text{IMC}$

6.4.7 Modelo “Uso de plaguicida doméstico”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 15 variables independientes (fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, Cromo en orina, laborar fuera de casa, lugar de residencia, vivienda, calidad agua de consumo, tiempo de residencia, cepillarse los dientes después de cada comida, quitarse la ropa de trabajo antes de tomar alimentos, quitarse la ropa de trabajo en cuanto llega a casa; y “uso de plaguicida doméstico” como variable dependiente.

El estudio de regresión logística mostró que predictivamente se puede correlacionar el uso de plaguicida doméstico con habitar vivienda tipo rural y acostumbrar lavarse los dientes después de cada comida. Este análisis estadístico determinó que el uso de plaguicida doméstico es 0.42 veces superior en los participantes que habitan vivienda de tipo rural; así como 0.44 veces superior en los que acostumbran lavarse los dientes después de cada comida, en comparación con los participantes que habitan vivienda tipo urbana y quienes no tienen este hábito, respectivamente ($p < 0.05$). (Tabla 26)

Tabla 26. Modelo “Uso de plaguicida doméstico” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	1.79	0.37	
Vivienda	-0.88	0.40	0.42
Exposición 16 C	-0.82	0.40	0.44

Ecuación del modelo Uso plaguicida doméstico = $\exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$, donde $\eta = 1.79176 - 0.875469 * \text{Vivienda} - 0.820981 * \text{Exposición}$ c=0

6.4.8 Modelo “Calidad agua de consumo”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 16 variables independientes (Fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, cromo en orina, lugar de residencia, vivienda, utilizar agua de red municipal para beber, utilizar agua embotellada para beber, utilizar agua directa del pozo para beber, utilizar agua directo de manantial para beber, consumir agua de red municipal para preparar alimentos y bebidas, consumir agua embotellada para preparar alimentos y bebidas, consumir agua de pozo para preparar alimentos y bebidas, consumir agua de manantial para preparar alimentos y bebidas, dar tratamiento al agua de consumo, cantidad de agua consumida al día; y “Calidad agua de consumo” como variable dependiente.

El estudio de regresión logística mostró que predictivamente se puede correlacionar la calidad de agua de consumo con la concentración de fluoruros en orina y varias variables de exposición declaradas por los participantes. Este análisis estadístico determina que la probabilidad de que la calidad de agua de consumo en Flúor no cumpla los valores de la NOM 127 SSA1 1994, incrementa en 1.33 veces por cada unidad de incremento en la concentración de fluoruros en orina; y es de entre 0.09 hasta 16.09 veces superior en la población que declara tener presente factores de riesgo de exposición a metales ($p < 0.05$). (Tabla 27).

Tabla 27. Modelo “Calidad agua de consumo” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	-3.66	1.49	
Fluoruros	0.29	0.14	1.33
Lugar de residencia	-2.44	0.61	0.09
Vivienda	1.66	0.58	5.25
Agua 32 C	1.62	0.68	5.08
Agua embotellada	-1.13	0.44	0.32
Consumo manantial	2.78	1.28	16.09
Cantidad agua	-1.50	0.75	0.22

Ecuación del modelo Calidad agua de consumo = $\exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$, donde $\eta = -3.65601 + 0.286504 * \text{Fluoruros} - 2.43592 * \text{Lugar de residencia} + 1.65862 * \text{Vivienda} + 1.62481 * \text{Agua 32c} - 1.13425 * \text{Agua embotellada} + 2.77835 * \text{Consumo manantial} - 1.50053 * \text{Cantidad agua}$

6.4.9 Modelo “Estar expuesto(a) a plaguicidas en el trabajo”.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 20 variables independientes (Cipermetrina en suero, malatión en suero, consumir alimentos en área de trabajo, consumir alimentos de la región, laborar fuera de casa, lugar de residencia, vivienda, actividad laboral, calidad de agua de consumo, cepillarse los dientes después de cada comida, quitarse la ropa de trabajo antes de tomar alimentos, quitarse la ropa de trabajo en cuanto llega a casa, creatinina sérica, albúmina en orina, glucosa sérica, fosfatos en orina, glucosa en orina, sodio en orina, tasa de filtración glomerular estimada; y “usar plaguicidas en el trabajo” como variable dependiente.

El estudio de regresión logística mostró que predictivamente se puede correlacionar el estar expuesto(a) a plaguicidas en el trabajo con las variables de exposición y la concentración de sodio en orina de los participantes. Este análisis estadístico determinó que el estar expuesto(a) a plaguicidas en el trabajo es 0.10 veces superior en los participantes cuyo lugar de residencia incluye suelo mixto; es 0.02 veces superior en los que tienen actividad laboral relacionada con exposición; y 0.29 veces con los que no

acostumbran quitarse la ropa de trabajo al llegar a casa. Por otro lado, incrementa 18.95 veces la probabilidad de contar con concentraciones elevadas de sodio en orina, con respecto a los que no están expuestos a plaguicidas en el trabajo ($p < 0.05$). (Tabla 28).

Tabla 28. Modelo “Estar expuesto a plaguicidas en el trabajo” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	- 0.13	1.34	
Lugar de residencia	-2.26	0.78	0.10
Actividad laboral	-4.02	0.75	0.02
Exposición 16 E	-1.22	0.54	0.29
Sodio en orina	2.94	1.51	18.95

Ecuación del modelo Trabajo Plag = $\exp(\eta) / (1 + \exp(\eta))$, donde $\eta = -0.125911 - 2.25952 * \text{Lugar de residencia} = 0 - 4.01549 * \text{Actividad Laboral} = 0 - 1.22273 * \text{Exposición 16e} = 0 + 2.94155 * \text{Na Orina} = 0$

6.4.10 Modelo Estar expuesto(a) a polvos en el trabajo.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 15 variables independientes (Fluoruros en orina, cipermetrina en suero, malatión en suero, cromo en orina, creatinina sérica, albúmina en orina, glucosa sérica, fosfatos en orina, glucosa en orina, sodio en orina, tasa de filtración glomerular estimada, actividad laboral, cepillarse los dientes después de cada comida, quitarse la ropa de trabajo antes de tomar alimentos, quitarse la ropa de trabajo en cuanto llega a casa; y “estar expuesto(a) a polvos en el trabajo” como variable dependiente.

El estudio de regresión logística mostró que predictivamente se puede correlacionar el estar expuesto(a) a polvos en el trabajo con la concentración de cromo en orina de los participantes. Este análisis estadístico determinó que el estar expuesto(a) a polvos en el trabajo incrementa en 0.36 veces por cada unidad de incremento en la concentración de cromo en orina ($p < 0.05$). (Tabla 29).

Tabla 29. Modelo “Estar expuesto (a) polvos en el trabajo” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error	Razón de Momios
		Estándar	Estimada
Constante	-1.12	0.23	
Cromo (ug/L)	-1.02	0.68	0.36

Ecuación del modelo Trabajo polvos = $\exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$, donde $\eta = -1.11827 - 1.02334 \cdot \text{Cromo ug/L}$

6.4.11 Modelo Fosfatos en orina.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 8 variables independientes (Cipermetrina en suero, malatión en suero, lugar de residencia, vivienda, tiempo de residencia, estar expuesto(a) a plaguicidas en el trabajo, uso plaguicida doméstico y consumo de bebidas carbonatadas); y “Fosfatos en orina” como variable dependiente.

La regresión logística mostró una correlación predictiva entre la excreción urinaria de fosfatos, con respecto a la concentración sérica de cipermetrina y el tipo de vivienda urbana o rural. Este análisis implica que la probabilidad de la presentación del evento “elevación de excreción urinaria de fosfatos” se relaciona con la concentración de cipermetrina en suero y el tipo de vivienda como predictores. Este análisis estadístico mostró que la elevación en la concentración de fosfatos en orina fue 1.01 veces por cada unidad de incremento en la concentración sérica de cipermetrina. Además, esta situación fue 2.48 veces mayor en la población con vivienda rural, con respecto a la población que habita en vivienda urbana ($p < 0.05$). (Tabla 30)

Tabla 30. Modelo “Fosfatos en orina” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error	Razón de Momios
		Estándar	Estimada
Constante	0.67	0.25	
Cipermetrina en orina	0.01	0.00	1.01
Vivienda	0.95	0.42	2.58

Ecuación del modelo Fosfatos orina $\text{mg_dL} = \exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$, donde $\eta = 0.669694 + 0.00564746 \cdot \text{Cipermetrina} + 0.946844 \cdot \text{Vivienda} = 0$

6.4.12 Modelo Fosfatos en orina 2.

Se realizó análisis de regresión logística incluyendo en el modelo 11 variables independientes (Cipermetrina en suero, malatión en suero, fluoruros en orina, cromo en orina, arsénico en orina cuantitativo, arsénico corregido para creatinina en orina, tiempo de residencia, estar expuesto (a) a plaguicidas, polvos y humos/solventes en su trabajo y arsénico en orina categórica); y “Fosfatos en orina” como variable dependiente.

El estudio de regresión logística mostró que predictivamente se puede correlacionar el tener concentraciones de fosfatos en orina por encima del valor normal (87 mg/dL), con respecto a la concentración sérica de cipermetrina y el tipo de vivienda urbana o rural. Este análisis implica que la probabilidad de la presentación del evento “elevación de excreción urinaria de fosfatos” se relaciona con la concentración de cipermetrina en suero, con la concentración de arsénico en orina y la concentración corregida para creatinina de arsénico en orina. Este análisis estadístico mostró que la elevación en la concentración de fosfatos en orina fue 1.01 veces por cada unidad de incremento en la concentración sérica de cipermetrina; 1.15 veces por cada unidad de incremento en la concentración en orina de arsénico y 0.89 veces por unidad de arsénico corregido para creatinina ($p < 0.05$). (Tabla 31).

Tabla 31. Modelo “Fosfatos en orina 2” estimado de Regresión (Máxima Verosimilitud).

Parámetro	Estimado	Error Estándar	Razón de Momios Estimada
Constante	0.99	0.27	
Cipermetrina en sangre	0.01	0.00	1.01
Arsénico en orina	0.14	0.06	1.15
Arsénico/Creatinina	-0.11	0.04	0.89

Ecuación del modelo Fosfatos orina $\text{mg_dL} = \exp(\eta)/(1+\exp(\eta))$, donde $\eta = 0.987032 + 0.00534487 \cdot \text{Cipermetrina} + 0.141639 \cdot \text{Arsénico (ug/L)} - 0.114301 \cdot \text{Ars/Creat}$

7. Discusión.

Debido a las características funcionales altamente especializadas del riñón, éste participa de manera importante en la homeostasis corporal. Existen marcadores para valorar la función de los riñones; y también existen múltiples xenobióticos que pueden dañarlos. Además de los factores de riesgo tradicionales, el efecto tóxico de agentes exógenos se encuentra bien documentado como factor de riesgo para progresión a daño renal y enfermedad renal crónica. (Romero P. M., Álvarez T. M., Álvarez P. A, 2007).

7.1 Marcadores de función renal.

El daño renal incipiente y moderado cursa asintomático, y aunque se realizan determinaciones de marcadores de función renal, los más utilizados en la práctica clínica, son útiles para determinar el daño renal hasta etapas avanzadas. Por ejemplo, la tasa de filtración glomerular estimada con base en la creatinina sérica es una determinación que puede variar por una serie de factores: edad, sexo, raza, dieta, uso de medicamentos, entre otros (Jabary, N.S., Martín, D., Muñoz, M.F., Santos, M., Herruzo, J., Gordillo, R. & Bustamante, J., 2006). Su mayor limitante es que tiene menor exactitud en poblaciones sin enfermedad renal crónica diagnosticada, que en aquellas con diagnóstico establecido. Por otro lado, es un marcador que facilita la detección, evaluación y tratamiento de la enfermedad. Es por esto que debe ser aunada a otras pruebas de detección más temprana de daño, coordinada con el manejo por un equipo multidisciplinario del paciente. (Stevens, L.A., Coresh, J. Greene, T. & Levey, A., 2006).

Este estudio incluye población sin diagnóstico de enfermedad renal, ni otras enfermedades crónico-degenerativas, se observa el comportamiento de los marcadores de función renal clásicos: creatinina sérica y en orina, glucosa sérica y en orina, sodio en orina, albúmina en orina, cociente albúmina/creatinina (CAC) y tasa de filtración glomerular estimada donde se obtiene una media que corresponde a parámetros normales, sin presentar diferencia al separar los grupos por sexo. Un marcador que no se determina en la práctica clínica de forma habitual para valorar la función renal es la concentración urinaria de fosfatos, que en nuestro estudio muestra un valor promedio en

la población que se encuentra por encima del valor normal evidenciando una excreta elevada de fosfatos y alteración de la función de los transportadores del túbulo proximal. El cálculo del porcentaje de la población que tiene valores alterados de los marcadores usados de forma habitual para evaluación de la función renal muestra porcentajes bajos (Creatinina sérica 1% de la población y tasa de filtración glomerular estimada 2%; albúmina en orina 21%). Reforzando la idea que si sólo se determinan los marcadores habituales de función renal, se puede subestimar un daño renal temprano que no permita la prevención o intervención oportuna para la progresión de la enfermedad. Así mismo, el 78% de la población presenta un valor alterado de fosfatos en orina; demostrando la importancia de su realización para la instalación temprana de tratamiento y prevención a daño terminal en grupos con riesgo aumentado. Esto se traduce en que de determinarse sólo la creatinina sérica y estimar la tasa de filtración glomerular en un paciente, se podría determinar una función renal normal, a pesar de la probabilidad de presentar anomalías en la función tubular. Por ello, es fundamental estudiar la reabsorción y excreción de otros componentes urinarios (Fraga-Rodríguez, G.M. & Huertes-Díaz. B., 2014).

Este estudio se realizó determinando concentraciones en orina de una sola micción, debido a la dificultad de que se garantizara una correcta recolección, transporte y almacenamiento de orina de 24 horas. Sin embargo, ya se ha determinado la validez de la determinación de marcadores en orina de una micción., Ruggenti validó que para el caso de la albúmina y creatinina en orina; el cociente albúmina:creatinina determinado en una micción tiene mayor precisión en la determinación de riesgo de progresión a estadios tardíos de enfermedad renal que su determinación en orina de 24 horas. (Montero, N., Soler, J., Pascual, J., Barrios, C., Márquez, E., Rodríguez, E., Berrada, A., Riera, M., Coca, L., Orfila, A., & Pascual, J., 2012).

En nuestra población se detectaron 15 personas con albuminuria moderadamente aumentada y TFG alta, así como dos individuos con TFG disminuida y albuminuria severamente incrementada (etapas G1A2 y G3aA3 de la guía KDIGO-2013, respectivamente), mismos que fueron reportados a la autoridad sanitaria competente para realizar un análisis complementario y seguimiento; por lo tanto, el 9% de nuestra población estudiada presenta riesgo de progresión a daño renal. Comparado con la incidencia reportada de 72.10 casos por cada cien mil habitantes que actualmente

presenta el estado de Aguascalientes. (López-López, E., Carrillo-Alarcón, L.C., López-Carbajal, M.J., Ocampo-Torres, M. & Gómez-Bocanegra, V., 2015).

Es de especial interés el comportamiento de la determinación de la concentración de fosfatos en orina, debido a las altas concentraciones obtenidas y al alto porcentaje de participantes con valores alterados, lo que orienta a la presencia de alteraciones a nivel del túbulo contorneado proximal, que pudieron ser detectadas incluso con valores de creatinina sérica y tasa de filtración glomerular normales. Como está reportado en la literatura, se han identificado al menos dos sistemas cinéticamente diferentes de cotransporte Sodio/Fosfato en la membrana apical del túbulo proximal: uno de alta capacidad y baja afinidad, que se encuentra sólo en la porción convoluta y que es responsable del grueso del transporte de fosfato proximal, y otro sistema de baja capacidad y alta afinidad, que se encuentra tanto en la porción convoluta como recta y que es responsable de la reabsorción residual de fosfato (Negri, A.L., 2001).

Esto involucra otro marcador de función renal analizado en este estudio: concentración de sodio en orina, mismo que muestra un porcentaje de 5% de población con valores alterados; ya que los transportadores de fosfato dependen del gradiente de sodio para su reabsorción. El cotransporte Sodio/Fosfato es muy sensible a los cambios de pH, incrementándose de 10 a 20 veces cuando el pH se eleva de 6 a 8.5, lo que refleja la acción de los protones sobre el cotransporte. Es importante considerar que hay otros factores reportados que modifican las concentraciones de fosfatos en orina; por ejemplo, los niveles elevados de estrógenos regulan de forma negativa la concentración de fosfatos, representando variación de su fisiología en hombres y mujeres. (Wulaningsih, W., Michaelsson, K., Garmo, H., Hammar, N., Jungner, I., Walldius, G., Van Hemelrijck, M., 2013). Demostrando, por el mecanismo fisiológico de regulación de excreción urinaria de ambos elementos, un daño de la función renal tubular, reiterando que ninguno de los dos marcadores es determinado de forma rutinaria en la práctica clínica para detección de daño renal.

7.2 Determinación de la exposición.

En la Toxicología humana, los biomarcadores constituyen una herramienta porque permiten estimar el efecto biológico sobre un tejido diana, sirven de marcadores de

alteraciones subclínicas y consideran las variaciones de cada individuo y susceptibilidad en respuesta a xenobióticos y a sus mecanismos de acción; esto permite emitir diagnósticos de exposición antes de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. (Silbergeld E.K. & Davis, D.L., 1994).

En este estudio, se determina la exposición por dos medios: En primer lugar, la determinación directa de los compuestos en las muestras biológicas de los participantes, y en segundo lugar, a través de la historia clínica y cuestionario de exposición elaborado con base en los criterios de la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR por sus siglas en inglés) y validado mediante un pilotaje previo con una población blanco.

7.3 Plaguicidas.

En el caso de los plaguicidas, las dosis estimadas superan el valor de referencia del Nivel de Riesgo Mínimo establecido por la ATSDR. En las determinaciones de malatión, ninguno de los participantes sobrepasó la Dosis de Referencia y el Nivel de Riesgo Mínimo (MLR) fue sobrepasado en un máximo de 1.5 veces. El nivel estimado de exposición a cipermetrina sobrepasa hasta 230 veces la Dosis de Referencia de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) en más del 80% de la población estudiada.

Las concentraciones séricas de ambos plaguicidas encontradas en la población estudiada, muestran exposición en las siete comunidades agrícolas del Municipio de Calvillo, Aguascalientes, incluidas en el presente estudio. De acuerdo con la información obtenida en los cuestionarios de exposición, 46% de la población declaró estar expuesta a plaguicidas en su trabajo, de los cuales el 60% reconoce el uso de malatión y 17% combinaciones de plaguicidas que entre sus componentes se encuentra el malatión. El 2% declaró que desconoce el producto al que está expuesto. La exposición ocupacional, además de la ambiental, constituye un componente importante, razón por la que se indagó tanto en los cuestionarios, como en la historia clínica sobre el tipo de actividad laboral que realiza el participante del estudio, y se clasifica en las categorías del Sistema Nacional de Clasificación de Ocupaciones, y se determina como factor de riesgo el dedicarse a actividades agrícolas (INEGI, 2011); lo que representa un 13% de la población bajo estudio y 47% de la población de sexo masculino. De igual manera, se reconoce por la población el uso de plaguicidas domésticos en un 60%. Esto indica que la

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

población estudiada está expuesta de manera continua a los plaguicidas malatión y cipermetrina y que el hallazgo de estas sustancias en el suero de la población implica una exposición reciente hacia estos plaguicidas con base en los parámetros toxicocinéticos de ambos. (OMS, 1986).

7.4 Fluoruros.

El flúor está presente en el medio ambiente de manera ubicua formando complejos minerales, está presente naturalmente en muchos cuerpos de agua debido a la erosión de rocas que contienen flúor, ocasionada por la escorrentía y de la filtración de flúor hacia el agua subterránea (Edmunds & Smedley, 1996). Por lo tanto, la principal fuente de exposición de flúor es el agua potable cuyas concentraciones fluctúan entre 0.5 y 25 ppm (ATDSR, 2003). El límite máximo de concentración de fluoruro en el agua potable, establecido por la Organización Mundial de la Salud es de 1.5 ppm. Sin embargo, en muchas áreas las altas concentraciones de fluoruro (> 1.5 ppm) se producen naturalmente en el agua subterránea. (OMS, 2006). La exposición crónica al fluoruro está asociada a la insuficiencia renal (Chandrajith, 2011). La disposición de fluoruro se caracteriza por una extensa absorción gastrointestinal, que es seguido por la distribución y la asociación con los tejidos calcificados.

La excreción renal de fluoruro es uno de los mecanismos más importantes para la regulación de los niveles de fluoruro en el cuerpo. Aproximadamente, el 50% del fluoruro absorbido diariamente se excreta por el riñón. El flúor se filtra libremente por el glomérulo y se somete a un grado variable de reabsorción en el túbulo proximal, directamente relacionada con pH. Se ha reportado que el túbulo proximal es más susceptible al daño que el glomérulo o cualquier otra estructura tubular en nefrotoxicidad aguda por fluoruros. El estrés oxidativo renal y la modificación de los lípidos de la capa externa de la membrana celular incrementan en ratas crónicamente expuestas a fluoruros en el agua de beber. La concentración de fluoruros en orina se ha usado como un biomarcador de exposición a éstos, ya que induce un significativo incremento dosis-dependiente en la concentración urinaria. (Cárdenas-González, M.C., Del Razo, L.M., Barrera-Chimal, J., Jacobo-Estrada, T., López-Bayghen, E., Bobadilla & N.A., Barbier, O., 2013).

La exposición subcrónica de fluoruros induce daño tubular caracterizado por aplanamiento tubular, pérdida del borde en cepillo del túbulo proximal, desprendimiento celular, así como pérdida del epitelio continuo tubular; y se ha observado una tendencia hacia un aumento dependiente de la dosis en el porcentaje de túbulos dañados y un decremento en el grosor del epitelio tubular de ratas expuestas a fluoruros (Cárdenas González, y otros, 2013). Los datos de nuestro estudio mostraron valores alterados en la concentración urinaria de fluoruros respecto al valor de referencia en un 57% de la población; aunque no se encontró correlación estadísticamente significativa con los biomarcadores evaluados ni con la tasa de filtración glomerular. Al correlacionar predictivamente a través de los modelos de regresión logística y los datos arrojados por el cuestionario de exposición, se determina que los participantes que viven suelos de uso mixto (agrícola-habitacional), tienen 1.31 veces mayor probabilidad de presentar daño a la salud que aquellos que habitan suelo habitacional exclusivamente. Además determina que la probabilidad de que la calidad de agua de consumo en Flúor no cumpla los valores de la NOM 127 SSA1 1994, incrementa en 1.33 veces la probabilidad de daño a la salud, entre ellos el daño renal.

7.5 Arsénico.

Aproximadamente, 140 millones de personas en el mundo están expuestas de forma crónica a Arsénico inorgánico a través de agua contaminada. El nivel máximo permitido de arsénico en pozos establecido por la Organización Mundial de la Salud es de 10 microgramos por litro. Otras fuentes puede ser el consumo de vino y productos agrícolas por el uso de plaguicidas y otros procesos industriales. Esta exposición se ha relacionado con incremento de riesgo para presentar enfermedades cardiovasculares, respiratorias, déficits neurológicos e incluso enfermedad renal crónica como enfermedad emergente inducida por arsénico. Estudios transversales previos han asociado arsénico total urinario con incremento de probabilidad de presentar enfermedad renal crónica. Estudios en animales sugieren que el arsénico puede causar disfunción renal a través de inducción de estrés oxidativo en el tejido renal. El metabolismo del arsénico, se lleva a cabo mediante una serie de reacciones de metilación y reducción, que convierten el arsénico inorgánico en ácido monometilarsónico, ácido monometilarsonoso y ácidos dimetilarsínicos. Las reacciones de metilación son catalizadas por metiltransferasa de arsénico con S-adenosilmetionina como el donador de metilo. La creatinina urinaria es un biomarcador de

función renal, utilizada para ajustar la dilución urinaria cuando se mide un analito en una muestra urinaria. Es indicativo del estado de hidratación y su concentración está influenciada por la edad, sexo, raza, índice de masa corporal, dieta y finalmente, función renal. Se ha encontrado que en población expuesta a arsénico, la creatinina urinaria se relaciona positivamente con la concentración de metabolitos de arsénico en orina, y se asocia negativamente con la concentración de arsénico inorgánico en orina. A su vez, los metabolitos de arsénico pudieran influenciar la función renal y la excreción de creatinina. Por lo que en el presente estudio se incluye la corrección de arsénico para concentración de creatinina urinaria. Otros estudios han utilizado modelos de regresión para examinar las asociaciones entre los resultados de una variable específica y un conjunto de predictores, con y sin control por factores que potencialmente generen confusión. La regresión logística se corre utilizando alteraciones en la función renal como el resultado o variable dependiente, tal y como se realiza en el presente estudio; y, al igual que en nuestros resultados, no se observa que el arsénico total esté asociado con incremento en las alteraciones de los marcadores de función renal determinados en la práctica clínica como probabilidad de daño renal. También se determina que la tasa de filtración glomerular podría influenciar la excreción de metabolitos de arsénico, y entonces influenciar en la excreción de creatinina. (Peters, B.A., Hall, M.N., Liu, X., Neugut, Y.D. & Pilsner, J.R., 2014).

Sin embargo, en estos estudios no se estudia la concentración de fosfatos en orina como en el presente. A pesar de que la toxicidad del arsénico varía de acuerdo a su valencia, su mecanismo de genotoxicidad no ha sido del todo entendido. Se considera que es el resultado de la habilidad del arsénico de inhibir la replicación del ADN o la reparación de enzimas, así como la acción del arsenato como análogo de los fosfatos. (Ebele, O.B., 2009). A este respecto, el análisis estadístico del presente estudio mostró que la elevación en la concentración de fosfatos en orina fue 1.15 veces por cada unidad de incremento en la concentración en orina de arsénico y 0.89 veces por unidad de arsénico corregido para creatinina ($p < 0.05$), mostrando la relación que guardan.

7.6 Cromo.

Existen estudios que sugieren que la exposición crónica a bajas concentraciones de cromo, tiene efectos adversos sobre el riñón, provocando específicamente proteinuria de bajo peso molecular. También se ha reportado excreción urinaria de proteínas específicas

del túbulo contorneado proximal como la P2-microglobulina y enzimas tubulares como la beta-glucoronidasa. Estos daños mínimos pero repetitivos al túbulo se espera que puedan resultar en nefritis intersticial crónica, que es difícil de detectar antes de que el daño renal sea avanzado, es decir, al haber perdido dos terceras partes de la función renal. Por lo anterior, es muy poco probable identificar el daño renal causado por exposición a cromo en un chequeo médico general; y se requiere un estudio completo de factores de riesgo y mediciones de exposición previa al cromo a la par de las pruebas de función renal. (Wedeen, R.P. & Qiant, L., 1991). La vía fundamental de eliminación del cromo es la renal. Actualmente se puede determinar la exposición al cromo con la determinación de concentración de cromo en orina, cromo en eritrocitos y cromo sérico, aunque el indicador más utilizado es el cromo urinario. (Moreno-Sáez, N. & Pérez-Nicolás, J., 1992). El mecanismo de acción propuesto para la toxicidad por cromo es la generación de especies reactivas de oxígeno, generadas durante su reducción de cromo hexavalente a especies intermedias. (Ray, P.D., Yosim, A. & Fry, R.C., 2014). En este estudio no se contrastaron los valores obtenidos en la población con las concentraciones de cromo en cuerpos de agua, ya que no se contaba con dicha información; sin embargo, se pudo establecer correlación entre la exposición a polvos en el trabajo con la concentración urinaria de cromo ($p < 0.05$) de cada participante, coincidiendo con lo reportado en la literatura sobre vía de exposición laboral a este metal.

8. Conclusión.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, se obtuvieron valores normales de los marcadores de función renal en la mayoría de la población estudiada (Glucosa sérica 95%, glucosa en orina 99%, creatinina sérica 99%, sodio en orina 95%, albúmina en orina 79%, creatinina en orina 98%).

Con base en la guía KDIGO 2013, se identificó un 9% de la población estudiada con riesgo moderado de progresión a daño renal.

La excreción urinaria de fosfatos fue alta en el 78% de los participantes. Este parámetro puede ser utilizado como un indicador de daño temprano en personas expuestas a contaminantes nefrotóxicos.

Se evidenció la exposición a los plaguicidas cipermetrina y malatión por la identificación y cuantificación de ambos en las muestras de sangre de nuestra población.

El 57% de la población en estudio presentó una concentración urinaria de fluoruros mayor a la determinada como valor de referencia (NOM 127 SSA1 1994).

Se identificó la presencia de arsénico y cromo en muestras de orina sin presentar valores mayores a los normales. (ATSDR, 2007).

Los estudios de regresión logística señalaron:

- Que a mayor concentración en sangre de los plaguicidas cipermetrina y malatión incrementa la probabilidad de progresión a enfermedad renal crónica.
- A mayor concentración de fluoruros en orina existe mayor probabilidad de presentar daño renal.
- A mayor concentración de arsénico urinario hay mayor probabilidad de presencia de daño renal.
- Las variables: Tiempo de residencia mayor a 5 años; lugar de residencia en suelo mixto (agrícola-habitacional); vivienda tipo rural; consumo de agua de red

municipal para beber; consumo de agua que no cumple la Norma Oficial Mexicana para concentración máxima Flúor; uso de plaguicida doméstico; laborar fuera de casa; actividad laboral agrícola; estar expuesto a plaguicidas en el trabajo; y no acostumbrar quitarse la ropa de trabajo al llegar a casa obtenidas del cuestionario de exposición, se relacionan con mayor probabilidad de progresión a daño renal.

Prospectiva del estudio.

No se debe descartar que el mecanismo de daño también pudiera relacionarse con la interacción toxicológica de contaminantes a los que los habitantes del área se encuentran expuestos, aun cuando no presenten otros factores de riesgo establecidos para progresión a enfermedad renal crónica. Esto puede ser estudiado a futuro.

9. Glosario.

ATSDR. Agencia para el registro de sustancias tóxicas y enfermedades.

Biomarcador. Sustancia química, generalmente un tóxico, o los metabolitos que resulten de su biotransformación o cualquier alteración bioquímica precoz, cuya determinación en los líquidos biológicos, tejidos o aire exhalado permita evaluar la intensidad de exposición o riesgo para la salud.

Cuantiles. Aquellos valores de la variable, que ordenados de menor a mayor, dividen a la distribución en partes, de tal manera que cada una de ellas contiene el mismo número de frecuencias.

Dosis de exposición. Estimado de la cantidad de una sustancia química que ingresa al cuerpo de una persona cuando esta última entra en contacto con la sustancia

Dosis de referencia. El índice de toxicidad que más se utiliza en la evaluación de riesgos por exposición a sustancias no-cancerígenas. Es el nivel de exposición diaria que no produce un riesgo apreciable de daño en poblaciones humanas, incluyendo las subpoblaciones sensibles.

EPA. Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos.

Especies reactivas de oxígeno. Moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de una capa de electrones de valencia no apareada las cuales se forman de manera natural como subproducto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un importante papel en la señalización celular. Sin embargo, en épocas de estrés ambiental sus niveles pueden aumentar en gran manera, lo cual puede resultar en daños significativos a las estructuras celulares. Esto lleva en una situación conocida como estrés oxidativo.

Exposición aguda. Exposición sola a una sustancia tóxica que puede causar el daño biológico severo o incluso la muerte; exposiciones agudas por lo general no son caracterizadas con una duración mayor a un día.

Exposición crónica. Exposición continua a una toxina durante un período de tiempo prolongado, a menudo es moderada en meses o años.

Factor de riesgo. Es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.

Incidencia. Es el número de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presentan durante un período de tiempo específico.

Límite de detección. Cantidad o concentración mínima de sustancia que puede ser detectada con fiabilidad por un método analítico determinado.

Nefrotóxico. Cualquier sustancia que tiene efecto dañino o tóxico sobre los riñones.

OMS. Organización Mundial de la Salud.

Percentil. Es un valor tal que supera un determinado porcentaje de los miembros de la población. Representan los valores de la variable que están por debajo de un porcentaje, el cual puede ser una valor de 1% a 100%.

Plaguicidas. Grupo de sustancias químicas utilizadas para controlar, prevenir o destruir las plagas que afectan a las plantaciones agrícolas.

Prevalencia. Número total de individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad en ese punto en el tiempo o en la mitad del periodo.

Toxicidad. La palabra "toxicidad" describe el grado en el cual una sustancia es venenosa o puede causar una lesión. La toxicidad depende de diferentes factores: dosis, duración y ruta de exposición, forma y estructura de la sustancia química misma y factores humanos individuales.

Tóxico. Este término se relaciona con los efectos venenosos o mortales causados en el cuerpo por la inhalación (respirar), la ingestión (comer) o la absorción o el contacto directo con una sustancia química.

Túbulo renal. Una de las porciones en que se divide para su estudio a la nefrona, y es el encargado de reabsorber todas las sustancias útiles que filtraron a nivel glomerular, tales como iones sodio y potasio, glucosa, aminoácidos y agua, y de excretar algunas otras nocivas tales como el ácido úrico.

Xenobiótico. Cualquier producto ajeno al organismo que produce un efecto sobre él. Esta definición no incluye alimentos, y algunos autores consideran incluidos los fármacos.

10. Bibliografía.

Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR). (2009). Estudios de Caso en Medicina Ambiental (CSEM): La toxicidad del arsénico.

Akhgari M., Abdollahi M., Kebryaezadeh A., Hosseini R. & Sabzevari O. (2003). Biochemical evidence for free radical-induced lipid peroxidation as a mechanism for subchronic toxicity of malathion in blood and liver of rats. *Human Experimental Toxicology*. 22 (4), 205-211.

Araoud M. (2011). Biological markers of human exposure to pesticides. Pesticides in the modern world-Pests control and pesticides exposure and toxicity assessment. *InTech*. 10, 191-212.

Bauer J. B. (1982). Carbohydrates and nitrogen compounds. *Clinical Laboratory Methods*. 21(9), 472-505.

Carrillo-Esper, R., & Castro-Padilla, JE. (2009). Escala RIFLE. Fundamentos y su impacto en el diagnóstico, pronóstico y manejo de la lesión renal aguda en el enfermo grave. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.*, 23(4), 241-244.

Cockcroft D.W., Gault, M.H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16: 31-41.

Cristofori, P., Zanetti, E., Fregona, D., Pialia, A., & Trevisan, A. (2007). Renal Proximal Tubule Segment-Specific Nephrotoxicity: An Overview on Biomarkers and Histopathology. *Toxicol Pathol*, 35: 270.

Dahamna S., Belguet A., Bouamra D., Guendouz A., Mergham M. & Harzallah D. (2011). Evaluation of the toxicity of cypermethrin pesticide on organs weight loss and some biochemical and histological parameters. *Communications in Agricultural and Applied Biological Sciences*. 76 (4), 915-921.

Diabetes Care. (2015). Standards of Medical Care in Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 38 (Suppl. 1).

Doumas B. T., Watson W. A. & Biggs H. G. (1971). Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clinica Chimica Acta*. 31 (1), 87-96.

Ebele, OB. (2009). Mechanisms of arsenic toxicity and carcinogenesis. *African Journal of Biochemistry Research*. Vol.3 (5), 232-237.

Fraga-Rodríguez G.M. & Huertes-Díaz B. (2014). Evaluación básica de la función renal en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatr*. 1, 21-35.

Froissart, M., Rossert, J., Jacquot, C., Paillard, M., & Houillier, P. (2005). Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function. *J Am Soc Nephrol* 16: 763–773.

Galicia Chacón, L., Molina Frechero, N., Oropeza Oropeza, A., Gaona, E., & Juárez López, L. (2011). Analisis de la concentración de fluoruro en agua potable de la Delegación Tláhuac, Ciudad de México. *Rev. Int. Contam. Ambie.* , 27 (4), 283-289.

Gallo M. A. & Lawryk N. J. (1991). *Organic phosphorus pesticides. Handbook of Pesticide Toxicology*. 5-3.

Gassner, B., Thrich A.W., Scholtysik G. & Solioz, M. (1997). The Pyrethroids Permethrin and Cyhalothrin are Potent Inhibitors of the Mitochondrial Complex I. *JPET* 281:855–860.

Gil, F., & Pla, A. (2001). Biomarkers as biological indicators of xenobiotic exposure. *J. Appl. Toxicol.*, 21, 245-255.

Gobierno de Chile. Ministerio de Salud 2008. Guía Clínica Prevención Enfermedad Renal Crónica.

Góngora-Ortega J., Serna-Vela F. J., Gutiérrez-Mendoza I., Pérez-Guzmán C., Hernández-Garduño E. & Ron-Torres O. (2008). Prevalencia de enfermedad renal crónica en niños de Aguascalientes, México. *Salud Pública de México*. 50 (6), 436-437.

Grandjean, P., Brown, S. S., Reavey, P., & Young, D. S. (1994). Biomarkers of Chemical Exposure: State of the Art. *CLIN. CHEM.* , 40 (7), 1360-1362.

Grewal K.K., Sandhu G.S., Kaur R., Brar R.S. & Sandhu H.S. (2010). Toxic impacts of cypermethrin on behavior and histology of certain tissues of albino rats. *Toxicology International*. 17 (2), 94-98.

Hallan, S.I., Ritz, E., Lydersen, S., Romundstad, S., Kvenild, K, & Orth, S.R. (2009). Combining GFR and Albuminuria to Classify CKD Improves Prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 20: 1069–1077.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (México). (2011). Sistema Nacional de Clasificación de Ocupaciones: SINCO. VII, 299.

Jabary N.S., Martín D., Muñoz M.F., Santos M., Herruzo J., Gordillo R. & Bustamante J. (2006). Creatinina sérica y aclaramiento de creatinina para la valoración de la función renal en hipertensos esenciales. *Nefrología*. 26 (1).

Jaramillo Juárez, F., Rincón Sánchez, A. R., & Rico Martínez, R. (2008). *Toxicología ambiental*. México: Textos Universitarios, 87-96.

Lechner D. W. & Abdel-Rahman M.S. (1986). Kinetics of carbaryl and malathion in combination in the rat. *Journal of Toxicology Environmental Health*. 18 (2), 241-256.

Levey, A. S., Andreoli, S. P., DuBose, T., Provenzano, R., & Collins, A.J. (2007). Chronic kidney disease: Common, harmful, and treatable—World Kidney Day 2007. *J Am Soc Nephrol*, 18, 374–378.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

López K. (2004). Informe de diálisis y transplante año 2001 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología*, 1, 21-33.

López-López, E., Carrillo-Alarcón, L.C., López-Carbajal, M.J., Ocampo-Torres, M. & Gómez-Bocanegra, V., (2015). Prevalencia y factores de riesgo de enfermedad renal crónica en jóvenes, Hidalgo, México. Libro de resúmenes. 16 Congreso de Investigación en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud Pública.

Lucio-Becerra, S. Rodríguez, M.L., Jaramillo-Juárez, F. Martínez-Saldaña, M.C., Rodríguez, M.G., Reyes, M.A., & Posadas, F.A. (2008). Nefrotoxicidad producida por el cromo y actividad urinaria de la dipeptidilaminopeptidasa IV en ratas. Efecto protector de la Quercetina. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 39 (3), 5-11.

Méndez-Durán, A., Méndez-Bueno, J.F., Tapia-Yáñez, T., Muñoz-Montes, A. & Aguilar-Sánchez, L-, (2010).Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Trasl.*, 31(01), 7-11.

Montero, N., Soler, J., Pascual, J., Barrios, C., Márquez, E., Rodríguez, E., Berrada, A., Riera, M., Coca, L., Orfila, A., & Pascual, J. (2012). Correlación entre el cociente proteína/creatinina en orina esporádica y las proteínas en orina de 24 horas. *Nefrología*. 32 (4), 494-50.

Moore, P.D. Patlolla, A.K., & Tchounwou, P.B. (2011). Cytogenetic evaluation of malathion-induced toxicity in Sprague-Dawley rats. *Mutat Res*, 725(1-2): 78–82.

Moreno-Sáez, N. & Pérez-Nicolás, J. (1992). NTP 280: Cromo en orina: utilización como índice biológico en la exposición laboral. CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO. 19.

National Kidney Foundation. K/DOQI (2002). Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39, 1-266.

Negri, A.L. (2001) Transporte renal de fosfato y trastornos hereditarios de la pérdida urinaria de fosfato. *REEMO*. 10 (1).

Paustenbach, D. J. (2000). The practice of exposure assesmente: A state-of-the-art review. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. , 3 (3), 179-291.

Peters B.A., Hall M.N., Lui X., Neugut Y.D. & Pilsner J.R. (2014). Creatinine, Arsenic metabolism, and renal function in an Arsenice- Exposed Population in Bangladesh. *PLoS ONE* 9(12). 21 Pp.

Possamai F. P., Fortunato J.J., Feier G., Agostinho F. R., Quevedo J., Wilhelm Filho D. & Dal-Pizzol F. (2007). Oxidative stress after acute and sub-chronic malathion intoxication in Wistar rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 23 (2), 198-204.

Raj J., Ray R., Dogra T. D. & Raina A. (2013). Acute oral toxicity and histopathological study of combination of endosulfan and cypermethrin in Wistar rats. *Toxicology International*. 20 (1), 61-67.

Ramírez, J. A., & Lacasaña, M. (2001). Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. *Arch Prev Riesgos Labor*, 4 (2), 67-75.

Ray, P.D., Yosim, A. & Fry, R.C., (2014). Incorporating epigenetic data into the risk assessment process for the toxic metals arsenic, cadmium, chromium, lead, and mercury: strategies and challenges. *Frontiers in Genetics. Epigenomics and Epigenetics*. 5 (201).

Romero P. M., Álvarez T. M. & Álvarez P. A. (2007). Los factores ambientales como determinantes del estado de salud de la población. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 45 (2), 1-3.

Sabath, E., & Robles Osorio, M. L. (2012). Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados. *Nefrología (Madr.)*, 32 (3), 279-286.

Sadler, T.W. (2004). Langman. Embriología Médica con Orientación Clínica. *Editorial Panamericana*. 9ª. Edición: 339-352.

Shankar S., Shanker U. & Shikha. (2014). Arsenic Contamination of Groundwater: A review of sources, prevalence, health risks, and strategies for mitigation. *The Scientific World Journal*. Article ID 304524, 18 Pp.

Snell, R.S. (2002). Anatomía Clínica para Estudiantes de Medicina. *McGraw-Hill Interamericana*. 6ª. Edición: 243 – 248.

Starr J.M., Scollon E.J., Hughes M.F., Ross D.G., Graham S.E., Crofton K.M., Wolansky M.J., Devito M.J. & Tornero-Velez R. (2012). Environmentally relevant mixtures in cumulative assessments: an acute study of toxicokinetics and effects on motor activity in rats exposed to a mixture of pyrethroids. *Toxicological Science*. 130 (2), 309-18.

Stevens L.A., Coresh J., Greene T., & Levey AS. (2006). Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*, 354: 2473-2483.

Sumner J. B. A. (1944). A method for the colorimetric determination of phosphorus. *Science*. 100, 413-414.

Thukral, S.K., Nordone, P.J., Hu, R., Sullivan, L., Galambos, E., Fitzpatrick, V.D., Healy, L., Bass, M.B., Cosenza, M.E., & Afshari, C.A. (2005). Prediction of Nephrotoxicant Action and Identification of Candidate Toxicity-Related Biomarkers. *Toxicologic Pathology*, 33: 343–355.

Trinder P. (1969). Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Annals Clinical Biochemistry*. 6 (24).

United States Environmental Protection Agency. Office of Prevention Pesticides and Toxic Substances. (2006). Reregistration Eligibility Decision (RED) for Cypermethrin. 21-22.

United States Environmental Protection Agency. Office of Prevention Pesticides and Toxic Substances. (2006). Reregistration Eligibility Decision (RED) for Malathion. 11-13.

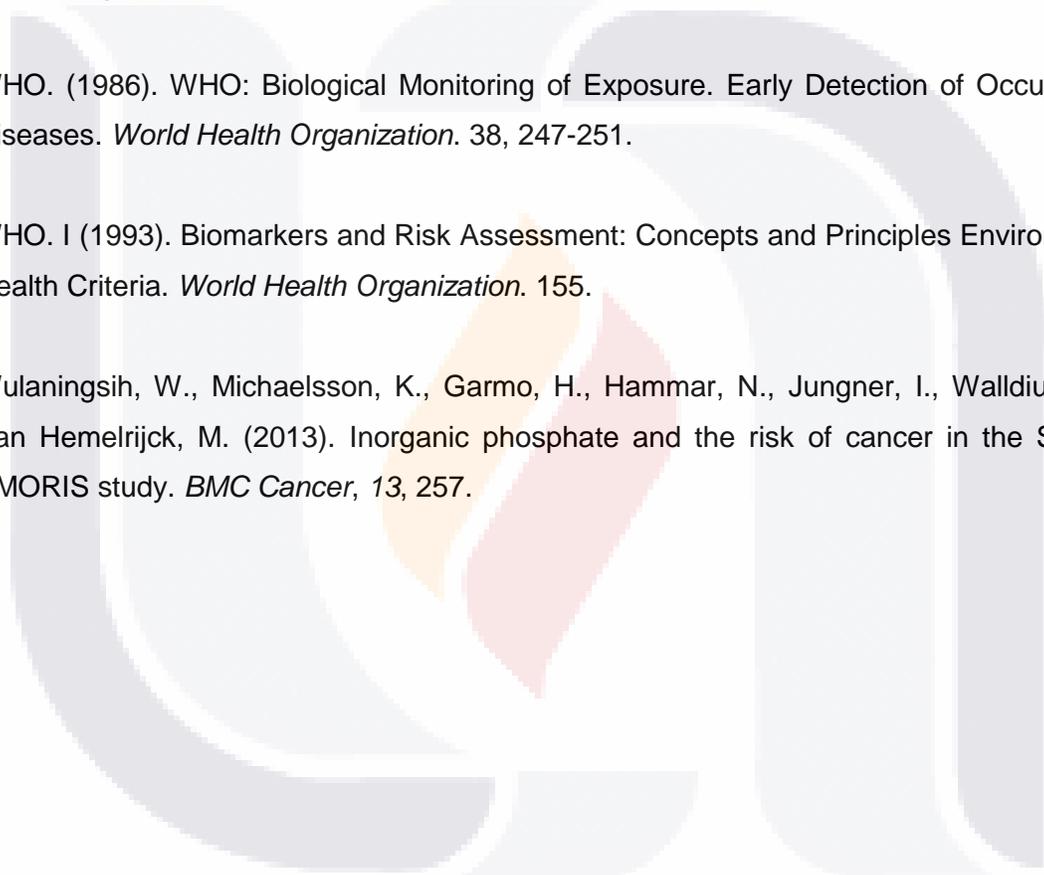
Wedeen R.P., & Qian L. (1991). Chromium-Induced Kidney Disease. *Environmental Health Perspectives*. 92, 71-74.

WHO Working Group. (1992). Alpha-cypermethrin. *Environmental Health Criteria*. *World Health Organization*, 142.

WHO. (1986). WHO: Biological Monitoring of Exposure. Early Detection of Occupational Diseases. *World Health Organization*. 38, 247-251.

WHO. I (1993). Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles *Environmental Health Criteria*. *World Health Organization*. 155.

Wulaningsih, W., Michaelsson, K., Garmo, H., Hammar, N., Jungner, I., Walldius, G. & Van Hemelrijck, M. (2013). Inorganic phosphate and the risk of cancer in the Swedish AMORIS study. *BMC Cancer*, 13, 257.



ANEXOS.

Anexo A. Solicitud de evaluación del estudio por el Comité de Bioética.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES



ANIVERSARIO
UAA

LIC. ROSA DEL CARMEN ZAPATA
JEFE DEL DEPTO. DE INVESTIGACIÓN
DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE POSGRADO
P R E S E N T E

Por medio de la presente le solicito de forma más atenta, presentar para someter a consideración del Comité de Ética de nuestra Institución, el proyecto **"Estudio de Factores Ambientales Relacionados con el Daño Renal en Habitantes del Estado de Aguascalientes"**. Del mismo modo, externo la disposición de atender las observaciones emitidas por dicho Comité, como requisito para el desarrollo de este proyecto. Vale la pena mencionar, que el proyecto involucra la tesis de una estudiante de doctorado y otra de maestría.

Sin más por el momento me despido, no sin antes agradecerle sus atenciones y enviarle un cordial saludo.

Atentamente
"Se Lumen Proferre"
Aguascalientes, Ags. 6 de agosto de 2013



Dra. Ma. Consolación Martínez Saldaña
Corresponsable del Proyecto

c.c.p. Archivo.

Recibido Zapata 6/Agos 2013

Anexo B. Acta del dictamen del Comité de Bioética.



A C T A

Siendo las 12:00 horas del día 11 de septiembre del 2013, se reúnen en la Sala de Juntas del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Aguascalientes, los Miembros del Comité Institucional de Bioética, Dr. Raúl Franco Díaz de León, Presidente, Dr. Fernando Jaramillo Juárez, Dr. Jorge Prieto Macias, Dr. José Luis Quintanar Sthepano y Mtro. José Acevedo Acosta, Vocales respectivamente; en la cual se dictaminó y aprobó los aspectos éticos científicos del Artículo de los proyectos de tesis e investigación "Estudio de marcadores de función renal en Población expuesta a fluoruros, metales pesados y plaguicidas en el Estado de Aguascalientes, se da por terminada la reunión a las 13:00 horas del mismo día.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN

DR. JORGE PRIETO MACIAS

DR. FERNANDO JARAMILLO JUÁREZ

DR. JOSÉ LUIS QUINTANAR STEPHANO

MTR. JOSÉ ACEVEDO ACOSTA

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Anexo C. Dictamen de Aprobación del Estudio por el Comité de Bioética.

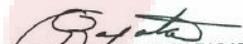
Oficio INV 494/13

DRA. MARÍA CONSOLACIÓN MARTÍNEZ SALDAÑA
PROFESORA-INVESTIGADORA
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGÍA
PRESENTE

Con base en la Acta No. CIB-UAA-05 se hace CONSTAR que el Comité Institucional de Bioética dictaminó y aprobó el cumplimiento de los aspectos éticos científicos del proyecto de tesis e investigación: "Estudio de marcadores de función renal en Población expuesta a fluoruros, metales pesados y plaguicidas en el Estado de Aguascalientes".

Se extiende la presente a los diez y ocho días del mes de septiembre del dos mil trece en la ciudad de Aguascalientes, Ags.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"


MTRA. ROSA DEL CARMEN ZAPATA
JEFA DEL DEPTO. DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN



arir

Anexo D. Cuestionario de exposición.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ESTUDIO DE FACTORES AMBIENTALES
RELACIONADOS CON EL DAÑO RENAL
EN HABITANTES DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

DATOS GENERALES DE IDENTIFICACIÓN

Fecha: _____ Folio: _____
Nombre: _____
Edad: ____ años ____ meses Sexo: M ____ F ____
Peso: _____ Kg Talla: _____ cm
Glucosa en ayunas (toma capilar): _____ mg/dL

Entidad: _____
Municipio: _____
Localidad: _____
Domicilio: _____
Aplicó cuestionario: _____

FOLIO: _____

I. Aspectos socioculturales

1. **¿Con qué tipo de vivienda cuenta?**
 a) Casa independiente b) Departamento c) Cuarto de vecindad d) Otro: _____
2. **¿Qué ingresos promedio por semana tiene?**
 a) < \$500 b) \$500 - \$1000 c) \$1000 - \$1500 d) > \$1500
3. **Su vivienda cuenta con piso de:**
 a) Tierra b) Cerámica c) Cemento d) Otro: _____
4. **La basura se deposita en:**
 a) Contenedor público b) Esquina c) Lote baldío d) Quema la basura
5. **¿Está en contacto con tierra en su lugar de trabajo o en el hogar?**
 Sí No
6. **¿Está en contacto con agua sucia o contaminada en su hogar y/o lugar de trabajo?**
 Sí No
7. **¿Existe algún parentesco entre sus padres?**
 Sí No (Pasar a la pregunta 9)
8. **¿Cuál es el parentesco entre sus padres?**
 a) 1^{er}. grado b) 2^o. grado c) 3^{er}. grado d) 4^o. grado
9. **¿Alguien de la familia, sin contar a sus padres, se ha casado con algún pariente?**
 Sí No (Pasar a la pregunta 11)
10. **¿Cuál es el parentesco entre las personas de la familia que se han casado?**
 a) 1^{er}. grado b) 2^o. grado c) 3^{er}. grado d) 4^o. grado
11. **¿Cuál es el lugar de nacimiento de sus padres?**
 Padre:
 a) Aguascalientes capital b) Municipio de Ags. c) Otro edo de la República d) Otro país
 Especifique: _____ Especifique: _____ Especifique: _____
 Madre:
 a) Aguascalientes capital b) Municipio de Ags. c) Otro edo de la República d) Otro país
 Especifique: _____ Especifique: _____ Especifique: _____
12. **Cuando algún miembro de la familia se enferma, ¿qué hace generalmente?**
 a) Acude al médico y sigue indicaciones b) Acude al médico pero no sigue indicaciones
 c) Se automédica d) Acude con una persona que practica la herbolaria
 e) Utiliza remedios caseros f) No hace nada
13. **¿Cuánto tiempo pasa desde que inician los síntomas de la enfermedad del paciente y la primer visita al médico?**
 a) < 1mes b) 1 - 2 meses c) 3 - 6 meses d) > 6 meses
14. **En su hogar, ¿cuántas veces por semana se acostumbra consumir:**

a) Carnes rojas:	0	1	2	3	4	5	6	7	b) Carne de pollo:	0	1	2	3	4	5	6	7
c) Pescado:	0	1	2	3	4	5	6	7	d) Alimentos enlatados:	0	1	2	3	4	5	6	7
e) Alimentos empaquetados:	0	1	2	3	4	5	6	7	f) Frutas y verduras:	0	1	2	3	4	5	6	7
g) Botanas:	0	1	2	3	4	5	6	7	h) Dulce / golosinas:	0	1	2	3	4	5	6	7
i) Postres:	0	1	2	3	4	5	6	7									

FOLIO: _____

15. En su hogar se acostumbra:

- | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| a) Preparar alimentos precocidos | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| b) Preparar alimentos con alto contenido de sal | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| c) Preparar alimentos con alto contenido de azúcar | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| d) Preparar alimentos con alto contenido de grasa | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| e) Recalentar la comida en horno de microondas | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| f) Consumir alimentos con varios días de refrigeración | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| g) Guardar los alimentos en recipientes con tapadera | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| h) Guardar los alimentos sobrantes dentro del refrigerador | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| i) Dejar el agua para beber en jarros de barro vidriado | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| j) Reciclar botes | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |

16. Usted acostumbra:

- | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| a) Lavarse las manos antes de consumir alimentos | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| b) Lavarse las manos después de ir al baño | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| c) Cepillarse los dientes después de cada comida | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| d) Quitarse la ropa de trabajo antes de tomar alimentos | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
| e) Quitarse la ropa de trabajo en cuanto llega a casa | <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |

17. ¿Usted de pequeño o su(s) hijo(s), o algún familiar, se come (fa) la pasta dental?*

- | | | | |
|-------------------|---------------------|-----------|---------|
| a) Frecuentemente | b) De vez en cuando | c) Diario | d) Otro |
|-------------------|---------------------|-----------|---------|

18. ¿Usted o algún familiar presenta manchado de dientes? *

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

19. ¿A qué edad observó usted que apareció este manchado?*

- | | | | |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| a) 10 -15 años | b) 15 - 20 años | c) 20 - 25 años | d) 30 - 35 años |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|

20. ¿Conoce si algún familiar presenta enfermedad renal?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

21. ¿Quién? a) 1º grado b) 2º c) 3º d) 4º

22. ¿Ha enfermado de mal de orina más de tres veces en los últimos 2 años?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

II. Exposición a Metales

23. ¿Ha residido en la localidad desde el nacimiento?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

24. ¿El tiempo de residencia en la localidad es mayor a 5 años?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

25. ¿Ha salido de la localidad por períodos mayores a tres meses?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

26. ¿Sale frecuentemente de la localidad?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

27. ¿A qué lugar (es)?

28. ¿Consume alimentos de esta región (Calvillo)?

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> Si | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

29. ¿Cuáles son?

- | | | | |
|------------|---------------------------|-----------------|-------------------|
| a) Frutas | b) Vegetales / Hortalizas | c) Carnes rojas | d) Carne de pollo |
| e) Pescado | f) Mariscos | g) Cereales | h) Leguminosas |

30. ¿Consumo con frecuencia pescados o mariscos?

- | | | | |
|---------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|
| a) No consume | b) 1-2 veces por semana | c) 3- 4 veces por semana | d) Todos los días |
|---------------|-------------------------|--------------------------|-------------------|

FOLIO: _____

31. ¿Qué tipo de utensilios utiliza para preparar los alimentos?
 a) Cerámica vidriada b) Peltre c) Aluminio d) Teflón
32. ¿Qué tipo de agua utiliza para beber?
 a) Red municipal b) Agua embotellada c) Directa del pozo d) Directa de manantial
33. ¿Cuánto tiempo ha utilizado agua de la red municipal para beber?
 a) 0 años b) 1-3 años c) 4-6 años d) 7-9 años e) 10-12 años f) 13-15 años g) ≥16 años
34. ¿Cuánto tiempo ha utilizado agua embotellada para beber?
 a) 0 años b) 1-3 años c) 4-6 años d) 7-9 años e) 10-12 años f) 13-15 años g) ≥16 años
35. ¿Acostumbra dar algún tipo de tratamiento al agua para beber? Sí No
36. ¿Qué tipo de tratamiento acostumbra dar al agua para beber?
 a) Hervir b) Purificar con filtro casero c) Filtrar en cantera d) Uso de gotas desinfectantes
37. ¿Qué tipo de agua utiliza para preparar los alimentos y bebidas?
 a) Red municipal b) Agua embotellada c) Directa del pozo d) Directa de manantial
38. ¿Qué cantidad de agua natural consume al día? (vasos de 300 ml)
 a) 1 vaso b) 2 vasos c) 3-4 vasos d) 5-6 vasos e) más de 6 vasos
39. ¿Toma agua preparada con polvos saborizantes? Sí No
40. ¿Toma bebidas enlatadas? Sí No
41. ¿Conoce el tipo de agua que se usa para regar cultivos? Sí No
 Especifique: _____

III. Exposición a plaguicidas

42. ¿Cuál es su ocupación actual?
 a) Empleado b) Obrero c) Jornalero d) Peón
 e) Trabajador por su cuenta f) Minero g) Mecánico h) Ama de casa
 i) Estudiante j) Profesionista k) Discapacitado l) Otro especifique: _____
43. ¿En qué lugar trabaja?
 a) Campo b) Comercio c) Fábrica d) Escuela e) Servicios
 f) Sin lugar fijo g) En la calle h) Otro Especifique: _____
44. ¿Cuánto tiempo ha desempeñado esa ocupación?
 a) 1-2 años b) 3-4 años c) 5-6 años d) 7-8 años e) 9-10 años f) ≥ 11 años
45. ¿Está expuesto a algún material peligroso en su lugar de trabajo?
 a) Plaguicidas Sí No b) Solventes Sí No c) Polvos Sí No
 d) Metales Sí No e) Agentes biológicos Sí No f) Humos Sí No
 g) Otras sustancias químicas Sí No
46. ¿Desde hace cuánto tiempo?
 a) 1-2 años b) 3-4 años c) 5-6 años d) 7-8 años e) 9-10 años f) ≥ 11 años

FOLIO: _____

47. ¿En su trabajo requiere y usa equipo de protección? Si No
48. ¿Consume alimentos en su lugar de trabajo? Si No
- 49.- Utiliza en su hogar, jardín o mascota algún tipo de:
 a) Veneno contra insectos Si No b) Veneno contra hierbas Si No c) Productos contra piojos, pulgas o garrapatas Si No
 d) Polvos o champús Si No Especifique: _____
50. ¿Desde hace cuánto tiempo?
 a) 1-2 años b) 3-4 años c) 5-6 años d) 7-8 años e) 9-10 años f) ≥ 11 años
51. ¿Usted o algún miembro de su familia realiza alguna actividad que lo exponga a un plaguicida?
 Si No Especifique: _____
52. ¿La persona que utiliza el plaguicida cuenta con licencia para aplicarlo?
 Si No Especifique: _____
53. ¿Sabe qué tipo de plaguicida se utiliza?
 Si No Especifique: _____
- 54.- ¿Conoce qué tipo de plaguicidas se han utilizado en los últimos 10 años?
 Si No Especifique: _____
- 55.- ¿Conoce qué tipo de plaguicidas se han utilizado en los últimos 20 años?
 Si No Especifique: _____
56. ¿Conoce si existe, a disposición del usuario, la información sobre la seguridad del plaguicida?
 Si No Especifique: _____
57. ¿Conoce el sitio donde se guardan los plaguicidas?
 Si No Especifique: _____
58. ¿Consume alimentos que se producen en su lugar de trabajo? Si No
59. ¿Consume frutas y verduras? Si No
60. ¿Cómo lava y desinfecta las frutas y verduras?
 a) Sólo con agua b) Con agua y jabón c) Agua con sal d) Vinagre e) Gotas desinfectantes
 f) Gotas de limón g) No las lava
61. ¿Consume vegetales crudos? Si No
62. ¿Cómo lava y desinfecta los vegetales crudos?
 a) Sólo con agua b) Con agua y jabón c) Agua con sal d) Vinagre e) Gotas desinfectantes
 f) Gotas de limón g) No los lava
- 63.- ¿Ha vivido alguna vez cerca de:
 a) Vertedero de basura Si No b) Lotes baldíos Si No c) Huertas o cultivos Si No
 d) Bodegas de almacenamiento de guayabas o frutas Si No e) Arroyos Si No
 f) Lugares donde se guardan plaguicidas o fertilizantes Si No g) Presas Si No
 h) Lugares donde se almacenan productos del campo Si No i) Establos Si No
64. ¿Ha cambiado de residencia por problemas de salud? Si No

Anexo E. Carta de Consentimiento Informado.



Carta de Consentimiento Informado.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder un interrogatorio dirigido por un médico, así como exploración física para la realización de Historia Clínica; responder preguntas en una entrevista; se le tomará muestra de sangre a través de punción venosa superficial; se le tomará muestra de orina en un frasco proporcionado por los responsables del proyecto; y se le solicitará acudir a su Centro de Salud Rural. Posterior a la toma de muestras biológicas, se le proporcionará un refrigerio.

Su participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario e Historia Clínica serán codificadas usando un número de identificación y almacenadas en su expediente.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante el interrogatorio o cuestionario le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Agradecemos de antemano su participación.

Acepto participar voluntariamente en este proyecto de investigación. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Me han indicado también que tendré que responder cuestionarios y preguntas en un interrogatorio, se me realizará exploración física y se tomarán muestras de orina y sangre de mi persona.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida,

sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada.

Nombre del Participante:_____.

Firma del Participante:_____.

Fecha:_____.

Anexo F. Hoja informativa al participante del estudio.

ATENCIÓN.

Lea detenidamente este instructivo antes de abrir el empaque y lea tantas veces sea necesario para entender el procedimiento de **recolección de orina**.

CONTENIDO.

En el interior del empaque encontrará 3 (tres) diferentes frascos con tapa roja, rotulado cada uno con el número **1 (uno), 2 (dos) y 3 (tres)** respectivamente.

Cada uno de los frascos ha sido tratado de forma especial y para evitar su contaminación, le suplicamos no lavarlo, hervirlo ni clorarlo. Tampoco coloque en su interior ningún otro líquido o sólido que no sea orina.

Abra cada frasco hasta el momento en que vaya a depositar la orina.

En el **frasco 2 y 3** depositar la orina de una noche anterior a su cita en el Centro de Salud. Le pedimos que la conserve en refrigeración.

Le solicitamos la primera orina de la mañana para el **frasco 1**.

1. Realizar aseo en el área genital.
2. Desechar el primer chorro de orina.
3. Recolectar en el frasco 1 el chorro medio de la orina.

Cerrar cada frasco y entregar al personal de salud.

Le agradecemos de antemano su participación.

Anexo G. Hoja de resultados personalizados.



Hoja de Resultados Personalizados.

Número de Folio Único: _____.
 Nombre del paciente: _____.
 Peso: _____ kg Talla: _____ m IMC: _____.

Estudio	Resultado	Parámetros de Referencia
Glucosa Sérica		70 – 115 mg/dL
Creatinina Sérica		0.5 – 1.2 mg/dL
Albúmina en orina		<30 mg/dL
Glucosa en orina		0 – 15 mg/dL
Sodio en orina		40 – 220 mg/dL
Tasa de Filtración Glomerular estimada		> 90 mL/min

Nota: Este reporte resume los resultados de análisis clínicos de laboratorio de cada paciente, y DE NINGUNA MANERA está presentando diagnósticos. Se expresan los parámetros de referencia; sin embargo, la interpretación correcta de los mismos sólo puede ser realizada por su Médico aunado a un examen clínico completo.

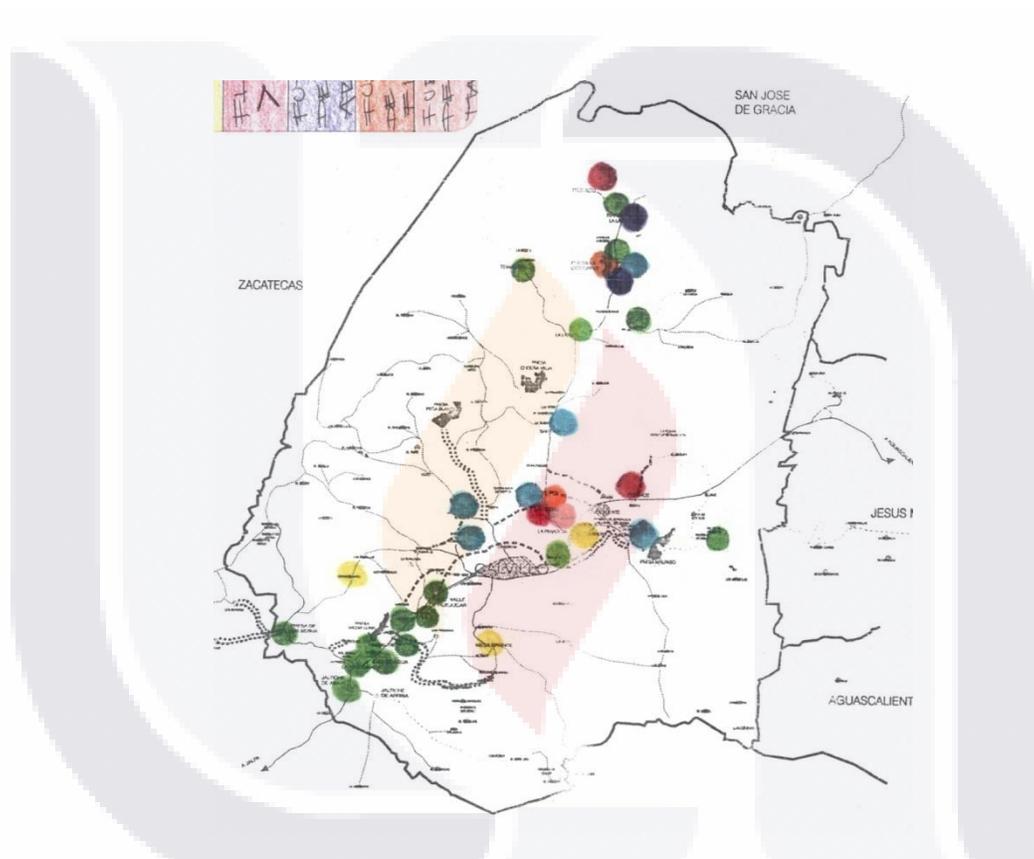
Anexo H.

Pozos que abastecen Calvillo.

Ubicación de los Sistemas de Agua Potable (Pozos) en el municipio de Calvillo, Aguascalientes. (ISSEA, 2013).

No.	Nombre	Comunidad abastecida	Domicilio
1	Independencia salida a Jalpa	Circuito Cerrito Alto	Calvillo, Ags.
2	Abasolo esq. Independencia	Circuito Cerrito Alto	Calvillo, Ags.
3	Cuauhtémoc salida Libramiento	Circuito Santuario	Calvillo, Ags.
4	López Mateos	Circuito López Mateos	Calvillo, Ags.
5	Vista hermosa	Circuito López Mateos	Calvillo, Ags.
6	CBTA	Circuito Santuario	Calvillo, Ags.
7	El Rodeo	El Rodeo, Triana	El Rodeo, Calvillo
8	Zona Militar	Zona Militar	Calvillo, Ags.
9	Los Patos	Los Patos, Barranca de Tepalcata, el Puertecito	Los Patos, Calvillo
10	Las Ánimas	Las Ánimas	Las Ánimas
11	Cerro Blanco	Cerro Blanco, Terrero del Refugio	Cerro Blanco
12	El Popular	El Popular, Cabecera	Frac. Popular
13	Crucero Las Pilas	Crucero Las Pilas	Crucero Las pilas
14	El Salitre	El Salitre	El Salitre
15	Tinajas	Las Tinajas	Las Tinajas
16	Media Luna	Media Luna	Media Luna
17	Ojo de Agua	Ojo de Agua	Ojo de Agua
18	La Rinconada	La Rinconada, Gómez Morín, La Fragua	La Rinconada
19	Presa de los Serna	P. de los Serna	P.de los Serna
20	Jaltiche de abajo	Jaltiche de abajo	Jaltiche de abajo

21	Jaltiche de arriba 1	Jaltiche de arriba	Jaltiche de arriba
22	Jaltiche de arriba 2	Jaltiche de arriba	Jaltiche de arriba
23	Mesa Grande	Mesa Grande	Mesa Grande
24	San Nicolás	Boulevard, el Ranchito, el Cuervero	San Nicolás
25	La Panadera	La Panadera	La Panadera
26	Chiquihuitero	Chiquihuitero	Chiquihuitero
27	Quitasueño	Solidaridad, Limón, Laguna Verde, Magisterial, Los Arcos, Chiquihuitero	Quitasueño
28	San Tadeo	San Tadeo, La Teresa	San Tadeo
29	La Labor	La Labor	La Labor
30	El Temazcal	El Temazcal, Paredes, La Hiedra	El Temazcal
31	Sauz La Labor	Sauz La Labor	Sauz La Labor
32	Piedras Chinas	Piedras Chinas, Ventanillas, El Zapote	El Zapote
33	La Fragua	La Fragua, Piedras Chinas, Salitrillo	Puerta de la Fragua
34	El Terrero	El Terrero de la Labor	El Terrero de la Labor
35	Palo Alto	Palo Alto	Palo Alto
36	Colomos	Colomos, El Maguey	Colomos
37	El Maguey	El Maguey	Calvillo
38	Río de Gil	Sauz de los Vallín, Río de Gil Arriba y Abajo, La Fortuna, Ojocaliente, Los Arcos, Bajío de Colomos	Río de Gil



Representación geográfica de los pozos en el municipio de Calvillo, Ags. Los puntos con color indican la calidad de agua respecto a la NOM-127-SSA1-1994 (Verde: dentro de NOM, Azul: fluoruros 1.51 – 3.0 mg/L, Amarillo: fluoruros 3.1 – 4.0 mg/L, Rojo: fluoruros >4.1 mg/L, Morado: arsénico fuera de NOM).

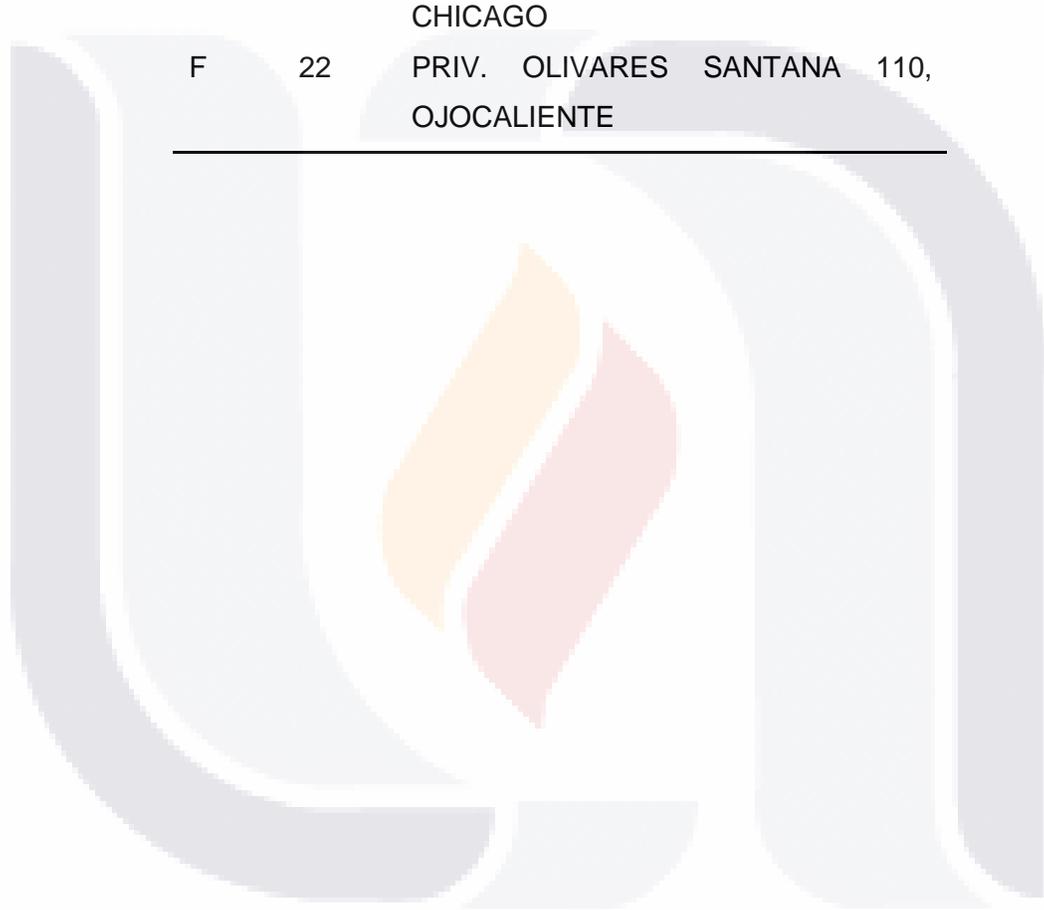
Anexo I.

Casos de enfermedad renal crónica en Calvillo.

Reporte de casos encontrados en el municipio de Calvillo, en 2006, con Enfermedad Renal Crónica. (Medina-López, 2009).

SEXO	EDAD	DOMICILIO
F	21	INSURGENTES 211, OJOCALIENTE
M	24	UNION 116 OJOCALIENTE
F	24	INSURGENTES 211, OJOCALIENTE
F	23	PRIV. ART.115 CONST. 145, CENTRO
F	20	GUADALUPE 96, LA FORTUNA
M	20	PORFIRIO DIAZ 138, CUERVERO
M	20	INDEPENDENCIA 116, SAN TADEO
M	23	16 DE SEPT. 106, LA TERESA
M	20	RIO GRIJALVA 18, LA LABOR
F	23	NAYARIT 105, POPULAR
F	20	DURANGO 404, POPULAR
M	22	VIOLETAS 108, EL SALITRE
M	24	PINO 204, B. DE PORTALES
F	20	FRANCISCO VILLA 222, MESA GRANDE
F	20	FRANCISCO VILLA 222, MESA GRANDE
F	23	FRANCISCO VILLA 207, MESA GRANDE
M	21	JESUS MARIA 110, JALTICHE DE ABAJO
F	21	MINA 219-A, CENTRO
M	22	ALVARO OBREGON 108, LA FORTUNA
F	20	E. LANDIN, LA PANADERA

M	20	AV. DE LA PRESA 113, RINCONADA
M	24	20 DE NOVIEMBRE 303, CENTRO
F	20	LIBERTAD 110, EL MAGUEY
F	22	JESUS MARIA 110, JALTICHE DE ABAJO
M	20	MINA 219, CENTRO
F	21	REVOLUCIÓN 106, BARRIO DE CHICAGO
F	22	PRIV. OLIVARES SANTANA 110, OJOCALIENTE



Anexo J.

Descripción de las variables obtenidas de la Historia Clínica y aplicación de cuestionarios de exposición a metales pesados y plaguicidas, adaptado de los publicados por la ATSDR (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades).

Se describe a continuación la definición de cada variable. A menos que se indique lo contrario, se trata de variables categóricas.

Folio. Número de identificación único de cada participante utilizado en el tratamiento estadístico de los datos.

Nombre. Sólo para motivos internos de participación y futuro contacto en caso de obtener valores alterados de algún marcador de función renal. No se utiliza en el tratamiento estadístico de los datos.

Sexo. Femenino o masculino.

Edad. En valor numérico expresada en años.

Fluoruros. Concentración de fluoruro obtenida en la muestra de orina del participante expresada en mg/L. Cuantitativa.

Cipermetrina. Concentración de cipermetrina obtenida en la muestra de suero del paciente expresada en ng/mL. Cuantitativa.

Malatión. Concentración de malatión obtenida en la muestra de suero del paciente expresada en ng/mL. Cuantitativa.

Cromo. Concentración de cromo obtenida en la muestra de orina del paciente expresada en ug/L. Cuantitativa.

Arsénico. Concentración de arsénico obtenida en la muestra de orina del paciente expresada en ug/L. Cuantitativa.

Índice de masa corporal. Calculado con base en peso y altura del paciente por la fórmula de índice de masa corporal.

Índice cintura cadera. Calculado del cociente de la circunferencia abdominal entre la circunferencia de cadera como marcador de riesgo cardiovascular independiente de la exposición a contaminantes.

Creatinina sérica. Concentración de creatinina obtenida en el suero de cada participante (mg/dL). También se utiliza como unidad categórica, expresada en 0 si se encuentra dentro de rangos normales y 1 si se encuentra alterada.

Albuminuria. Concentración de albúmina obtenida en orina de cada participante y su cociente al dividirla entre la concentración de creatinina en orina de cada paciente (mg/dL). También se utiliza como unidad categórica, expresada en 0 si se encuentra dentro de rangos normales y 1 si se encuentra alterada.

Glucosa sérica. Concentración de glucosa en muestra de suero de cada participante (mg/dL). También se utiliza como unidad categórica, expresada en 0 si se encuentra dentro de rangos normales y 1 si se encuentra alterada.

Fosfatos en orina. Concentración de fosfatos en muestra de orina de cada participante (mg/dL). También se utiliza como unidad categórica, expresada en 0 si se encuentra dentro de rangos normales y 1 si se encuentra alterada.

Glucosa en orina. Concentración de glucosa obtenida en muestra de orina de cada participante (mg/dL). También se utiliza como unidad categórica, expresada en 0 si se encuentra dentro de rangos normales y 1 si se encuentra alterada.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Sodio en orina. Concentración de sodio obtenida en muestra de orina de cada participante (mEq/L). También se utiliza como unidad categórica, expresada en 0 si se encuentra dentro de rangos normales y 1 si se encuentra alterada.

Tasa de filtración glomerular estimada. Cálculo de tasa de filtrado glomerular estimado por la ecuación de Cockcroft y Gault para cada participante.

Laborar fuera de casa. Se obtuvo con base en Historia Clínica apartado ocupación. Se codifica 0 y 1 donde 0 es laborar en su domicilio (hogar) y 1 laborar fuera de su domicilio.

Lugar de residencia. Se obtuvo con base en Historia Clínica apartado "Domicilio". Se clasificó el domicilio por localidades. Posteriormente, teniendo el listado de localidades, se clasificaron de acuerdo al tipo de uso del suelo en dos categorías: Uso de suelo habitacional y Mixto (suelo habitacional más suelo agrícola). Se codificó 0 para uso de suelo habitacional y 1 para suelo mixto.

Vivienda. Se obtuvo el dato con base en Historia Clínica apartado "Tipo de vivienda". Definiendo Rural como vivienda que no cuenta con los servicios básicos y de saneamiento intradomiciliario: agua, luz y drenaje, material de construcción adobe, o pisos de tierra, sin importar que la comunidad cuente con más de 2,500 personas. Se definió Urbana como la vivienda que cuenta con los servicios básicos y de saneamiento intradomiciliarios y con material de construcción ladrillo, concreto y yeso; pisos de cemento o cerámica. Se codificó 0 vivienda urbana y 1 vivienda rural.

Actividad laboral: Se definió con base en la Historia Clínica, agrupando las actividades en las 9 categorías dadas por el INEGI (1 Funcionarios, directores y jefes; 2 Profesionistas y técnicos; 3 Trabajadores auxiliares en actividades administrativas; 4 Comerciantes, empleados en ventas y agentes de ventas; 5 Trabajadores en servicios personales y vigilancia; 6 Trabajadores en actividades agrícolas, ganaderas, forestales, caza y pesca; 7 Trabajadores artesanales; 8 Operadores de maquinaria industrial, ensambladores, choferes y conductores de transporte; 9 Trabajadores en actividades elementales y de apoyo). Posteriormente, se dividió en dos categorías para codificar con 0 y 1, éstas fueron Actividad Agrícola (1) y Otras (0).

Calidad de agua de consumo en Flúor de acuerdo a los valores de la NOM 127 SSA1 1994. Se clasificaron los domicilios de acuerdo a los pozos de influencia de los mismos, de acuerdo a la información del ISSEA en el “Sistema de información de salud para los resultados de Flúor y Metales Pesados en el agua de los sistemas de abastecimiento”, para la Jurisdicción Tres, Calvillo, Aguascalientes. Posteriormente, de acuerdo al domicilio del participante, se clasificó con el pozo al que corresponde y se observó si cumple o no cumple los valores de la Norma Oficial Mexicana, codificando con 0 cuando el agua del pozo de influencia se encuentra dentro de valores permitidos y 1 cuando se encuentra fuera de los mismos.

Tiempo de residencia. Se definió con base en la pregunta 24 del Cuestionario Instrumento. Se toma para valorar exposición crónica con un corte de 5 años. Se codificaron las respuestas Sí (tiempo de residencia mayor a 5 años) con 1 y No (tiempo de residencia menor a 5 años) con 0.

Acostumbrar lavarse los dientes después de cada comida. (Pregunta 16 inciso c). Se codificó con 0 si contestó “no” y con 1 si el participante contestó “sí”. Se considera que el cepillado frecuente con agua de red municipal es fuente de exposición a fluoruros.

Acostumbrar quitarse la ropa de trabajo antes de tomar alimentos. (Pregunta 16 inciso d del cuestionario instrumento). Se codificó con 1 si contestó “no” y con 0 si el participante contestó “sí”. Se considera que el no quitarse la ropa de trabajo antes de tomar alimentos puede constituir exposición a plaguicidas y metales usados en la actividad laboral del participante por vía oral.

Acostumbrar quitarse la ropa de trabajo en cuanto llega a casa. (Pregunta 16 inciso e del cuestionario instrumento). Se codificó con 1 si contestó “no” y con 0 si el participante contestó “sí”. Se considera que el no quitarse la ropa de trabajo al llegar a casa puede constituir exposición a plaguicidas y metales usados en la actividad laboral del participante por vía oral y dérmica.

Consumir alimentos de la región. Se definió con base en la respuesta a la pregunta 28 del cuestionario instrumento y se codificó con 0 si contestó “no” y 1 si respondió “sí”. Se toma esta pregunta para determinar probable exposición del participante a plaguicidas y metales por vía oral si consume alimentos de la región.

Utilizar agua de red municipal para beber. Se definió con base en la pregunta 32 del cuestionario instrumento. Se codificó con 0 si el participante no eligió en inciso “a” en su respuesta y con 1 si eligió el inciso “a” como respuesta. Se considera que el utilizar agua de la red municipal para beber es fuente de exposición a fluoruros y metales en el participante.

Utilizar agua embotellada para beber. Se definió con base en la pregunta 32 del cuestionario instrumento. Se codificó con 1 si el participante no eligió en inciso “b” en su respuesta y con 0 si eligió el inciso “b” como respuesta. Se considera que el utilizar agua embotellada para beber es factor de protección contra exposición a fluoruros y metales en el participante.

Utilizar agua directa del pozo. Se definió con base en la pregunta 32 del cuestionario instrumento. Se codificó con 0 si el participante no eligió en inciso “c” en su respuesta y con 1 si eligió el inciso “c” como respuesta. Se considera que el utilizar agua directa del pozo para beber es fuente de exposición a fluoruros y metales en el participante.

Utilizar agua directa del manantial. Se definió con base en la pregunta 32 del cuestionario instrumento. Se codificó con 0 si el participante no eligió en inciso “d” en su respuesta y con 1 si eligió el inciso “d” como respuesta. Se considera que el utilizar agua de la red municipal para beber es fuente de exposición a fluoruros y metales en el participante.

Tiempo de utilizar agua de red municipal para beber. Se definió con base en la pregunta 33 del cuestionario instrumento. Se codificó como “0” si el participante respondió el inciso “a” o “b” (de 0 a 3 años) y “1” si el participante respondió el inciso “c”, “d” o “e” (de 4 años en adelante). Se considera que usar agua de red municipal para beber por 4 años o más es fuente de exposición a fluoruros y metales.

Tiempo de utilizar agua embotellada para beber. Se definió con base en la pregunta 34 del cuestionario instrumento. Se codificó como “1” si el participante respondió el inciso “a” o “b” (de 0 a 3 años) y “0” si el participante respondió el inciso “c”, “d” o “e” (de 4 años en adelante). Se considera que usar agua embotellada para beber por 4 años o más es factor protector contra exposición a fluoruros y metales.

Dar tratamiento al agua para beber. Se definió con base en la pregunta 35 del cuestionario instrumento. Se codificó “0” si se le da algún tratamiento al agua para beber y “1” si no se le da tratamiento al agua para beber. Se consideró fuente de exposición a fluoruros y metales el no dar tratamiento al agua para beber.

Utilizar agua de red municipal para preparar alimentos y bebidas. Se definió con base en la pregunta 37 del cuestionario instrumento. Se codificó como “0” si el participante no seleccionó el inciso “a” como respuesta y “1” si el participante seleccionó el inciso “a” como respuesta. Se considera que usar agua de red municipal para preparar alimentos y bebidas es fuente de exposición a fluoruros y metales.

Utilizar agua embotellada para preparar alimentos y bebidas. Se definió con base en la pregunta 37 del cuestionario instrumento. Se codificó como “0” si el participante seleccionó el inciso “b” como respuesta y “1” si el participante no seleccionó el inciso “b” como respuesta. Se considera que usar agua embotellada para preparar alimentos y bebidas es factor protector contra exposición a fluoruros y metales.

Utilizar agua directa del pozo para preparar alimentos y bebidas. Se definió con base en la pregunta 37 del cuestionario instrumento. Se codificó como “0” si el participante no seleccionó el inciso “c” como respuesta y “1” si el participante seleccionó el inciso “c” como respuesta. Se considera que usar agua directa del pozo para preparar alimentos y bebidas es fuente de exposición a fluoruros y metales.

Utilizar agua directa del manantial para preparar alimentos y bebidas. Se definió con base en la pregunta 37 del cuestionario instrumento. Se codificó como “0” si el participante no seleccionó el inciso “d” como respuesta y “1” si el participante seleccionó el inciso “d”

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

como respuesta. Se considera que usar agua directa del manantial para preparar alimentos y bebidas es fuente de exposición a fluoruros y metales.

Cantidad de agua natural consumida al día. Se definió con base en la pregunta 38 del cuestionario instrumento. Se codificó con "0" si el participante eligió el inciso "a" o "b" (de 300 a 600 ml por día) y se codificó "1" si el participante eligió el inciso "c", "d" o "e" (de 900 a 1800 ml por día). Se consideró factor de exposición a fluoruros y metales el consumir 900 o más mililitros de agua por día.

Exposición a plaguicidas en el trabajo. Se definió con base en la pregunta 45 del cuestionario instrumento. Se codificó con "0" si el participante seleccionó "no" como respuesta en el inciso "a" y se codificó "1" si el participante seleccionó "sí" como respuesta en el inciso "a". Se consideró el estar expuesto a plaguicidas en el lugar de trabajo como factor de riesgo de exposición a plaguicidas.

Exposición a polvos en el trabajo. Se definió con base en la pregunta 45 del cuestionario instrumento. Se codificó con "0" si el participante seleccionó "no" como respuesta en el inciso "c" y se codificó "1" si el participante seleccionó "sí" como respuesta en el inciso "c". Se consideró el estar expuesto a polvos en el lugar de trabajo como factor de riesgo de exposición a plaguicidas y/o metales.

Exposición a gases en el trabajo. Se definió con base en la pregunta 45 del cuestionario instrumento. Se codificó con "0" si el participante seleccionó "no" como respuesta en el inciso "b" y/o "f" (solventes y humos) y se codificó "1" si el participante seleccionó "sí" como respuesta en el inciso "b" y/o "f". Se consideró el estar expuesto a plaguicidas en el lugar de trabajo como factor de riesgo de exposición a plaguicidas y/o metales.

Consumir alimentos en el lugar de trabajo. Se definió con base en la pregunta 48 del cuestionario instrumento. Se codificó con "0" si el participante respondió "no" y con "1" si el participante respondió "sí". Se consideró factor de riesgo a exposición a plaguicidas y metales si el participante consume alimentos en su lugar de trabajo.

Uso de plaguicidas domésticos. Se definió con base en la pregunta 49 del cuestionario instrumento. Se codificó "0" si el participante respondió "no" en todos los incisos y se codificó con "1" si el participante respondió "sí" en alguno de los incisos: a) Veneno contra insectos; b) Veneno contra hierbas; c) Productos contra piojos, pulgas o garrapatas; d) Polvos o champús. Se consideró que el seleccionar cualquiera de las opciones anteriores se considera exposición a plaguicidas de uso doméstico.

Conocer si existe aplicación de plaguicidas en su localidad. Se definió con base en la pregunta 53 del cuestionario instrumento. Se codificó "0" si el participante respondió "no" y se codificó "1" si el participante respondió "sí". Considerando el conocimiento del uso de plaguicidas como factor de riesgo de exposición a plaguicidas.

Consumo de bebidas carbonatadas. Se obtuvo con base en Historia Clínica apartado "Alimentación". Se codifica 0 y 1 donde 0 es consumir bebidas carbonatadas al menos 250 ml una vez por semana y 1 no consumir bebidas carbonatadas (refrescos). Se considera el consumo de bebidas carbonatadas como fuente de exposición a Fósforo inorgánico.