



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
AGUASCALIENTES**

CENTRO DE CIENCIAS BÁSICAS

**Indicadores de exposición a nefrotóxicos
ambientales en comunidades con alto índice de
Enfermedad Renal Crónica (ERC) en el estado de
Aguascalientes**

Tesis que para obtener el grado de MAESTRÍA presenta

L.A.Q.B. Verónica Medina López

Asesores de Tesis:

Dr. Francisco Javier Avelar González
Dra. Ma. Consolación Martínez Saldaña
Dra. Elsa Marcela Ramírez López

Aguascalientes, Ags., Junio de 2009



Oficio No. DGIP 026/09

Aguascalientes, Ags., 15 de Junio de 2009

DR. FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ RODRÍGUEZ
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS BÁSICAS
PRESENTE.

Por este medio, hago constar que la **L.A.Q.B. Verónica Medina López**, cumplió con todos los requisitos de su trabajo del proyecto de tesis: *"Indicadores de exposición anefrotóxicos ambientales en comunidades con alto índice de enfermedad renal crónica (ERC) en el Estado de Aguascalientes"*, de la Maestría en Ciencias, Área Toxicología.

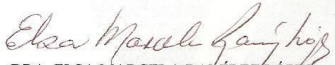
Su documento de tesis ha sido revisado y avalado por los miembros del jurado, por lo cual puede procederse a la programación de su Examen de Grado.

Sin otro particular por el momento, quedo de usted.

ATENTAMENTE
"SE LUMEN PROFERRE"


DR. FRANCISCO JAVIER AVELAR GONZÁLEZ
TUTOR DE TESIS


DRA. MARIA CONSOLACION MARTÍNEZ SALDAÑA
REVISOR


DRA. ELSA MARCELA RAMÍREZ LÓPEZ
REVISOR

c.c.p. L.A.Q.B. Verónica Medina López
c.c.p. C.P. María Esther Rangel Jiménez.-Jefa del Departamento de Control Escolar.
c.c.p. Archivo

Centro de Ciencias Básicas

**L.A.Q.B. VERÓNICA MEDINA LÓPEZ
PASANTE DE LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
ÁREA TOXICOLOGÍA
P R E S E N T E .**

Estimado (a) Alumno (a) Medina:

Por medio de este conducto me permito comunicar a Usted que habiendo recibido los votos aprobatorios de los revisores de su trabajo de tesis titulado: **“Indicadores de exposición anefrotóxicos ambientales en comunidades con alto índice de enfermedad renal crónica (ERC) 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., 18 de junio de 2009
“LUMEN PROFERRE”
EL DECANO

DR. FRANCISCO JAVIER ÁLVAREZ RODRÍGUEZ



Agradecimientos...

Primeramente a Dios por darme la oportunidad de vivir y poner en mi camino las herramientas del conocimiento.

Al Dr. Javier Avelar González, por los conocimientos transmitidos, tiempo, paciencia y dedicación que me ha brindado durante mi formación profesional.

A la Dra. Ma. Consolación Martínez Saldaña, por los conocimientos transmitidos, tiempo y su amistad.

A la Dra Elsa Marcela Ramírez López, por sus asesorías, conocimiento y tiempo dedicado a lo largo del proyecto.

A la IBQ. Laura Yamamoto Flores, por su valioso apoyo en el laboratorio durante todo el proyecto, por su paciencia y su amistad.

A mis padres, y familia por creer en mí y apoyarme desde siempre, gracias por aceptarme como soy y ser mis guías, pues sin ellos no sería lo que soy.

A mi esposo por su paciencia, ánimo y amor, por estar siempre conmigo en los momentos más difíciles.

A todos los profesores que he tenido a lo largo de mi formación profesional, porque de ellos he aprendido a amar la ciencia y mi profesión.

A mis amigos que siempre han estado para apoyarme y en especial a Karla Cervantes por ser una gran amiga de la cual he aprendido mucho y me ha dado su apoyo y su valiosa amistad.



A mis padres y esposo por su valiosos apoyo

RESUMEN

El incremento de enfermedades degenerativas en personas de todas las edades, se ha vinculado a múltiples factores entre los que se incluyen la presencia de tóxicos en el ambiente. De acuerdo con los datos presentados por el ISEA, Aguascalientes es un estado con un alto índice de enfermedad renal crónica (ERC), presentándose en el municipio de Calvillo con mayor magnitud, 441 niños por 1,000,000, lo que ha originado una gran preocupación pública. El objetivo del presente trabajo fue determinar indicadores de exposición a nefrotóxicos ambientales en los habitantes del municipio de Calvillo. Se trabajó con 244 niños y jóvenes divididos en tres grupos, un grupo de casos con ERC y dos grupos control (expuesto y no expuesto). En los tres grupos se aplicó un cuestionario de exposición. La cuantificación de plomo (Pb) en sangre, cadmio (Cd) y mercurio (Hg) en orina se realizó por Espectrofotometría de Absorción Atómica. El flúor (F) en orina, se cuantificó por el método de electrodo del ión selectivo. Los resultados mostraron una concentración media de Pb en sangre de $5.9 \pm 3.2 \mu\text{g/dL}$ para la totalidad de la población, donde el 13% de la población sobrepasó los límites máximos permitidos por el CDC ($10 \mu\text{g/dL}$), no encontrando diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos de estudio ($p > 0.01$). Se encontraron bajas concentraciones de Hg urinario, comparados con los valores recomendados por la OMS ($20 \mu\text{g/dL}$), alrededor de $1.41 \pm 2.04 \mu\text{g/L}$ para el total de la población, donde el grupo de casos con ERC presentó una mayor exposición al metal ($p < 0.01$). El Cd urinario resultó ser bajo para el total de la población, $0.212 \pm 0.542 \mu\text{g/L}$, donde sólo el 4.3% superó los límites máximos permitidos por la OMS ($1 \mu\text{g/L}$). El grupo de controles no expuestos presentó los mayores niveles de cadmio ($p < 0.01$). La concentración media de fluoruro urinario para el total de la población estudiada fue de $1.629 \pm 1.654 \text{ mg/L}$, donde el 36% rebasó los límites permitidos por la OMS (1.6 mg/L). El grupo de casos con ERC y el grupo control expuesto presentaron los mayores niveles de exposición. Los fluoruros recientemente han sido asociados con daño en la función renal tanto en animales de experimentación como en humanos. De acuerdo con los resultados obtenidos, los metales pesados no son el factor principal del elevado índice de ERC en el municipio de Calvillo. La exposición a elevadas concentraciones de fluoruros en agua para

consumo, puede ser un factor de riesgo relevante en el desarrollo y agravamiento de la ERC en el municipio de Calvillo, Ags.



ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Características generales del municipio de Calvillo	1
2. Metales en el ambiente y su relación con la Enfermedad Renal Crónica (ERC)	2
2.1. Plomo	4
2.2. Mercurio	7
2.3. Cadmio	9
3. Fluoruros y su relación con la ERC	12
4. ANTECEDENTES	14
5. JUSTIFICACIÓN	15
6. HIPÓTESIS	16
7. OBJETIVOS	16
7.1. Objetivo general	16
7.2. Objetivos específicos	16
8. METAS	17
9. METODOLOGÍA	17
10. RESULTADOS	21
11. DISCUSIÓN	42
CONCLUSIONES	52
APÉNDICE	53
GLOSARIO	62
BIBLIOGRAFÍA	69

ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Características de la población de estudio	21
Cuadro 2. Concentración de plomo sanguíneo en la población de estudio	22
Cuadro 3. Distribución de valores de plomo en sangre	26
Cuadro 4. Concentración de mercurio urinario en la población de estudio	26
Cuadro 5. Distribución de valores de mercurio en orina	31
Cuadro 6. Concentración de cadmio urinario en la población de estudio	31
Cuadro 7. Distribución de valores de cadmio en orina	36
Cuadro 8. Concentración de fluoruros en orina en la población de estudio	37
Cuadro 9. Porcentaje de individuos por encima de los límites máximos permitidos de fluoruros en orina	37
Cuadro 10. Distribución de valores de fluoruros en orina	42

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Concentración de plomo sanguíneo en grupo de casos con ERC	23
Figura 2. Concentración de plomo sanguíneo en grupo control expuesto	23
Figura 3. Concentración de plomo sanguíneo en grupo control no expuesto	24
Figura 4. Distribución logarítmica de concentración de plomo en sangre en la población de estudio	25
Figura 5. Concentración de mercurio urinario en grupo de casos con ERC	27
Figura 6. Concentración de mercurio urinario en grupo control expuesto	28
Figura 7. Concentración de mercurio urinario en grupo control no expuesto	29
Figura 8. Distribución logarítmica de concentración de mercurio urinario en la población de estudio	30
Figura 9. Concentración de cadmio urinario en grupo de casos con ERC	32
Figura 10. Concentración de cadmio urinario en grupo control expuesto	33
Figura 11. Concentración de cadmio urinario en grupo control no expuesto	34
Figura 12. Distribución logarítmica de concentración de cadmio urinario en la población de estudio	35

Figura 13. Concentración de fluoruros urinarios en grupo de casos con ERC 38
Figura 14. Concentración de fluoruros urinarios en grupo control expuesto 39
Figura 15. Concentración de fluoruros urinarios en grupo control no expuesto 40
Figura 16. Distribución logarítmica de concentración de cadmio urinario
en la población de estudio 41



1. INTRODUCCIÓN

Los contaminantes presentes en el ambiente son la causa del agravamiento de múltiples enfermedades en niños de todo el mundo. De acuerdo con un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud en 2004, indica que a nivel mundial el porcentaje de muertes atribuibles al medio ambiente es del 36% entre la población de 0 a 14 años (Prüs-Üstün y Covalán, 2006).

En una sociedad industrializada, el número de posibles químicos en el ambiente es extremadamente alto, y muchos de estos químicos son de interés por sus efectos biológicos deletéreos. Para entender y predecir los riesgos potenciales que la contaminación ambiental representa a los humanos y a la vida salvaje, el conocimiento sobre la toxicidad de un químico debe estudiarse desde cómo los químicos entran y se comportan en el ambiente. Aunque el transporte de los químicos en el ambiente resulta en una amplia diseminación y al mismo tiempo en una dilución del tóxico en cuestión, la transferencia entre seres vivientes puede conducir a un incremento en la concentración o bioacumulación (Haschek y Rousseaux, 1998; Levi y Hodgson, 1997).

1.1. Características generales del municipio de Calvillo

El municipio de Calvillo se localiza en la parte suroeste del estado de Aguascalientes, en las coordenadas geográficas 22°06' y 21°43'; 102°31' y 102°52' de longitud oeste. Limita al norte con el municipio de San José de Gracia y el estado de Zacatecas, al sur con los estados de Jalisco y Zacatecas, al oriente con el municipio de Jesús María y Aguascalientes, y al poniente con el estado de Zacatecas. Calvillo se divide en 152 localidades, presenta una extensión de 931.26 km² representando el 16.72% del territorio estatal y se ubica a 1630 m sobre el nivel del mar (Cuaderno estadístico municipal, 2001).

Los recursos hidrológicos del municipio son básicamente los ríos La labor, Calvillo y Santos; los arroyos de caudal sólo en épocas de lluvias como Ojo Caliente, Los Huenchos, Las Cabras, Las Moras, Los Mesquitillos y El Roble; las presas existentes son: la Codorniz, La Ordeña Vieja, Peña Blanca, Media Luna, Malpaso, entre otras. Calvillo se encuentra asentado en la región hidrológica Lerma-Santiago y cuenta con 38 pozos de agua potable distribuidos ampliamente en el territorio del municipio de los cuales se extrae agua para la

irrigación y uso doméstico (Atlas Municipales, 2000; Anuario estadístico de Aguascalientes, 2001).

El municipio esta constituido por terrenos de la edad cenozoica, conformados por regosol, feozem, luvisol, litosol, plañóslo, de los cuales la mayor parte son para uso forestal comercial en especies maderables, así como de uso agropecuario. El 19.97% de su superficie se emplea para la agricultura, mientras que el terrero ocupado por bosque, pastizales y matorrales es de 79.5% de la superficie municipal (Cuaderno estadístico municipal, 2001).

Actividades económicas en el municipio de Calvillo

En cuanto a las actividades económicas destacan la ganadería y la agricultura, siendo la guayaba el cultivo principal. La mayor proporción de la población económicamente activa se dedica a la agricultura (Cuaderno estadístico municipal, 2001).

Debido a las actividades económicas realizadas en el municipio de Calvillo, se han empleado indiscriminadamente durante años plaguicidas, entre los que destacan el paraquat, el paratión metílico, el glifosato y el malatión, entre otros, y el principal problema es que el empleo de estos plaguicidas se hace sin protección; además estudios realizados por el Departamento de Salud Ambiental del ISEA (2007) indican la contaminación del 13% de los pozos de la región con metales como plomo (Pb), hierro (Fe), manganeso (Mn) o arsénico (As), lo cual es posible que se correlacione con una alta prevalencia de enfermedad renal crónica en habitantes de dicho municipio. Para ello, es necesario hacer una revisión de algunos factores de riesgo a enfermedad renal crónica encontrados en el municipio de Calvillo (ISEA, 2007).

2. METALES EN EL AMBIENTE Y SU RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

Los metales pesados se han convertido en un tema actual tanto en el campo ambiental como en el de salud pública. Los daños que causan son tan severos y en ocasiones tan ausentes de síntomas, que las autoridades ambientales y de salud de todo el mundo ponen mucha atención en minimizar la exposición de la población, en particular de la población infantil, a estos elementos tóxicos. Los metales pesados se definen comúnmente como

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aquellos que tienen una densidad específica mayor a 5 g/cm^3 . Aunque se conocen bien los efectos adversos a la salud humana de los metales pesados, la exposición a éstos sigue siendo continua y amenaza con incrementarse en algunas regiones (Järup, 2003; Valdés, 1999).

En términos de exposición humana y significancia toxicológica, las actividades antropogénicas son de gran importancia, ya que éstas pueden ser causa de un incremento en los niveles de metales en el ambiente. Las emisiones de los metales pesados al ambiente se dan por las actividades derivadas de procesos industriales y llegan a contaminar aire, cuerpos de agua y suelos, con lo que la población humana está en constante riesgo de exposición a concentraciones tóxicas de éstos y a sus potenciales efectos adversos a la salud (Fleck *et al.*, 2001; Järup, 2003).

Varios metales pesados son potentes nefrotóxicos como el cadmio, mercurio, plomo y plata, a bajas dosis producen toxicidad caracterizada por glicosuria, aminoaciduria y poliuria. Dosis aumentadas inducen necrosis renal, anuria, nitrógeno ureico sanguíneo aumentado y en ocasiones la muerte. Debido a que el riñón es el principal órgano de excreción en el organismo, es común que sea un blanco para la toxicidad por metales. Aunque varios factores están involucrados en esta sensibilidad, quizá el más importante es su alto flujo sanguíneo renal, ya que reciben cerca del 25% del rendimiento cardíaco, por lo que en una intoxicación por metales pesados, estos pueden ser liberados en riñones en cantidades muy significativas. Un segundo factor que afecta la sensibilidad de los riñones a xenobióticos es su capacidad para concentrar sustancias. El agua y las sales son reabsorbidas del filtrado glomerular, por lo que las sustancias que permanecen en el fluido tubular se concentran; de esta manera, una concentración no tóxica de algún xenobiótico en sangre puede volverse tóxica en el fluido tubular. La reabsorción de aminoácidos ocurre principalmente en las membranas superficiales de los túbulos proximales renales. Esta región está en contacto directo con el ultrafiltrado glomerular y, por lo tanto, los metales pesados pueden dañar los transportadores de aminoácidos específicamente. Debido a estas características como principal órgano de excreción de sustancias tóxicas, los efectos renales se pueden emplear como indicadores de exposición ambiental a metales pesados

(Commandeur y Vermeulen, 1990; Fleck *et al.*, 2001; Haschek y Rousseaux, 1998; Hodgson *et al.*, 2006).

Estudios hechos por Fleck *et al.* (2001) indican que los metales pesados causan efectos relativamente específicos, manifestados por lesiones en la membrana con borde en cepillo. Sin embargo, para comprender mejor los mecanismos por los cuales los metales pesados generan daño renal es necesario estudiar sus efectos adversos, los cuales se describen a continuación.

2.1. PLOMO

El plomo es un metal pesado que existe naturalmente en la corteza terrestre, de donde es extraído y procesado para usos diversos, además de ser un amplio contaminante de agua, aire, y un componente de gasolinas en muchos países. Las fuentes de plomo en agua de bebida que más importantes son de las tuberías de plomo y de la soldadura de plomo. Las fuentes de contaminación por plomo son múltiples e incluyen a las fundidoras, las fábricas de baterías, algunas pinturas, la loza de barro vidriado cocida a baja temperatura y las gasolinas con tetraetilo de plomo, las cuales se dejaron de usar en México desde 1997. El plomo no es biodegradable y persiste en el suelo, en el aire, en el agua y en los hogares. (Haschek y Rousseaux, 1998; Levi y Hodgson, 1997; Ramírez, 2006; Valdés, 1999).

La exposición a plomo (Pb) sigue siendo un problema presente en muchas comunidades; los niños más expuestos a este metal son aquellos que habitan en zonas rurales en comparación a los que habitan en la ciudad, principalmente debido a las múltiples fuentes de exposición presentes por las condiciones de pobreza en dichas zonas tales como los pisos de tierra, las emisiones de chimeneas a base de leña, los utensilios de comida de barro vidriado, entre otros. La toxicidad por plomo tiene particular importancia en la población infantil, la cual es el mayor grupo de riesgo, ya que en los niños el plomo es mayormente absorbido que en adultos, explicado por un metabolismo acelerado durante el desarrollo. También se ha visto que niveles de plomo de 15 a 30 $\mu\text{g/dL}$ son capaces de producir alteraciones en el sistema hematopoyético. Se ha determinado que la inhalación de polvo contribuye a una significativa carga corporal de plomo en niños. Cabe destacar que los efectos tóxicos del plomo se exacerban cuando existe una dieta baja en proteínas,

aminoácidos, vitaminas y otros elementos esenciales como el hierro (Fe) y zinc (Zn), ya que esto origina que el plomo sea más fácilmente absorbido. Inclusive el hacinamiento es un factor que influye sobre los efectos tóxicos del plomo en los niños debido a que las condiciones de higiene y ventilación no son las más recomendables, por lo que se puede decir que los niños más vulnerables son aquellos de condiciones socioeconómicas bajas (Etzel *et al.*, 1998; Fels *et al.*, 1998; Louis *et al.*, 2006; Rojas *et al.*, 2003).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), así como la Organización Mundial de la Salud (OMS) han establecido que el nivel máximo permitido de Pb en sangre para un adulto es 25 µg/dL; sin embargo en niños es mucho menor ya que solo se permiten hasta 10 µg/dL en sangre completa. Se ha observado una disminución del coeficiente intelectual y otros efectos neuroconductuales a niveles menores a 10 µg/dL de Pb, sobre todo en niños menores de 6 años. Se debe tener en cuenta que los niños son más sensibles a bajos niveles de plomo que los adultos y sus efectos tóxicos en niños son indiscutibles (Azcona *et al.*, 2000; Etzel *et al.*, 1998; Washington State Dep. of Ecology, 2007; CDC, 2003).

Niveles de plomo sanguíneo de 10 µg/dL o mayores son considerados de interés por el CDC y por OMS, además de considerar que la exposición a niveles inferiores a 10 µg/dL se ha asociado con alteraciones conductuales tales como comportamientos agresivos y antisociales, además de otras secuelas como reducción de la audición, baja coordinación ojo-mano, tiempos de reacción largos y perturbación del sueño. En un estudio realizado por Azcona *et al.* (2000) se encontró que existe una fuerte correlación entre los niveles de plomo (concentración media de 11.5 µg/dL) y la alteración en la integración visomotora en niños (Canfield *et al.*, 2003; Etzel *et al.*, 1998).

Después de exposición a plomo, una acumulación rápida y selectiva ocurre en el riñón, inicialmente en la fracción citosólica del epitelio del túbulo proximal. El plomo es altamente reactivo con los grupos sulfhidrilo (SH-) de las proteínas citosólicas, lo que favorece su acumulación. Las proteínas ricas en grupos SH- con alta afinidad de unión a plomo regulan la biodisponibilidad del plomo así como su transporte dentro del núcleo. Como Pb²⁺, es tomado rápidamente por los túbulos proximales, donde éste daña a las mitocondrias e inhibe la función mitocondrial, alterando los mecanismos normales de

absorción en la célula. El riñón es el órgano principal de excreción del plomo, el cual filtra el plomo sin metabolizarlo. El indicador plomo en sangre (Pb-S) es usado para el monitoreo biológico de exposición, pues refleja con fidelidad las concentraciones medias de plomo en los compartimentos de recambio. Además, como índices de exposición biológica se usa los derivados de la síntesis del núcleo hemo, tal como la protoporfirina de zinc (ZPP) en hematíes, la excreción urinaria de ácido delta aminolevulínico y la actividad de la dehidratasa del ácido delta amino-levulínico en hematíes (Haschek y Rousseaux, 1998; Levi y Hodgson, 1997; Ramírez, 2006).

La exposición a plomo puede tener un importante impacto sobre el sistema nervioso, hematopoyético y renal. En la mayoría de las intoxicaciones crónicas por plomo en niños, no se presentan signos o síntomas evidentes por lo que pudiera no detectarse alguna enfermedad. El plomo tiene capacidad para unirse a grupos sulfhidrilo alterando la estructura y por ende la función de muchas proteínas implicadas en procesos metabólicos importantes en el organismo, compite por el sitio de unión con las proteínas cinasas C (PCQ) ya que estas proteínas tienen mayor afinidad por el plomo que por el calcio. Niveles bajos de plomo pueden afectar nocivamente la capacidad metabólica hepática hacia medicamentos y tóxicos ambientales. En casos de intoxicación grave por plomo en niños se presenta una disfunción de túbulo proximales; sin embargo, no existe una evidencia clara de daño renal en niños por bajos niveles de plomo en sangre, aunque la exposición crónica a bajas dosis a este elemento se ha asociado a la excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular. Fels *et al.* (1998) encontraron que una exposición crónica por parte de la población infantil a bajos niveles de plomo provoca alteración en las funciones renales, reflejadas por diversos marcadores de exposición como la N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG), la β_2 -microglobulina y diversos indicadores de función glomerular (Gerberding *et al.*, 2003; Matte, 2003; Nwankwo y Ummate, 2006).

Por otra parte, existe evidencia de que exposición crónica a niveles bajos de plomo en animales de experimentación desencadenan problemas de hipertensión, el cual es un factor muy importante en la progresión de la enfermedad renal. Estudios realizados por Bravo *et al.* (2007) sobre ratas macho, indican que la exposición a bajas dosis de plomo es capaz de incrementar la presión sanguínea. Por otra parte, como lo muestran estudios hechos por

Rodríguez-Iturbe *et al.* (2005), bajas dosis de plomo son capaces de alterar el funcionamiento renal debido a infiltración de células inmunes en la región tubulointersticial. Roncal *et al.* (2007) asocian la exposición crónica de niveles bajos de plomo en ratas con una aceleración en la progresión de la enfermedad renal crónica mediante el incremento de la presión sanguínea.

2.2. MERCURIO

El empleo del mercurio es amplio en la industria, ya que lo podemos encontrar en termómetros, lámparas fluorescentes, plaguicidas y fungicidas. También es posible encontrarlo en antigüedades como en relojes, barómetros, espejos y lámparas. La vaporización de superficies contaminadas con mercurio como lo son pisos, muebles, alfombras u otro, incrementa los niveles de mercurio en el ambiente en espacios cerrados de manera significativa; lo cual posiblemente ocasione el incremento en los niveles de mercurio urinario y sanguíneo en personas expuestas a estos objetos o materiales. Por otra parte, lo podemos encontrar como contaminante ambiental producido por múltiples fuentes, entre las que se encuentran la combustión de residuos médicos, y de acuerdo a la EPA, estos residuos ocupan el cuarto lugar entre los contaminantes de mercurio al ambiente (Ortega *et al.*, 2003; Kwok-Keung *et al.*, 2007; Wilburn *et al.*, 2007).

La exposición a este metal tóxico se da por la ingestión e inhalación de compuestos con mercurio en amalgamas dentales, y por el consumo de pescado y otras especies marinas. La vía de entrada principal del mercurio es mediante la inhalación de vapores de este metal que se encuentran en el ambiente. Estudios epidemiológicos han indicado que el mercurio tiene efectos nocivos sobre el desarrollo del sistema nervioso en niños, debido a exposición a metilmercurio intrauterina en poblaciones con dieta basada en pescado (ATSDR, 2001; Schober *et al.*, 2003; PTAC, 2001; WHO, 2005).

El mercurio se encuentra tanto en la forma inorgánica, la cual se puede dividir en mercurio elemental y sales de mercurio, y la forma orgánica que generalmente se encuentra ligada a compuestos alquilo o arilo, aunque en cualquiera de sus formas es altamente tóxico. El mercurio se distribuye rápidamente a través del cuerpo ya que tiene propiedades liposolubles que le permiten pasar fácilmente a través de alvéolos hacia torrente sanguíneo

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

y eritrocitos, donde es convertido a la forma mercúrica divalente por la catalasa, disminuyendo su lipofilidad y por lo tanto incrementando su retención en estas células; otra fracción fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica hacia cerebro, donde puede retenerse después de su desmetilación y unirse a macromoléculas, o bien, acumulándose en riñones por unión a proteínas tubulares. El mercurio tiene una alta afinidad por moléculas con grupos sulfhidrilo, las cuales se encuentran ampliamente distribuidas en las proteínas renales, acumulándose de esta manera iones mercúricos en los riñones. También tiene una alta afinidad por grupos fosforilo, carboxilo y grupos amida de proteínas, ocasionando alteración en múltiples enzimas, proteínas de transporte, transmembranales y estructurales, siendo uno de los mecanismos de acción tóxica del mercurio. Asimismo se ha propuesto que la lipoperoxidación inducida por radicales libres juega un papel importante en el daño celular causado por mercurio. El mercurio es excretado a través de la orina y las heces fecales, teniendo una vida media de 40 a 60 días (Diner y Brenner, 2007; EOH, 2007; Jaramillo *et al.*, 2006; Kwok-Keung *et al.*, 2007; Ortega *et al.*, 2003; Weil *et al.*, 2005).

La población más susceptible a sufrir los efectos adversos del mercurio son los niños, ya que uno de sus órganos blanco es el sistema nervioso, y en los niños continúa en desarrollo hasta los 6 años. Los niveles de referencia de mercurio en orina para niños se consideran de 4-5 $\mu\text{g/L}$ para la población infantil, siendo la concentración media encontrada en la mayoría de los estudios con este grupo poblacional. Concentraciones de mercurio en orina mayores a 10 $\mu\text{g/L}$ y menores a 20 $\mu\text{g/L}$ pueden indicar que la persona ha estado expuesta a altos niveles de mercurio en comparación con la media poblacional; sin embargo, esto no implica que tales niveles tendrán efectos adversos en su salud. Diversos organismos de salud (ATSDR, OMS, NIOSH, OSHA, entre otros) establecen como límites admisibles de mercurio en personas no expuestas de manera ocupacional, valores menores a 20 $\mu\text{g/L}$, los cuales pueden variar de una persona a otra, dependiendo de las condiciones ambientales y la dieta (ATSDR, 2001; Counter *et al.*, 2005; Diner y Brenner, 2007; Kwok-Keung *et al.*, 2007; Montague, 1998; Saldaña, 1996; Tsuji *et al.*, 2003).

El cerebro y los riñones son los principales órgano blanco de la toxicidad del mercurio. Exposición a altos niveles de mercurio ocasiona daño permanente a riñones, sistema nervioso central, sistema endocrino y otros órganos. La exposición crónica a niveles altos

de mercurio puede causar daño pulmonar, incremento en la presión sanguínea, además de dañar permanentemente cerebro, riñón e interferir con el desarrollo del sistema nervioso en fetos y niños. Se debe tener en cuenta que aunque los efectos tóxicos del mercurio se manifiestan a exposiciones elevadas, las exposiciones a niveles bajos de mercurio por periodos prolongados son de gran interés debido a los efectos sobre sistema nervioso, particularmente en niños y en mujeres embarazadas. La EPA estima que el tiempo de vida media del mercurio en el cuerpo humano es de 60 días; no obstante, en cerebro el tiempo de vida media es de 230 días, el cual es uno de los órganos blanco donde ejerce sus mayores efectos tóxicos (Campbell, 2007; MMWR, 2001; Montague, 1998; Ortega *et al.*, 2003; PTAC, 2001; Weil *et al.*, 2005; Wilburn *et al.*, 2007).

Exposición a bajas dosis de mercurio de manera crónica conduce a alteraciones cognitivas, sensoriales, motoras y neuroconductuales, lo que se relaciona con dificultades de aprendizaje en niños. El riñón, aún en niños y personas no expuestas de manera ocupacional, acumula mayor cantidad de mercurio que el resto de tejidos, debido a su alta afinidad por los grupos sulfhidrilo de proteínas renales. En trabajadores expuestos a bajos niveles de mercurio durante periodos prolongados, se ha detectado daño a túbulos proximales con cambios glomerulares. La nefrotoxicidad del mercurio se da tanto por daño glomerular, manifestado por varios tipos de glomerulonefritis; como tubular, lo cual puede generar fibrosis intersticial. La determinación de mercurio en orina refleja la acumulación renal, y es un indicador altamente confiable de exposiciones crónicas y a bajas dosis de mercurio elemental e inorgánico (Counter *et al.*, 2005; EOH, 2007; Español, 2001; Ortega *et al.*, 2003; Schober *et al.*, 2003).

2.3. CADMIO

El cadmio es un metal tóxico y carcinogénico distribuido ampliamente en la naturaleza, siendo los alimentos, el agua de bebida, los cigarrillos y las partículas en el ambiente de áreas industrializadas la mayor fuente de exposición para la población general. El cadmio llega al suelo de terrenos agrícolas debido al uso de fertilizantes fosfatados y por aplicación de abono de estiércol principalmente. Tiene múltiples aplicaciones industriales como en la fabricación de pinturas, aleaciones con otros metales, fabricación de pilas, entre otros, y es

considerado como uno de los contaminantes ambientales más peligrosos por sus potentes efectos tóxicos; además de ser un metal teratogénico y carcinogénico, catalogado en la Lista Especial de Sustancias Peligrosas para la Salud (Special Health Hazard Substance List). Cuando el cadmio es liberado en el ambiente como partículas finas, reacciona inmediatamente con el oxígeno para formar óxido de cadmio, el cual es cancerígeno. En exposición humana los órganos blanco principales son los riñones y los pulmones (Hernández *et al.*, 2006; Kumar y Pastore, 2007; New Jersey Department of Health and Senior Services, 1994; Tellez-Plaza *et al.*, 2008; WHO, 1996).

Una vez que el cadmio es absorbido por el organismo a través del tracto gastrointestinal o respiratorio, es transportado por la sangre unido a proteínas de alto peso molecular hasta el hígado, donde es liberado e induce la síntesis de metalotioneínas, las cuales actúan como agentes protectores. El complejo metalotioneína-cadmio es transportado a todos los órganos del cuerpo pero particularmente a los riñones, donde es filtrado por los glomérulos y reabsorbido en las células tubulares, las cuales en sus lisosomas contienen enzimas proteolíticas capaces de degradar el complejo y liberar el cadmio al citoplasma. El cadmio libre es atrapado por el glutatión reducido y poco tiempo después es atrapado por nuevas metalotioneínas sintetizadas en la célula renal. Cuando el mecanismo de protección por las metalotioneínas es saturado por altas concentraciones de cadmio, sobreviene el daño renal. Cuando el cadmio se encuentra dentro de la célula tubular, interacciona con metaloenzimas, moléculas como la calmodulina, actina o endonucleasas capaces de activar procesos de apoptosis, siendo el daño tubular manifestado principalmente en los segmentos S1 y S2, disminuyendo la endocitosis proteica, lo cual desencadena la insuficiencia renal. Estudios recientes demuestran que el cadmio aumenta la producción de peróxido de hidrógeno y de especies reactivas de oxígeno, incrementando con ello el estrés oxidativo de las células; además, el cadmio induce muerte celular por necrosis in vivo. El riñón es considerado como el órgano crítico en la exposición a largo plazo a cadmio. Un mecanismo primario de la toxicidad por cadmio es la depleción del glutatión y la alteración de la homeostasis, ya que es capaz de interactuar con moléculas ricas en grupos sulfhidrilo, por lo que se incrementa el estrés oxidativo y peroxidación lipídica. El cadmio induce daño a células de túbulos proximales, agonismo parcial en los canales de calcio, inhibición de sustancias

vasodilatadoras como el óxido nítrico, entre otros (Griffin *et al.*, 2001; Hernández *et al.*, 2006; Mendoza *et al.*, 2006; Tellez-Plaza *et al.*, 2008; WHO, 1996; Yang *et al.*, 2007).

El cadmio es excretado en la orina principalmente como un complejo con la metalotioneína (Cd-MT), el cual parece proteger a ciertos órganos de la toxicidad por cadmio, sin embargo, parece que el complejo MT es un potente nefrotóxico cuando es liberado a circulación debido a que el complejo es tomado más rápidamente por los riñones que el ión libre. Esto puede sugerir que la exposición a cadmio o Cd-MT es la responsable para la producción de anticuerpos anti-MT que posteriormente facilitan la acumulación de complejos inmunes en el riñón (Griffin *et al.*, 2001; Levi y Hodgson, 1997; Liu *et al.*, 1999; Lynes y Yiin, 2006; Perry *et al.*, 1975).

Tanto la exposición ocupacional como ambiental conducen a daño renal debido a alteraciones tubulares y glomerulares. El tiempo de vida media del cadmio en el organismo es muy largo (15-30 años). Se ha visto que los niños, y particularmente aquellos con dietas deficientes en proteínas, son el sector más vulnerable para los efectos tóxicos del cadmio, debido a que los mecanismos de excreción que implican síntesis proteica son muy débiles en la infancia, acumulándose el cadmio 20 veces más en niños que en adultos (Mendoza *et al.*, 2006). El cadmio urinario es un biomarcador empleado para estimar la exposición crónica al metal. La concentración de cadmio urinario es proporcional a la concentración de cadmio en riñones hasta la aparición del daño renal. Un signo inicial de lesión renal inducido por cadmio es un aumento en la excreción de proteínas de bajo peso molecular, tales como la alfa-1-microglobulina, proteínas de unión a retinol y la N-acetil- β -D-glucosaminidasa, lo cual puede progresar a insuficiencia renal si la exposición a cadmio se da de manera prolongada. Estos signos han sido descritos en adultos, no obstante, investigaciones recientes indican que también se pueden presentar en niños. El cadmio es uno de los nefrotóxicos más potentes (Alfvén *et al.*, 2002; de Burbure *et al.*, 2006; Mendoza *et al.*, 2006; Tellez-Plaza *et al.*, 2008; Thomas *et al.*, 2008).

El cadmio tiende a acumularse en riñones e hígado, y produce alteraciones en el sistema inmune. El cadmio en orina en no fumadores no expuestos es menor a 1.5 $\mu\text{g/L}$. De acuerdo con estudios en varias poblaciones, se ha visto que una población no expuesta oscila en

niveles de cadmio urinario de 0.5-1.0 $\mu\text{g/L}$ (Hernández *et al.*, 2008; Ramírez, 2006; WHO, 1996).

Yang *et al.* (2007) encontraron que el cadmio es capaz de inducir la muerte celular por necrosis de células de ovario de hámster chino (Células CHO K1) en concentraciones de 4 μM , siendo la alteración del Ca^{2+} intracelular y la generación de especies reactivas de oxígeno los eventos desencadenantes del fenómeno.

3. FLUORUROS Y SU RELACIÓN CON LA ERC

Los fluoruros son compuestos binarios o sales de flúor y otro elemento, los cuales se encuentran distribuidos ampliamente en la naturaleza. El flúor cumple con ciertas funciones bioquímicas, como participar en la formación de tejido óseo y mantenimiento de la integridad ósea, a bajas concentraciones; pero resulta ser un elemento potencialmente tóxico en concentraciones elevadas (ATSDR, 2003; Grijalva *et al.*, 2001).

Valores por encima de 45 $\mu\text{g/L}$ de fluoruros séricos y mayores de 1.6 mg/L en orina se consideran anormales. El flúor y los fluoruros son considerados tóxicos celulares que afectan diversas rutas metabólicas en el organismo, sobre todo aquellas implicadas en el metabolismo de lípidos, carbohidratos, producción de energía, y con las rutas implicadas en la transducción de señales; además tienen la capacidad de formar precipitados con calcio y originar hipocalcemia. La fluorosis en humanos es causada principalmente por el agua de bebida, la quema de carbón y el tipo de dieta. Entre los efectos tóxicos más evidentes de los fluoruros destacan la fluorosis dental y esquelética; sin embargo también es capaz de causar daño a riñones, hígado, glándulas paratiroides y cerebro (Corp. RITA-CHILE, 2007; Czarnowski *et al.*, 2003; He y Chen, 2006; Kiely *et al.*, 1999; Liteplo y Gomes, 2002).

Los riñones son los órganos más sensibles en cuanto a respuestas funcionales e histopatológicas debido a concentraciones excesivas de fluoruros, ya que son los órganos primarios encargados de la excreción y retención de fluoruros, por lo que generalmente se ven involucrados en las intoxicaciones crónicas con éstos compuestos. La enfermedad renal reduce la capacidad de excretar fluoruro por vía urinaria y produce acumulación del anión en el hueso y las articulaciones. Los sujetos sanos excretan el 50% de la ingesta diaria de fluoruro por vía urinaria, la que puede reducirse al 6% en sujetos con insuficiencia renal

crónica. La enfermedad renal incrementa marcadamente la susceptibilidad de un individuo a la toxicidad de los fluoruros (Connett, 2006; Puche y Rigalli, 2007; Shashi *et al.*, 2002).

La presencia de fluoruros en tejidos suaves está asociada con cambios estructurales y alteración en los sistemas enzimáticos de dichos tejidos. Debido a que el riñón acumula más fluoruros que otros tejidos blandos, existe la preocupación de que una exposición excesiva de fluoruros pueda contribuir a la enfermedad renal, además del daño óseo y a otros órganos. Se ha visto en estudios hechos con ratas adultas, que es posible inducir daño renal si el animal consume 1 mg/L de fluoruros en agua por periodos de tiempo prolongados, observándose alteraciones glomerulares y proliferación mesangial (Connett, 2006; Inkielewicz y Krechniak, 2003; Varner *et al.*, 1998).

En un trabajo reciente realizado por Xiong *et al.* (2007) se encontró que concentraciones de 2.0 mg/L en agua potable son suficientes para causar daño a las funciones renales y hepáticas, alterando la actividad de enzimas como la deshidrogenasa láctica (DHL), la gamma glutamil transpeptidasa urinaria (gamma-GT) y la N-acetil-beta-glucosaminidasa urinaria (NAG), los cuales sirven como indicadores precoces de lesión renal, en niños con o sin fluorosis dental. Por otra parte, se ha estudiado la inmunotoxicidad de los fluoruros. Diversos estudios de toxicidad crónica han indicado una supresión de la actividad de las células B y por consecuencia, en la producción de anticuerpos debido a exposición prolongada de fluoruros (Liteplo y Gomes, 2002; Sotomayor, 2001; Xiong *et al.*, 2007).

La peroxidación lipídica es un importante mecanismo implicado en la fluorosis. Investigaciones recientes han mostrado que fluoruros en exceso pueden causar daño al ADN, inducir apoptosis y cambios en el ciclo celular, ya que el fluoruro puede cruzar las membranas celulares y entrar a tejidos blandos, deteriorando su función, lo cual se ha demostrado en animales de experimentación. De la misma manera que Xiong *et al.* (2007), estudios previos de Liu *et al.* (2005) indican que niveles superiores a 2.0 mg/L de fluoruros en agua de bebida representan un riesgo de daño renal en poblaciones infantiles, ya que en niños con altos niveles de fluoruros en orina y en niños con fluorosis dental la actividad de la NAG y de la gamma-GT se incrementan de manera significativa; por lo cual la generación de radicales libres, la peroxidación de lípidos y disminución de la actividad

biológica de enzimas antioxidantes parecen jugar un papel importante en la toxicidad de los fluoruros (He y Chen, 2006; Shivarajashankara *et al.*, 2001; Liu *et al.*, 2005; Díaz *et al.*, 1996; Morales *et al.*, 2000).

4. ANTECEDENTES

De acuerdo con la National Kidney Foundation (NFK), se denomina enfermedad renal crónica a todas las consecuencias que ocurren en el organismo después de que hubo un daño renal que implica afectación estructural con velocidad de filtración glomerular (VFG) menor a $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, por un periodo mayor a tres meses, con base en lo establecido por la guía Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) (Hogg *et al.*, 2003; Mezzano y Aros, 2005). Es importante destacar que este problema es de carácter mundial, ya que en ciertas regiones al parecer se presenta como una verdadera epidemia. Se ha reportado que la incidencia en niños de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) es baja, siendo de 3 a 4 niños por 1,000,000 (Hogg *et al.*, 2000), con una prevalencia de hasta 74.7 por 1,000,000 para menores de 20 años (Ardisino *et al.*, 2003). Sin embargo, en nuestro estado, el municipio de Calvillo presenta un problema grave en cuanto a la prevalencia de esta enfermedad. En el año 2003, en el Hospital de Especialidades Miguel Hidalgo en Aguascalientes, se reportó una prevalencia de 441 niños por 1,000,000 de habitantes menores de 14 años procedentes de Calvillo (Góngora, 2004), cifra de gran preocupación, ya que sobrepasa el valor de prevalencia normal de la enfermedad en niños por 5.9 veces. Datos obtenidos en el 2005 por instituciones de salud como el ISEA, indican que la prevalencia de la ERC en Calvillo es de 900 pacientes por 1,000,000, cifra que está muy alejada de la tasa de prevalencia a nivel nacional (268 pacientes por 1,000,000), además debe considerarse que Calvillo presenta el 44% de los casos en el estado de Aguascalientes (ISEA, 2007).

Un problema principal que presenta el monitoreo de pacientes con ERC es que en México no existe un programa de registro de enfermos renales, por lo que estimaciones de la Fundación Mexicana del Riñón (FMR) indican que hasta el 2007 hay alrededor de 60,000 casos diagnosticados de ERC, habiendo alrededor de 40,000 a 60,000 casos sin diagnosticar, con lo que el panorama se torna preocupante, además de que se ha mostrado

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

un incremento anual de 11% en los últimos años (Notimex, 2007) con una incidencia de 4,000 nuevos casos anuales de ERC en la República Mexicana (Alonso *et al.*, 2005).

Con la información anterior surgió la preocupación de conocer los factores que propician el desarrollo de la ERC en el municipio de Calvillo, por lo que se realizó el presente trabajo de investigación, el cual se desprende del proyecto general denominado Causalidad de la Enfermedad Renal Crónica en la Población Infantil del Estado de Aguascalientes (FOMIX AGS-2005-CO1-15150) y en conjunto con el trabajo titulado Nefrotóxicos Ambientales en Comunidades con alto índice de Enfermedad Renal Crónica en el Estado de Aguascalientes, el cual también se desprende del proyecto global mencionado anteriormente.

El municipio de Calvillo se caracteriza por ser una región agrícola; lo cual implica el empleo de múltiples agroquímicos. Por otra parte, datos proporcionados por el Departamento de Salud Ambiental del ISEA sugieren la contaminación de pozos regionales con metales pesados. Es probable que la alta prevalencia de ERC en niños y adolescentes de este municipio se deba a estos factores de riesgo, lo cual es necesario evaluar para tratar de solucionar o mitigar el problema.

5. JUSTIFICACIÓN

El incremento en la incidencia de enfermedades degenerativas en personas de todas las edades ha sido vinculada a múltiples factores, entre los que se incluyen las características genéticas de cada individuo, el estilo de vida de los mismos, aunado a sus costumbres culturales, los productos cotidianos de los cuales hace uso y la presencia de tóxicos en el ambiente.

La ERC es un problema muy serio en nuestro país, siendo la tercera causa de muerte intrahospitalaria en el IMSS (FMR, 2007). De acuerdo con los datos presentados por el ISEA, Aguascalientes en particular es uno de los estados de la República Mexicana con mayor incidencia de esta enfermedad, presentándose en el municipio de Calvillo con mayor magnitud, donde la población infantil es la más afectada con este problema, lo que ha originado una gran preocupación pública.

Debido a que la ERC es de naturaleza multifactorial, no se descarta la posibilidad de que la causa del alto índice en niños de este municipio se deba a algún tóxico ambiental al cual están expuestos. La propuesta de este trabajo es la búsqueda de evidencia sobre nefrotóxicos ambientales, como factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la ERC en los habitantes del municipio de Calvillo, Ags.

Es muy conocido el papel de los metales pesados como agentes nefrotóxicos. Por otra parte, debido a las actividades antropogénicas como la agricultura y a las características del agua potable en la región en cuanto a antecedentes de contaminación por metales pesados y flúor, es necesaria la investigación de éstos nefrotóxicos en muestras biológicas (sangre y orina) como indicadores de exposición en niños con ERC, así como en niños control, con la finalidad de adjudicar o rechazar a los metales pesados y/o a los fluoruros como posible causa de la ERC en la población infantil del municipio de Calvillo, Aguascalientes.

6. HIPÓTESIS

Existe un elevado nivel de exposición a nefrotóxicos ambientales en las comunidades afectadas por un alto índice de ERC en niños y adolescentes en el municipio de Calvillo, Aguascalientes. Dicho nivel de exposición a nefrotóxicos deriva en daño renal y es el factor principal que determina el elevado índice de Enfermedad Renal Crónica en dichas comunidades.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo general

Determinar indicadores de exposición a nefrotóxicos ambientales en comunidades de Calvillo, Aguascalientes, afectadas con un elevado índice de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en niños y adolescentes.

7.2. Objetivos específicos

7.2.1. A partir de muestras biológicas, determinar el nivel de exposición a los metales pesados nefrotóxicos más abundantes (Pb, Cd y Hg) en las fuentes de suministro de agua y en el ambiente de comunidades afectadas con un alto índice de ERC del municipio de Calvillo, Ags.

7.2.2. A partir de muestras biológicas, determinar el nivel de exposición a fluoruros presentes en fuentes de suministro de agua de comunidades afectadas con un alto índice de ERC del municipio de Calvillo, Ags.

8. METAS.

- Determinar los niveles de plomo en sangre del total de la población en estudio y estudiar la correlación de dichos niveles con el elevado índice de enfermedad renal crónica en la población infantil de Calvillo, Ags.
- Determinar los niveles de mercurio en orina del total de la población en estudio y estudiar la correlación de dichos niveles con el elevado índice de enfermedad renal crónica en la población infantil de Calvillo, Ags.
- Determinar los niveles de cadmio en orina del total de la población en estudio y estudiar la correlación de dichos niveles con el elevado índice de enfermedad renal crónica en la población infantil de Calvillo, Ags.
- Determinar los niveles de fluoruros en orina del total de la población en estudio y estudiar la correlación de dichos niveles con el elevado índice de enfermedad renal crónica en la población infantil de Calvillo, Ags.

9. METODOLOGÍA

9.1. Tamaño de la muestra.

Se trabajó con un total de 244 niños, de los cuales fueron: a) 90 niños y jóvenes con ERC, b) 80 niños y jóvenes control expuestos al posible agente causal (familiares cercanos a niños enfermos), y c) 74 niños y jóvenes control no expuestos (sin antecedentes familiares de ERC).

Criterios de inclusión para niños y adolescentes afectados (casos)

- a) Niños y adolescentes menores de 19 años de edad.
- b) Residencia en el municipio de Calvillo durante toda su vida.
- c) Autorización escrita y firmada por los padres o tutores para que sus hijos participen en el estudio, con previo conocimiento de los objetivos y alcances del proyecto.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- d) Contar con un diagnóstico de ERC emitido por un grupo médico y gracias a parámetros clínicos analizados como VFG, proteinuria, microalbuminuria, creatinuria y examen general de orina.

Criterios de inclusión para niños y adolescentes control expuestos

- a) Niños y adolescentes menores de 19 años de edad (edades comparables a niños y adolescentes afectados con ERC).
- b) Familiares cercanos a niños y adolescentes afectados con ERC.
- c) Residencia en el municipio de Calvillo durante toda su vida.
- d) Autorización escrita y firmada por los padres o tutores para que sus hijos participen en el estudio, con previo conocimiento de los objetivos y alcances del proyecto.
- e) No contar con antecedentes, ni presentar indicios de daño renal o hepático garantizado por pruebas clínicas como VFG, proteinuria, microalbuminuria, creatinuria y examen general de orina e interpretadas por un grupo médico.

Criterios de inclusión para niños y adolescentes control no expuestos

- a) Niños y adolescentes menores de 19 años de edad (edades comparables a niños y adolescentes afectados con ERC).
- b) Residencia en regiones donde no se presentan problemas de exposición a compuestos nefrotóxicos identificados y que no presenta antecedentes familiares de ERC.
- c) Autorización escrita y firmada por los padres o tutores para que sus hijos participen en el estudio, con previo conocimiento de los objetivos y alcances del proyecto.
- f) No contar con antecedentes ni presentar indicios de daño renal o hepático garantizado por pruebas clínicas como VFG, proteinuria, microalbuminuria, creatinuria y examen general de orina e interpretadas por un grupo médico.

9.2. Con la finalidad de establecer los posibles factores de riesgo de la población, se aplicaron cuestionarios de exposición a metales pesados, y para recolección de datos socioeconómicos en los grupos de estudio (EPA, ATSDR).

9.3. Como parte del proyecto general, el Departamento de Salud Ambiental del ISEA, aplicó cuestionarios clínicos a la vez que se tomaron algunos parámetros morfométricos

tales como estatura, peso y la presión arterial al momento de la toma de las muestras a los niños de la población en estudio.

9.4. Recolección de muestras biológicas y almacenamiento. Se llevó a cabo un estudio transversal, con una muestra no probabilística en 90 niños y jóvenes con enfermedad renal crónica del municipio de Calvillo, Aguascalientes; así como en 80 niños control expuestos (familiares sanos de niños con ERC) y 74 niños control no expuestos (niños sin antecedentes familiares de ERC) de la misma región, siendo un total de 244 niños y jóvenes. De todos ellos se obtuvieron muestras de sangre por punción cubital, limpiando perfectamente el área de punción. La muestra se depositó en tubos con EDTA disódico libre de metales y se almacenó a 4°C hasta el momento de su empleo.

Se obtuvieron también muestras de orina de una sola toma (primera orina del día) para la determinación de metales pesados. Las muestras de orina destinadas a la determinación de mercurio se preservaron con dicromato de potasio (K_2CrO_7) al 20%. Por otra parte, las muestras de orina destinadas a la determinación de cadmio se preservaron con ácido nítrico INSTRA concentrado. Todas las muestras de orina se almacenaron en refrigeración a 4°C hasta el momento de su empleo en el análisis de metales. Para la determinación de fluoruros en orina, se procedió a realizar pruebas piloto con orina preservada con dicromato de potasio al 20% y en muestras de orina sin conservador, dando por resultado que no hubo variación en los datos obtenidos, por lo que se tomó una fracción de la muestra de cada niño destinada para mercurio, a fin de hacer la medición de fluoruros en orina, ya que inicialmente no se tenía contemplado determinar fluoruros, y no se recolectó una muestra de orina destinada exclusivamente para ello.

Con los resultados obtenidos en muestras ambientales (Cervantes, 2008) se decidió investigar los indicadores de exposición que a continuación se enuncian.

9.5. Preparación y análisis de Absorción Atómica de Pb en sangre. Para la determinación de plomo en sangre se utilizó la metodología establecida en la NOM-199-SSA1-2000. En cubas de 1 ml se depositó 900 μ L de diluyente HNO_3 -Tritón X-100, al cual se le adicionó 100 μ L de sangre completa perfectamente homogenizada y se mezcló la solución. Las determinaciones se realizaron en un espectrofotómetro de absorción atómica con horno de grafito a 283.3 nm, con un límite de detección de 0.05 μ g/dL. Como controles de calidad se

emplearon muestras fortificadas y no fortificadas al azar, así como duplicados al azar, obteniendo en todas las determinaciones coeficientes de variabilidad (CV) < 15% y porcentajes de recuperación (Rf) superiores al 80%. Todos los procedimientos se llevaron a cabo con material libre de metales, de acuerdo con lo dispuesto por la norma oficial.

9.6. Preparación y análisis Absorción Atómica de Hg en orina. La determinación de mercurio en las muestras de orina de los tres grupos de estudio fue realizada por el método 3030E y 3111B de los Métodos Estandarizados (APHA-AWWA-WEF, 1998), mediante espectrofotometría de absorción atómica con generador de hidruros a 253.7 nm, con un límite de detección de 0.3 µg/L. Como controles de calidad se emplearon muestras duplicadas al azar y fortificadas al azar; obteniendo coeficientes de variabilidad menores al 15% y porcentajes de recuperación entre 80-110 en todas las determinaciones. Todos los procedimientos se llevaron a cabo con material y reactivos libres de metales.

9.7. Preparación y análisis de Absorción Atómica de Cd en orina. La cuantificación de cadmio en las muestras de orina de los tres grupos de estudio se realizó por el método 7131 establecido por la EPA (Keith, 1996), mediante espectrofotometría de absorción atómica en horno de grafito a 228.8 nm, con un límite de detección de 0.05 µg/L. Para estas determinaciones se emplearon igualmente muestras duplicadas y fortificadas al azar, considerando como aceptables coeficientes de variabilidad menores a 15% y porcentajes de recuperación de 80-110% en cada determinación. Todas las determinaciones se realizaron con material y reactivos libres de metales.

9.8. Determinación de fluoruros en orina. Debido a la poca cantidad de orina con la que se contaba, se hicieron diluciones 1:2 con agua desionizada. El método empleado para la determinación fue por electrodo del ión selectivo, Método 8308 de la NIOSH (Tolos, 1994).

9.9. Análisis estadístico. Se hizo una transformación logarítmica de los datos obtenidos y éstos fueron evaluados mediante ANDEVA y contraste de rango múltiple por TUKEY-KRAMER, un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo (Milton, 2004).

10. RESULTADOS

La población de estudio con la que se trabajó fueron 244 niños y jóvenes; de los cuales 90 (36.88%) correspondió a población afectada con ERC, 80 (32.79%) a la población control expuesta (familiares sanos de niños y jóvenes con ERC) y 74 (30.33%) a la población control no expuesta (niños y jóvenes sin antecedentes familiares de ERC). La edad media de la población total fue 11.39 años (DE =3.85 años, rango: de 3 a 19 años). Del total de la población estudiada el 49% correspondió a hombres y el 51% a mujeres. La presión sanguínea promedio en el total de la población fue de 105/68. En el cuadro 1 se muestran las características de la población por grupo.

Cuadro 1. Características de la población estudiada de acuerdo con cada grupo
(DE = Desviación estándar)

	<i>Casos</i>	<i>Controles Expuestos</i>	<i>Controles no Expuestos</i>	<i>Total</i>
<i>N</i>	90	80	74	244
<i>Hombres</i>	47 %	52%	47%	49%
<i>Mujeres</i>	53 %	48%	53%	51%
<i>Edad media (años)</i>	12.05	11.04	10.7	11.39
<i>DE de edad (años)</i>	4.09	3.88	3.44	3.85
<i>Rango de edad (años)</i>	3-19	4-19	4-18	3-19
<i>Presión sanguínea media</i>	104/69	104/66	108/70	105/68

Análisis de Absorción Atómica de Plomo en sangre.

En lo referente a la exposición a plomo, se realizaron 234 determinaciones en sangre, de las cuales se obtuvo una concentración media sanguínea de 5.919 $\mu\text{g/dL}$ (DE =3.227 $\mu\text{g/dL}$, rango: de 1.013 a 18.943 $\mu\text{g/dL}$) en el total de la población estudiada. El cuadro 2 muestra los valores encontrados para cada grupo estudiado.

La totalidad de las muestras de sangre de niños y jóvenes analizadas mostraron concentraciones de plomo sanguíneo significativas, no habiendo alguna que resultara con concentraciones no detectadas del elemento. Aunque solamente una pequeña proporción de los niños y jóvenes resultaron con concentraciones de plomo en sangre por encima del

límite permitido por las instituciones de salud, es decir, mayores a 10 µg/dL (CDC, OMS), el 54% de la población de estudio (126 niños y jóvenes) tuvieron valores superiores a los 5 µg/dL de plomo en sangre los cuales han sido asociados a problemas neuroconductuales en poblaciones infantiles (Miranda *et al.*, 2007).

Cuadro 2. Concentración de plomo sanguíneo encontrada en la población de niños y jóvenes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y en las poblaciones control del municipio de Calvillo, Ags. (DE = Desviación estándar).

	Casos	Controles Expuestos	Controles no expuestos	Total
Concentración media de Plomo en sangre (µg/dL)	5.859	5.410	6.481	5.919
DE (µg/dL)	3.341	3.382	2.871	2.227
Rango (µg/dL)	1.013-18.943	1.322-18.702	1.551-16.03	1.013-18.943
Concentración de plomo < 10 µg/dL (n)	77	64	67	208
Concentración de plomo > 10 µg/dL (n)	12	7	7	26
% de individuos con concentración de plomo ≥ 10 µg/dL	13.4	9.8	9.5	11.11

Las figuras 1 y 4A muestran la concentración sanguínea de plomo encontrada en el grupo de niños y jóvenes con ERC, mostrándose los valores encontrados de manera individual y la distribución logarítmica de estos valores, respectivamente. En ellas se puede apreciar que la mayoría de los valores observados se encuentra dentro del límite recomendado por organismos como el CDC y la OMS; sin embargo, como se observa en el cuadro 1, el 13.4 % de niños y jóvenes de este grupo de estudio excede los 10 µg/dL.

La figura 2 muestra los valores de concentración de plomo en sangre y en la figura 4B se aprecia la distribución logarítmica de estos datos, respectivamente, en los niños y jóvenes del grupo de controles expuestos. Se puede apreciar que los resultados son muy similares a los encontrados en el grupo de casos con ERC. No se observó una diferencia

significativa entre estos dos grupos; no obstante, el 9.8% de niños y jóvenes de este grupo superó los 10 µg/dL.

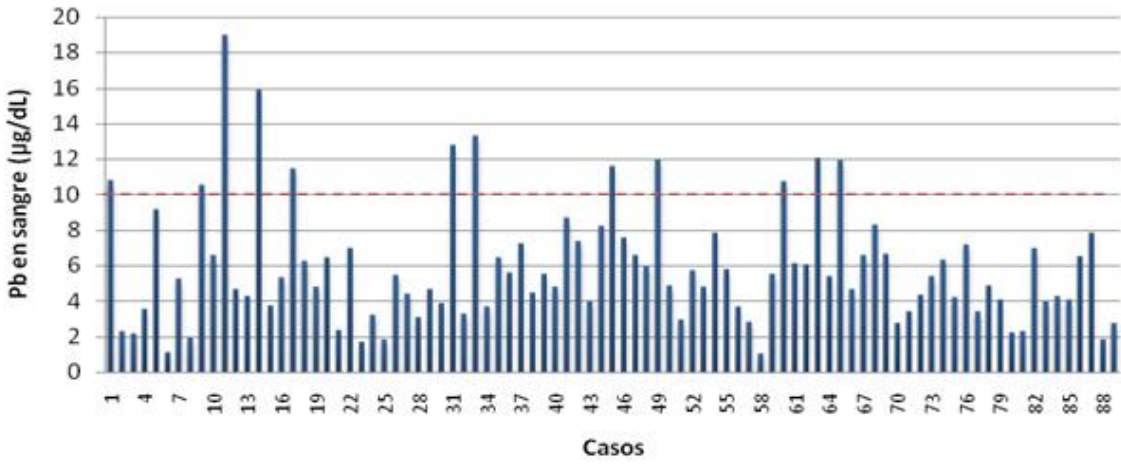


Figura 1. Concentración de plomo sanguíneo encontrada en niños y jóvenes con enfermedad renal crónica (ERC) del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) límite máximo permisible ≤ 10 µg/dL

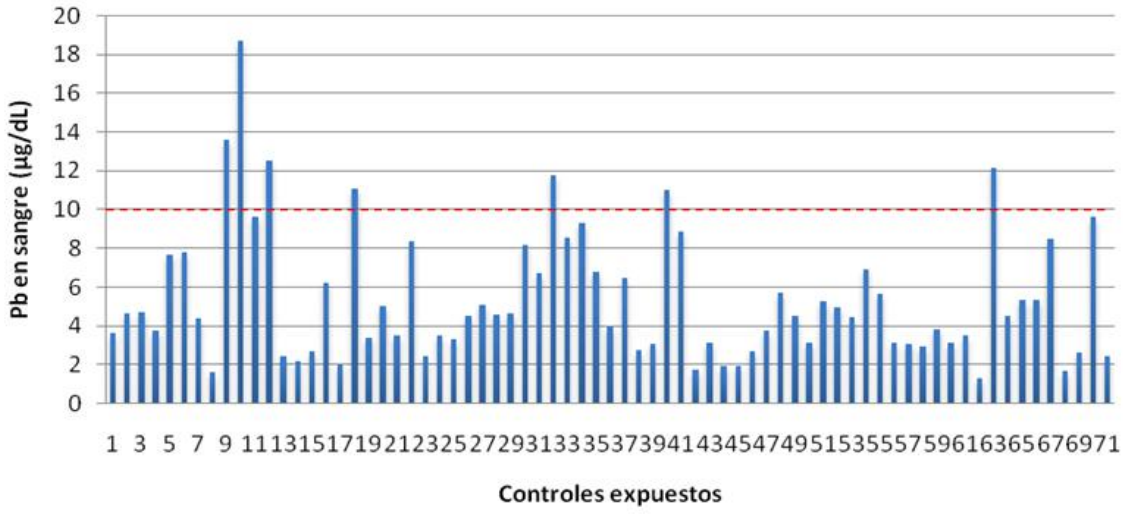


Figura 2. Concentración de plomo sanguíneo encontrada en niños y jóvenes control expuesto del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) límite máximo permisible ≤ 10 µg/dL.

Finalmente, la figura 3 muestra los valores de plomo en sangre obtenidos en el grupo de niños y jóvenes controles no expuestos y la figura 4C la distribución logarítmica de éstos datos, donde el 9.5% de los niños y jóvenes de este grupo supera los 10 µg/dL, resultados similares al grupo de controles expuestos.

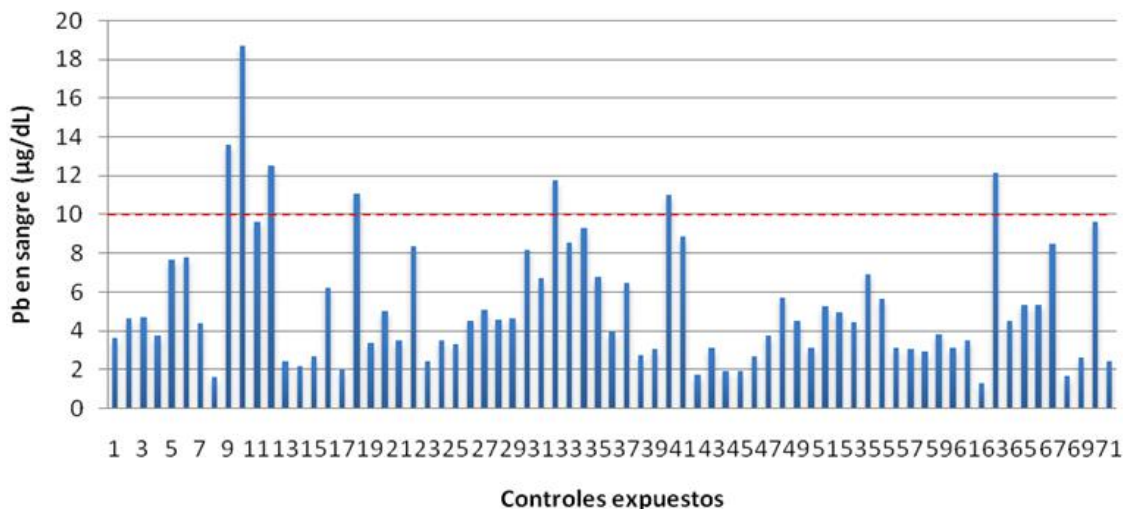


Figura 3. Concentración de plomo sanguíneo encontrada en niños y jóvenes control no expuesto del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) límite máximo permisible ≤ 10 µg/dL.

Debido a una gran dispersión en los resultados obtenidos, se optó por hacer una transformación logarítmica, lo cual normalizó la tendencia de los datos. De acuerdo con los resultados del ANDEVA realizado con $p < 0.05$ se encontró que las concentraciones de plomo sanguíneo en la población afectada por ERC fueron menores que en la población control no expuesta. No obstante con un nivel $p < 0.01$ no se encontró diferencia significativa entre los tres grupos de estudio.

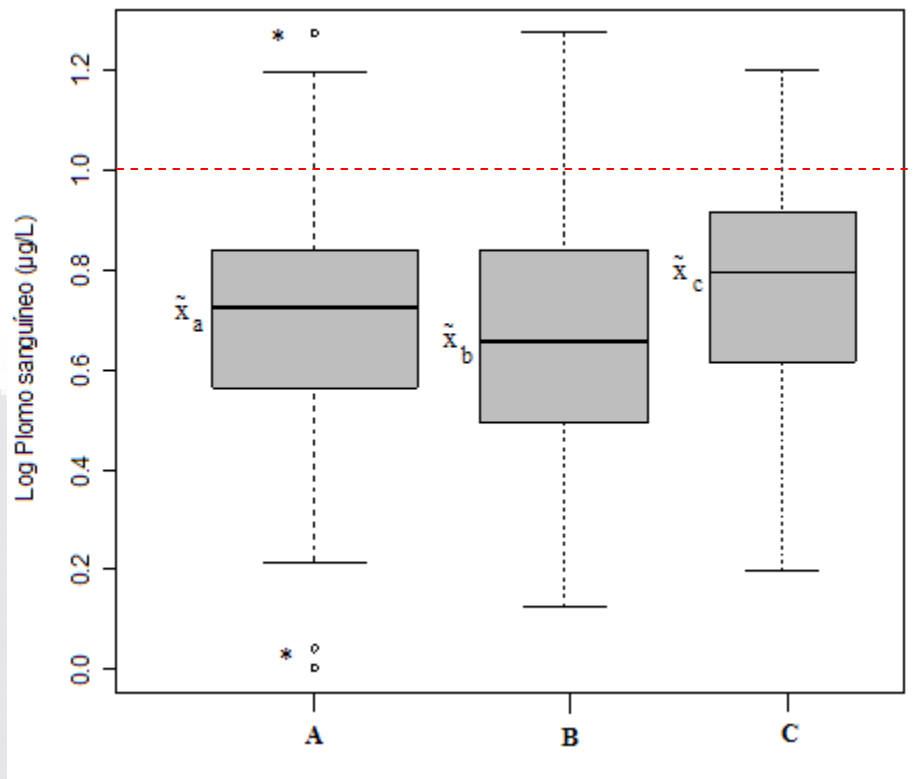


Figura 4. Distribución logarítmica de la concentración de plomo en sangre de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. A) Distribución en el grupo de niños y jóvenes con enfermedad renal crónica (ERC) y su mediana (\tilde{x}_a) de 5.295 µg/dL, 0.723 unidades logarítmicas. B) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control expuestos y su mediana (\tilde{x}_b) de 4.508 µg/dL, 0.654 unidades logarítmicas. C) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control no expuestos y su mediana (\tilde{x}_c) de 6.202 µg/dL, 0.793 unidades logarítmicas (*) Dato atípico. (---) Límite máximo permisible ≤ 10 µg/dL, 1 unidad logarítmica.

Finalmente, en lo referente a plomo y de manera resumida, el cuadro 3 muestra la distribución de las concentraciones de plomo sanguíneo encontradas en los tres grupos de estudio.

Cuadro 3. Resumen de la distribución de los valores de concentración de plomo en sangre encontrados en los tres grupos de estudio. Se puede observar que más del 50% del grupo de casos afectados con ERC y del grupo de controles no expuestos excede los 5 µg/dL, los cuales se asocian a alteraciones neuroconductuales.

^(b) Estadísticamente significativo, p<0.05

Plomo sanguíneo	PERCENTIL				
	0%	25%	50%	75%	100%
CASOS (µg/dL)	1.013	3.660	5.295	6.951	18.943
CONTROL EXPUESTO (µg/dL) ^(b)	1.322	3.089	4.508	6.863	18.702
CONTROL NO EXPUESTO (µg/dL) ^(b)	1.551	4.095	6.202	8.278	16.030

Análisis de Absorción Atómica de Mercurio en orina.

Para determinar el grado de exposición a mercurio en el total de la población estudiada se realizaron 242 determinaciones en orina; de las cuales se obtuvo una concentración media urinaria de 1.405 µg/L, DE =2.039 µg/L, rango: niveles no detectables (ND) a 18.824 µg/L. El cuadro 4 muestra los valores encontrados para cada grupo estudiado.

Cuadro 4. Concentración de mercurio urinario encontrada en la población de niños y jóvenes con enfermedad renal crónica y en las poblaciones control

DE = Desviación estándar

ND = Niveles no detectados por el instrumento de medición

Límite de detección = 0.3 µg/L

	Casos	Controles Expuestos	Controles no expuestos	Total
Concentración media de mercurio en orina(µg/L)	1.512	1.440	1.221	1.405
DE (µg/L)	2.406	1.642	1.950	2.039
Rango (µg/L)	ND-18.824	ND-6.444	ND-15.000	ND-18.824
n	89	80	74	242

La Figura 5 muestra la concentración de mercurio urinario encontrada en el grupo de niños y jóvenes con ERC de manera individual. Puede observarse que todos ellos resultaron

con bajas concentraciones de mercurio, a excepción de un niño, el cual tuvo una concentración de mercurio urinaria de 18.82 µg/L, como ya se ha mencionado anteriormente, el máximo recomendado por la OMS es 20 µg/L. En la figura 8A se muestra la distribución logarítmica de los datos encontrados para este grupo de estudio. La distribución de la concentración de mercurio urinario para este grupo se resume en el cuadro 5.

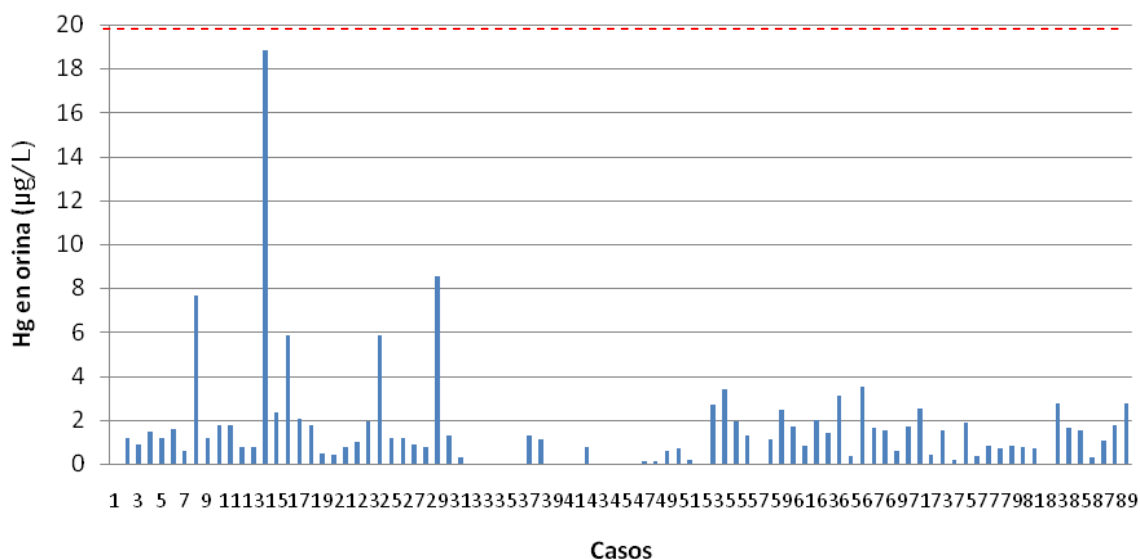
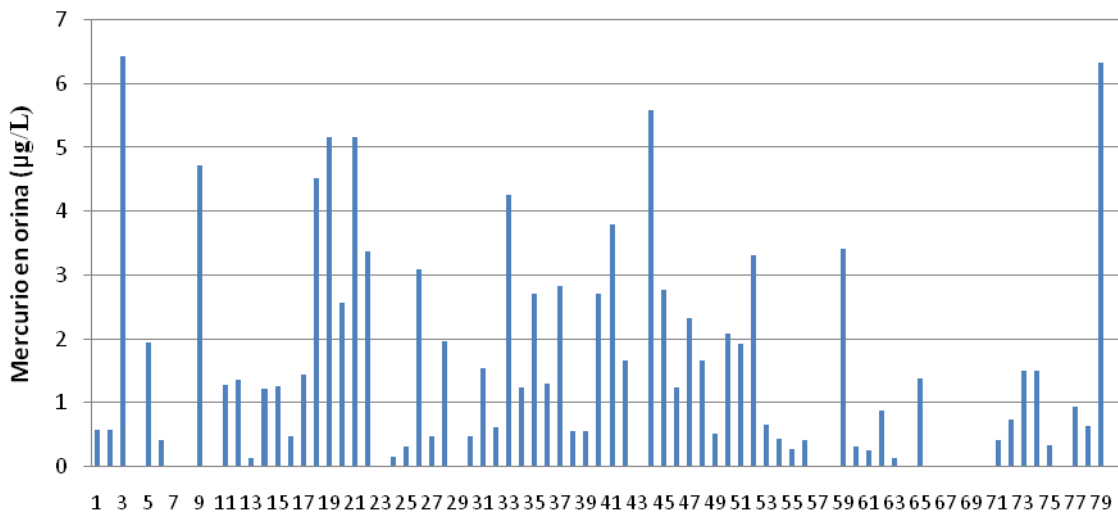


Figura 5. Concentración de mercurio urinario encontrada en niños y jóvenes con enfermedad renal crónica (ERC) del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) Límite máximo permisible ≤ 20 µg/L.

La figura 6 muestra los valores de mercurio urinario encontrados en el grupo de niños y jóvenes control expuesto de manera individual. Todos los valores se encuentran por debajo de los límites máximos permisibles por los organismos de salud, teniendo como máximo valor encontrado de 6.44 µg/L. Se indica la distribución de éstos valores en el cuadro 5 y la figura 8B muestra su distribución logarítmica.

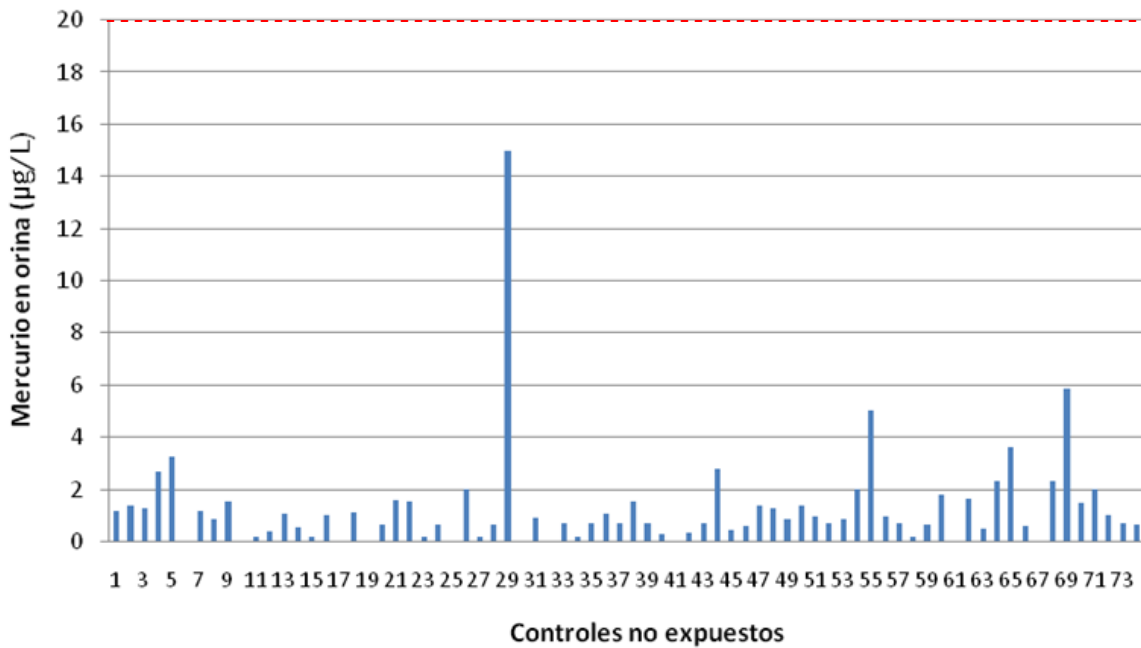


Controles expuestos

Figura 6. Concentración de mercurio urinario encontrada en niños y jóvenes control expuesto del municipio de Calvillo, Ags.
Límite máximo permisible $\leq 20 \mu\text{g/L}$.

Finalmente, la figura 7 muestra los niveles de mercurio urinario encontrados en niños y jóvenes control no expuesto. Al igual que en el grupo de casos y controles expuestos, se observaron bajos niveles de mercurio urinario, a excepción de una niña, la cual mostró una concentración urinaria de $15.00 \mu\text{g/L}$. El resto de los niños y jóvenes del grupo tuvieron valores menores a $6 \mu\text{g/L}$. El cuadro 5 indica la distribución de estos datos, y la figura 8C muestra la distribución logarítmica de estos datos.

Los valores de mercurio urinario encontrados en la mayor parte de la población de estudio (99%) mostraron niveles por debajo de los $10 \mu\text{g/L}$, lo cual indica que la población ha estado expuesta a bajos niveles de mercurio. Dichos valores son demasiado bajos para generar algún problema de salud en la población.



Controles no expuestos
 Figura 7. Concentración de mercurio urinario encontrada en niños y jóvenes control no expuesto del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) Límite máximo permisible $\leq 20 \mu\text{g/L}$.

Para poder realizar el análisis estadístico, se procedió a hacer una transformación logarítmica de los resultados y sumar una unidad para corregir los valores obtenidos como no detectados (Norman *et al.*, 1996). En el ANDEVA realizado se encontró que la población de niños y jóvenes con Enfermedad Renal Crónica presenta mayores niveles de mercurio ($p < 0.01$) con respecto a la población expuesta (familiares cercanos a niños y jóvenes con ERC) así como con la no expuesta (niños y jóvenes sin antecedentes familiares de ERC). No obstante se debe tener en cuenta que aunque exista esta diferencia, los niveles de mercurio son tan bajos que no tienen alguna relevancia toxicológica.

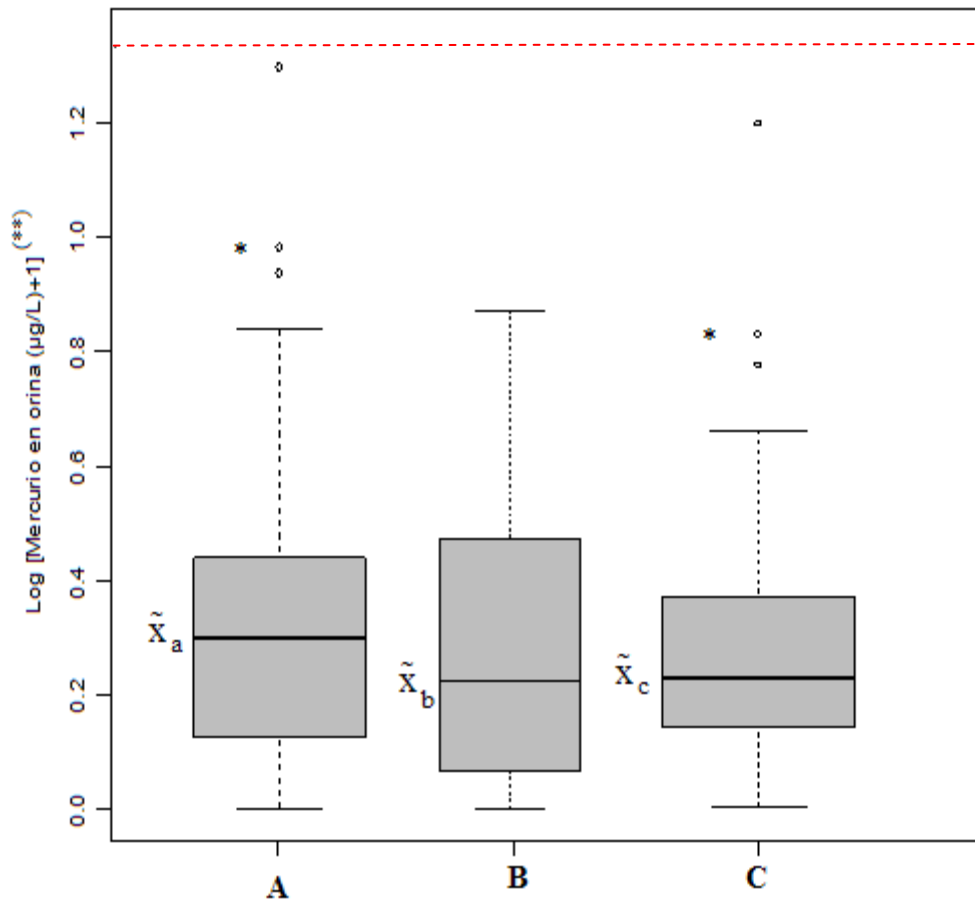


Figura 8. Distribución logarítmica de la concentración de mercurio en orina de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. A) Distribución en el grupo de niños y jóvenes con enfermedad renal crónica (ERC) y su mediana (\tilde{x}_a) de 0.945 µg/L, 0.289 unidades logarítmicas. B) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control expuestos y su mediana (\tilde{x}_b) de 0.667 µg/L, 0.222 unidades logarítmicas. C) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control no expuestos y su mediana (\tilde{x}_c) de 0.761 µg/L, 0.246 unidades logarítmicas. (*) Datos atípicos. (---) Límite máximo permisible ≤ 20 µg/L, 1.322 unidades logarítmicas (**). Norman *et al.* (1996).

Cuadro 5. Resumen de la distribución de los valores de concentración de mercurio en orina encontrados en los tres grupos de estudio. Se aprecia que el total de la población de estudio tuvo valores por debajo de los límites máximos permisibles que son 20 µg/L. Asimismo se puede observar que el 50% de la población total no supera 1 µg/L.

ND= No detectado por el instrumento de medición (límite de detección = 0.3 µg/L). (^a) Estadísticamente significativo, p<0.01

<i>Mercurio urinario</i>	<i>PERCENTIL</i>				
	0%	25%	50%	75%	100%
<i>CASOS (µg/L) (^a)</i>	ND	0.333	0.985	1.736	18.823
<i>CONTROL EXPUESTO (µg/L)</i>	ND	0.161	0.667	1.964	6.444
<i>CONTROL NO EXPUESTO (µg/L)</i>	ND	0.359	0.761	1.370	15.000

Análisis de Absorción Atómica de Cadmio en orina.

En la determinación del grado de exposición a cadmio por parte de la población en estudio, se realizaron 235 determinaciones en orina. La concentración media urinaria de cadmio fue 0.212 µg/L (DE = 0.542 µg/L, rango: ND – 4.281 µg/L) para el total de la población estudiada. En el cuadro 6 se muestran las concentraciones medias encontradas en cada grupo de estudio.

Cuadro 6. Concentración de cadmio urinario encontrada en la población de niños y jóvenes con enfermedad renal crónica y en las poblaciones control

DE = Desviación estándar

ND = Niveles no detectados por el instrumento de medición

Límite de detección = 0.05 µg/L

	<i>Casos</i>	<i>Controles expuestos</i>	<i>Controles no expuestos</i>	<i>Total</i>
Concentración media de cadmio en orina(µg/L)	0.103	0.175	0.375	0.212
DE (µg/L)	0.142	0.402	0.846	0.542
Rango (µg/L)	ND-0.786	ND-3.29	ND-4.281	ND-4.281
n	84	78	73	235
Nivel de cadmio urinario > 1 µg/L (n)	0	2	8	10

En la figura 9 se observa la concentración de cadmio urinario encontrada en los niños y jóvenes con ERC. En todos los casos estuvieron debajo de los límites máximos permitidos por la OMS (1.0 µg/L). La figura 12A se muestra la distribución logarítmica de los datos obtenidos, notándose que todos los valores encontrados fueron de poca relevancia toxicológica.

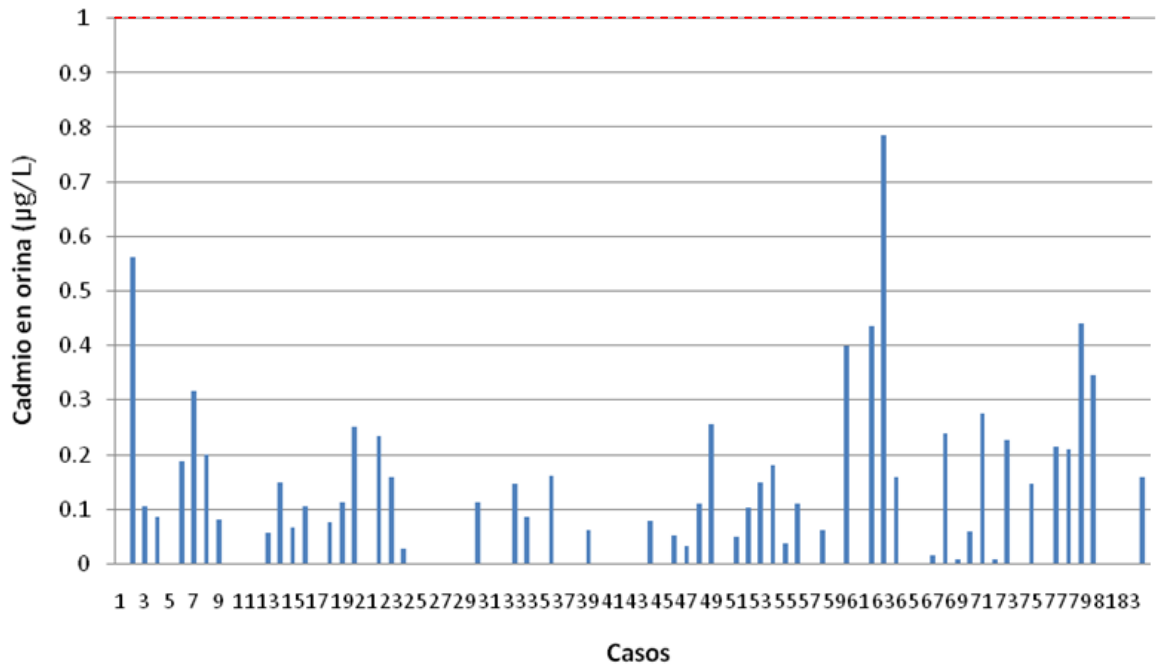


Figura 9. Concentración de cadmio urinario encontrada en niños y jóvenes con enfermedad renal crónica (ERC) del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) Límite máximo permisible ≤ 1.0 µg/L

En la figura 10 se presentan de igual manera las concentraciones de cadmio urinario encontradas en el grupo de niños y jóvenes control expuesto de manera individual. Cabe mencionar que en este grupo únicamente dos individuos resultaron con niveles de cadmio urinario superior a 1 µg/L (1.055 y 3.29 µg/L). En la figura 12B se muestra la distribución logarítmica de los niveles de cadmio urinario encontrados en el grupo de estudio de controles expuestos.

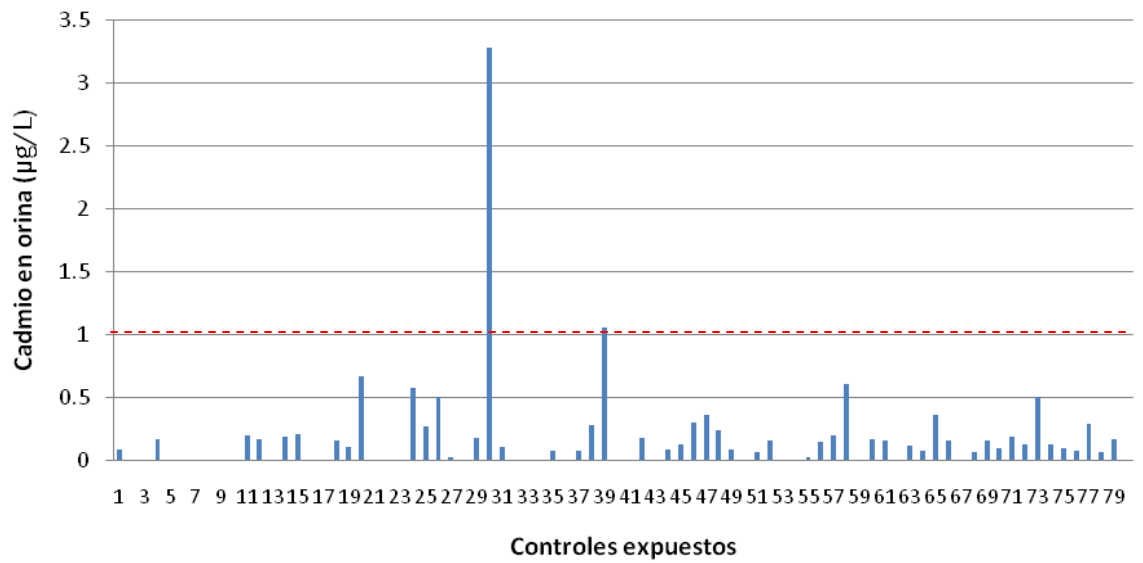


Figura 10. Concentración de cadmio urinario encontrada en niños y jóvenes control expuesto del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) Límite máximo permisible $\leq 1.0 \mu\text{g/L}$.

Finalmente, en lo que respecta a cadmio, en la figura 11 se presentan los valores de la concentración de cadmio urinario encontradas en el grupo de estudio de controles no expuestos y la figura 12C muestra su distribución logarítmica; para este grupo se observaron ocho individuos que sobrepasaron los niveles máximos permitidos por la OMS de $1 \mu\text{g/L}$ de cadmio en orina.

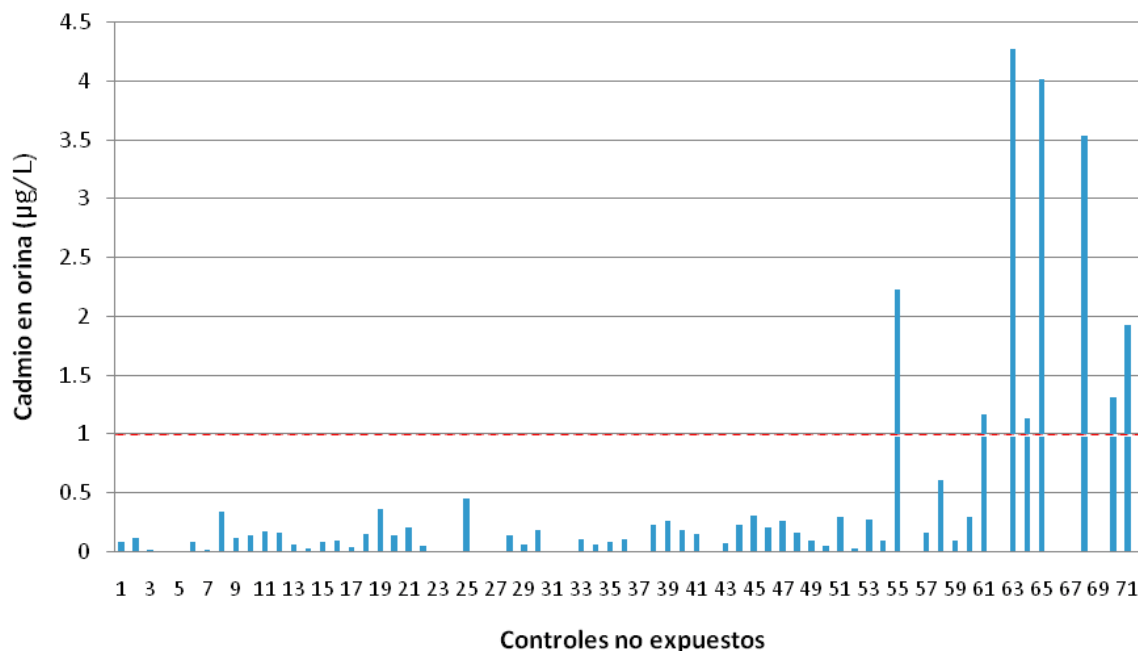


Figura 11. Concentración de cadmio urinario encontrada en niños y jóvenes control no expuesto del municipio de Calvillo, Ags.
 (----) Límite máximo permisible $\leq 1.0 \mu\text{g/L}$

A fin de poder realizar el análisis estadístico, se procedió a hacer una transformación logarítmica de los resultados y sumar una unidad para corregir los valores obtenidos como no detectados (Norman *et al.*, 1996). De acuerdo con el ANDEVA se encontró que el grupo de controles no expuestos tiene mayores niveles de cadmio urinario en comparación con los otros dos grupos de estudio ($p < 0.01$). Sin embargo este resultado se debe al hecho de que ocho miembros del grupo de controles no expuestos resultaron con niveles de cadmio urinario relativamente altos en comparación con los demás miembros del grupo, lo que genera una mayor dispersión en los valores encontrados. En el cuadro 7 se muestra de manera resumida la distribución de los valores de cadmio urinario encontrados en cada grupo de estudio a manera de percentiles, observándose que la mayoría de los datos tiende a concentraciones muy bajas o de poca relevancia; de hecho, el 31% de la población total mostró niveles no detectables de cadmio en orina.

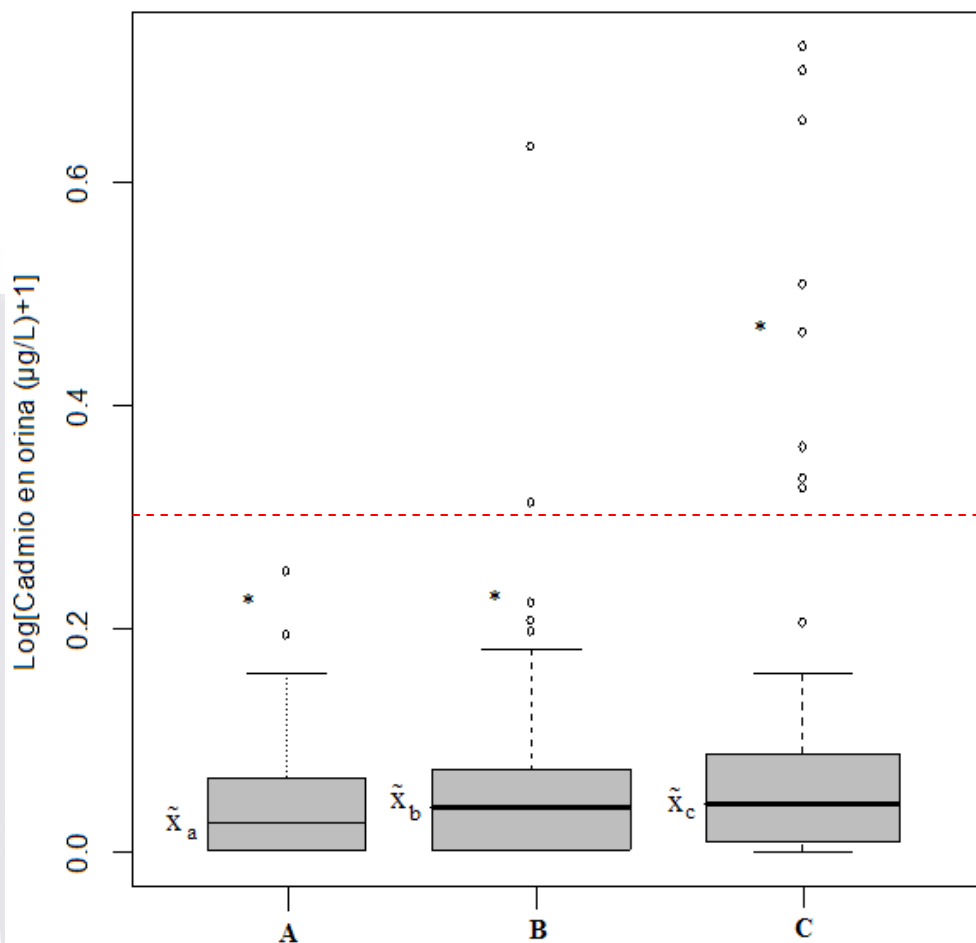


Figura 12. Distribución logarítmica de la concentración de cadmio en orina de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. A) Distribución en el grupo de niños y jóvenes con enfermedad renal crónica (ERC) y su mediana (\tilde{x}_a) de 0.059 µg/L, 0.025 unidades logarítmicas. B) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control expuestos y su mediana (\tilde{x}_b) de 0.090 µg/L, 0.037 unidades logarítmicas. C) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control no expuestos y su mediana (\tilde{x}_c) de 0.104 µg/L, 0.043 unidades logarítmicas. (*) Datos atípicos. (---) Límite máximo permisible ≤ 1 µg/L, 0.301 unidades logarítmicas.

Cuadro 7. Resumen de la distribución de los valores de concentración de cadmio en orina encontrados en los tres grupos de estudio. Se puede observar que más de 75% del total de la población de estudio tiene valores por debajo de los límites máximos permisibles por la OMS (1 µg/L)

ND= No detectado por el instrumento de medición (límite de detección = 0.05 µg/L). (^a) Estadísticamente significativo, p<0.01

<i>Cadmio urinario</i>	<i>PERCENTIL</i>				
	0%	25%	50%	75%	100%
<i>CASOS (µg/L)</i>	ND	ND	0.059	0.158	0.786
<i>CONTROL EXPUESTO (µg/L)</i>	ND	ND	0.090	0.181	3.290
<i>CONTROL NO EXPUESTO (µg/L) (^a)</i>	ND	0.025	0.104	0.223	4.281

Determinación de Fluoruros en orina.

Se realizó un total de 236 determinaciones de fluoruros en orina, de las cuales 88 correspondieron a la población de casos con ERC y 151 para la población de controles, 77 determinaciones para el grupo control expuesto (familiares de niños y jóvenes con ERC) y 74 determinaciones para el grupo control no expuesto (niños sin antecedentes familiares de ERC). La concentración media de fluoruros en orina para la población total fue de 1.629 mg/L (DE =1.654 mg/L, rango: de 0.039 a 11.816 mg/L). El cuadro 8 muestra las concentraciones medias de cada grupo, así como el número de niños y jóvenes que sobrepasaron los valores límite establecidos por el CDC (<1.6 mg/L).

Cuadro 8. Concentración de fluoruros en orina encontrada en la población de niños y jóvenes con enfermedad renal crónica y en las poblaciones control
DE = Desviación estándar

	<i>Casos</i>	<i>Controles expuestos</i>	<i>Controles no expuestos</i>	<i>Total</i>
<i>N</i>	88	77	74	236
<i>Concentración media de Fluoruros en orina (mg/L)</i>	1.312	2.242	1.366	1.629
<i>DE (mg/L)</i>	1.628	2.015	0.970	1.654
<i>Rango (mg/L)</i>	0.039-9.446	0.1549-11.816	0.848-4.972	0.039-11.816
<i>Nivel de fluoruros > 1.6 (mg/L) (n)</i>	20	43	22	85

De manera resumida, el cuadro 9 muestra el porcentaje de la población en cada grupo de estudio que rebasó los límites permisibles de fluoruros en orina. Este cuadro muestra que el grupo de niños y jóvenes control expuesto presentó el mayor porcentaje de individuos con niveles de fluoruros elevados en relación con los otros grupos estudiados.

Cuadro 9. Porcentaje de niños y jóvenes por grupo que sobrepasan los límites máximos permitidos de fluoruros en orina (>1.6 mg/L). Asimismo se observa el porcentaje de individuos que sobrepasan los límites máximos permitidos en el total de la población de estudio

<i>Grupo de estudio</i>	<i>Tamaño de muestra</i>	<i>Porcentaje de individuos con fluoruros en orina > 1.6 mg/L (%)</i>
Casos	88	22.7
Control Expuesto	77	55.8
Control No Expuesto	74	29.7
Total	236	36.01

En la figura 13, se muestra la concentración de fluoruros en orina encontradas en el grupo de niños y jóvenes con ERC de manera individual. Se puede apreciar que una proporción considerable de este grupo (22.7%) tuvo concentraciones de fluoruros en orina mayores a 1.6 mg/L, que es el máximo recomendado por el CDC.

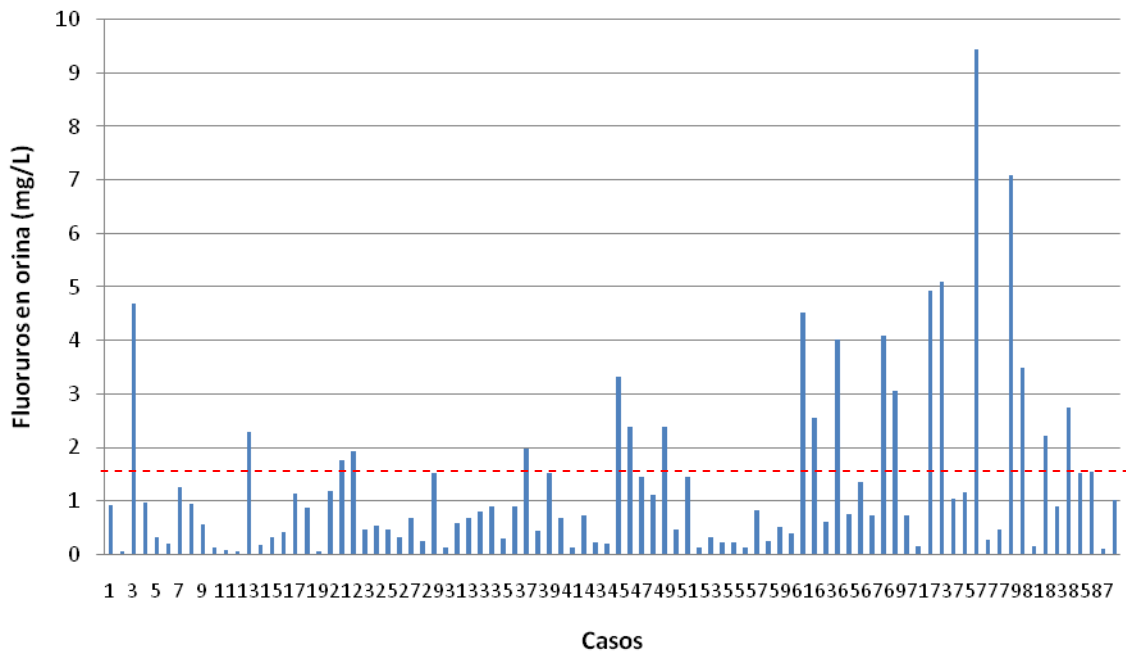


Figura 13. Concentración de fluoruros en orina encontrada en niños y jóvenes con enfermedad renal crónica del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) Límite máximo permisible ≤ 1.6 mg/L

En la figura 16A se muestra la distribución de la concentración de fluoruros en orina del grupo de niños y jóvenes con ERC, a las cuales se hizo una transformación logarítmica de los datos para normalizar la tendencia (Norman *et al.*, 1996). Se observa que la mayoría de los valores encontrados (percentil 75) tienden a ser menores a 1.6 mg/L. la concentración máxima encontrada para este grupo fue de 9.446 mg/L. la distribución de la concentración de fluoruros en orina se resume en el cuadro 10.

En las figuras 14 y 15, se muestran las concentraciones de fluoruros en orina en los grupos de niños control expuestos y control no expuestos, respectivamente. Al observar la gráfica del grupo control expuesto, se puede constatar un comportamiento totalmente diferente, ya que la mayoría de los niños y jóvenes de este grupo (55.8%) resultó con

niveles de fluoruros superiores a 1.6 mg/L; lo cual es de gran interés toxicológico, considerando los efectos que los fluoruros tienen sobre el organismo, y más aún, tratándose de niños y jóvenes en desarrollo. Por otra parte, se puede apreciar que en el grupo de niños y jóvenes control no expuestos; es decir, niños y jóvenes sin antecedentes familiares de ERC, las concentraciones de fluoruros en orina son relativamente similares a las encontradas en el grupo de niños y jóvenes con ERC, de hecho, estadísticamente son iguales; no obstante en el grupo de niños y jóvenes con ERC la concentración máxima encontrada fue de 9.446 mg/L, mientras que en el grupo de niños y jóvenes control no expuestos, la concentración máxima encontrada fue de 4.972 mg/L.

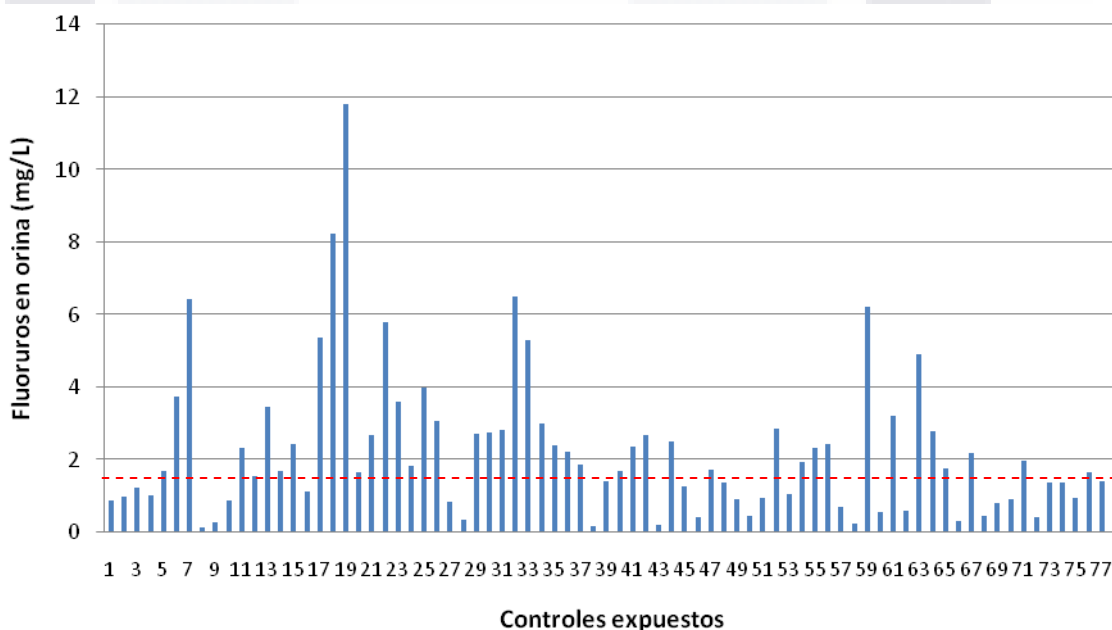
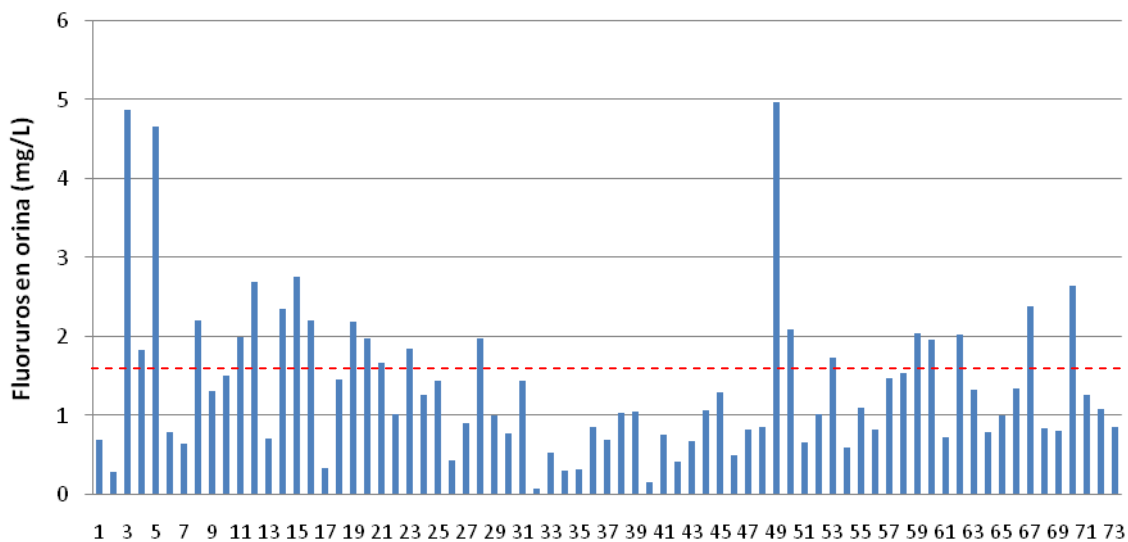


Figura 14. Concentración de fluoruros en orina encontrada en niños y jóvenes control expuesto del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) Límite máximo permisible ≤ 1.6 mg/L



Controles no expuestos

Figura 15. Concentración de fluoruros en orina encontrada en niños y jóvenes control no expuestos del municipio de Calvillo, Ags.
 (---) Límite máximo permisible ≤ 1.6 mg/L

En la distribución logarítmica de los valores de la concentración de fluoruros en orina para el grupo control expuesto, es decir, en niños y jóvenes sanos con antecedentes familiares de ERC (figura 16B), se puede apreciar que más del 50% de los miembros de este grupo sobrepasan los límites máximos permisibles por el CDC (1.6 mg/L). Con esto se tiene que los niños y jóvenes de este grupo de estudio están expuestos a niveles indeseablemente altos de fluoruros. Se puede observar la distribución de las concentraciones de fluoruros en orina para este grupo se presentan en el cuadro 10, donde se evidencian las altas concentraciones de fluoruros encontradas.

La figura 16C muestra la distribución logarítmica de los valores de concentración de fluoruros en orina encontrados en el grupo control no expuesto o bien, niños y jóvenes sanos, sin antecedentes familiares de ERC. Se observa que el percentil 75 de las muestras de orina analizadas de este grupo tiene concentraciones de fluoruros menores o iguales a 1.854 mg/L (datos presentados en logaritmo), como se muestra en el cuadro 10. Alrededor del 30% de los niños y jóvenes de este grupo superan los límites máximos permisibles por el CDC (1.6 mg/L), y aunque es un porcentaje considerable, los valores encontrados son

significativamente menores a los valores de concentración de fluoruros encontrados en el grupo control expuesto, para el cual se tuvo un valor máximo de 11.816 mg/L de fluoruros en orina, mientras que para el grupo control no expuesto o sin antecedentes familiares de ERC, se tuvo una concentración máxima de 4.972 mg/L de fluoruros e orina.

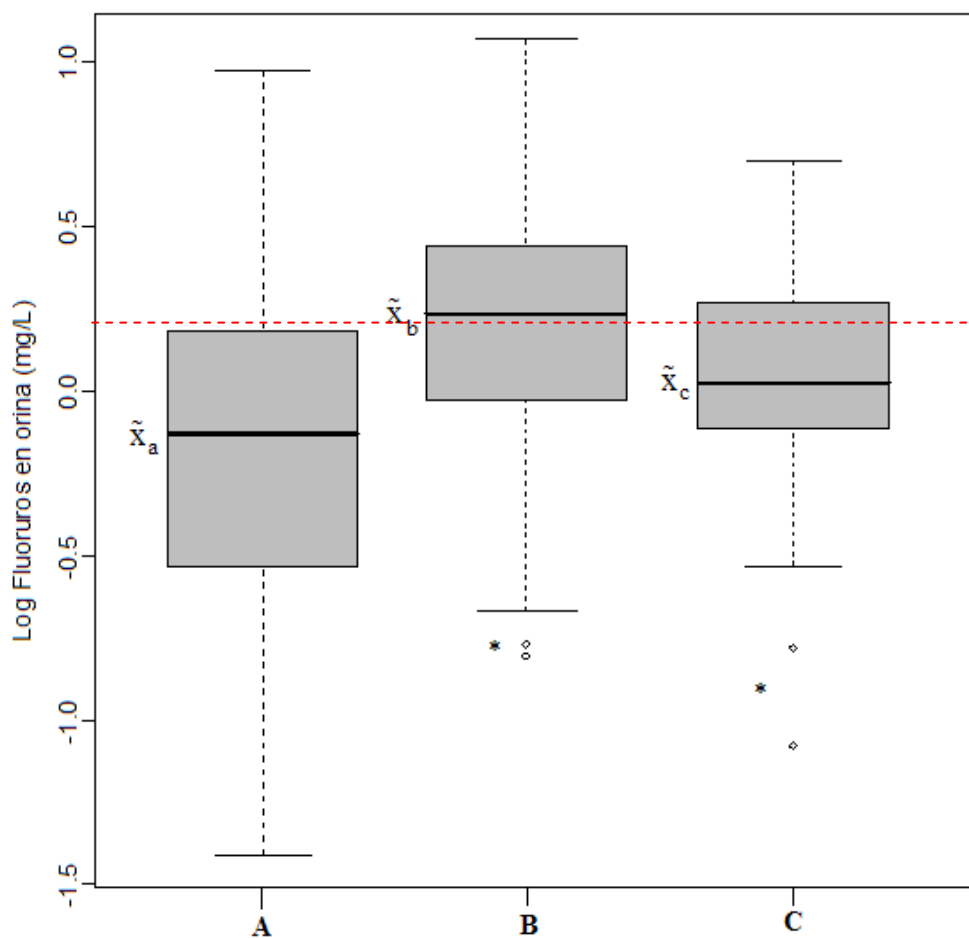


Figura 16. Distribución logarítmica de la concentración de fluoruros en orina de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. A) Distribución en el grupo de niños y jóvenes con enfermedad renal crónica (ERC) y su mediana (\tilde{x}_a) de 0.753 mg/L, -0.123 unidades logarítmicas. B) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control expuestos y su mediana (\tilde{x}_b) de 1.713 mg/L, 0.234 unidades logarítmicas. C) Distribución en el grupo de niños y jóvenes control no expuestos y su mediana (\tilde{x}_c) de 1.063 mg/L, 0.265 unidades logarítmicas. (*) Datos atípicos. (---) Límite máximo permisible ≤ 1.6 mg/L, 0.204 unidades logarítmicas.

Cabe resaltar que los niños y jóvenes que excretan concentraciones altas de fluoruros tienen un alto riesgo de sufrir los efectos tóxicos de estos, incluyendo daño renal.

De acuerdo con los resultados obtenidos en relación con la exposición a fluoruros, se hizo una transformación logarítmica a los datos (Norman *et al*, 1996) y se realizó un ANDEVA. Se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en la concentración urinaria de fluoruros por parte del grupo control expuesto, con respecto al grupo de casos con ERC y al grupo control no expuesto; lo cual podría implicar una asociación entre una mayor exposición a fluoruros y el desarrollo de enfermedad renal. La ERC disminuye la excreción urinaria de fluoruros, razón por la cual la notable diferencia entre la concentración de fluoruros en la orina entre los grupos control expuesto y no expuesto adquiere una especial importancia, evidenciando una exposición a fluoruros significativamente mayor en las poblaciones afectadas con un alto índice de ERC.

Cuadro 10. Resumen de la distribución de los valores de concentración de fluoruros en orina encontrados en los tres grupos de estudio. Se observa que el grupo de estudio con mayores concentraciones de fluoruros es el de controles expuestos.

Límite máximo permisible ≤ 1.6 mg/L (CDC)

^(a) Estadísticamente significativo, $p < 0.01$

<i>Grupo de estudio</i>	<i>PERCENTIL</i>				
	0%	25%	50%	75%	100%
<i>CASOS (mg/L)</i>	0.039	0.292	0.753	1.515	9.446
<i>CONTROL EXPUESTO(mg/L)^(a)</i>	0.153	0.925	1.713	2.752	11.816
<i>CONTROL NO EXPUESTO (mg/L)</i>	0.085	0.772	1.063	1.854	4.972

11. DISCUSIÓN

Se ha definido la insuficiencia renal crónica como la pérdida progresiva de la función renal de manera permanente, de etiología diversa y estrechamente relacionada con las características epidemiológicas, socioeconómicas y genéticas de cada región. Entre las múltiples causas de la enfermedad renal se encuentra la exposición a xenobióticos,

existiendo una gran diversidad de sustancias capaces de generar daño renal, debido a su alta toxicidad (Bigazzi, 1999; Minsal, 2005).

De acuerdo a la Fundación Mexicana del Riñón (FMR), en un comunicado enviado el 13 de Marzo de 2007, estima que en México hay unos 100 mil enfermos de ERC y que sólo unos 37 mil son atendidos de manera adecuada; además reporta que la tasa de crecimiento para la ERC ha sido del 11% anual en los últimos 10 años (FMR, 2007).

En el presente estudio se investigó la presencia de indicadores de exposición a metales pesados y a fluoruros por parte de la población infantil del municipio de Calvillo, Aguascalientes, la cual presenta un serio problema debido a la alta prevalencia de enfermedad renal crónica en este sector de la población (441 niños por 1,000,000). Uno de los metales estudiados fue plomo en sangre.

De acuerdo con los resultados que se obtuvieron en nuestro estudio, no obstante que la concentración media de plomo en sangre fue baja (5.919 $\mu\text{g/dL}$) y sólo 26 niños y jóvenes (el 11% de la población estudiada) mostró niveles por encima de los 10 $\mu\text{g/dL}$, la población infantil de nuestro estudio está bajo fuentes de exposición a plomo que no son deseables ni aceptables, ya que existen evidencias sólidas que relacionan efectos nocivos en el sistema nervioso con niveles de plomo por debajo de los máximos permitidos por la OMS en la población infantil. En los resultados obtenidos por Azcona *et al.* (2000) en niños del estado de Oaxaca, se muestra una media geométrica de 11.5 $\mu\text{g/dL}$ de plomo en sangre completa, la cual resultó estar directamente relacionada con alteraciones en las habilidades visomotoras de dicha población infantil. Otro estudio realizado en la población infantil de Cincinnati (E.U.A.) por Canfield *et al.* (2003) muestra una media de 6.0 $\mu\text{g/dL}$ de plomo sanguíneo, los cuales estuvieron inversamente asociados con el coeficiente intelectual, aún en niveles menores de 10 $\mu\text{g/dL}$, lo cual sugiere la posibilidad de que no exista un umbral de exposición para los efectos adversos que el plomo genera sobre el sistema nervioso, cardiovascular y renal. Miranda *et al.* (2007) han relacionado problemas de comportamiento y aprendizaje a concentraciones de 5 $\mu\text{g/dL}$ de plomo sanguíneo, y la mayoría de los niños y jóvenes de nuestro estudio presentó valores de plomo sanguíneo por encima de 5 $\mu\text{g/dL}$ (el 54% de la población total). De acuerdo con los hallazgos estadísticos de las concentraciones de plomo sanguíneo en la población de estudio, se encontró que el

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

grupo de niños y jóvenes sanos, sin antecedentes familiares de ERC, mostró una mayor exposición a plomo con respecto al grupo de niños y jóvenes sanos con antecedentes familiares de ERC. No obstante, teniendo en cuenta que este último grupo tiene las mismas características de exposición que el grupo de niños y jóvenes con ERC, los cuales no variaron significativamente ($p>0.05$) en los niveles de exposición a plomo con respecto al grupo de niños y jóvenes sin antecedentes familiares de ERC, esta diferencia no es relevante, implicando que la exposición a plomo en el total de la población de estudio es similar. De acuerdo con estos resultados, la exposición a plomo no sería un factor determinante en la aparición de enfermedad renal. No obstante, aquellos niños con niveles mayores a 10 $\mu\text{g/dL}$ requieren atención por parte de autoridades sanitarias, a fin de vigilar que dicho indicador de exposición no se incremente y derive en efectos adversos a la salud.

Los niveles de plomo sanguíneo encontrados no son suficientes para causar algún tipo de nefropatía a corto plazo y para lo cual se han reportado niveles de al menos 60 $\mu\text{g/dL}$ (Loghman-Adham, 1997), exposiciones a bajas dosis de manera crónica puedan alterar la función renal, sobre todo porque no es posible definir con claridad un umbral en el cual se presente daño renal y otros efectos adversos del plomo en la población infantil. Se ha visto que concentraciones bajas de plomo afectan indirectamente al riñón, debido a que existen varios estudios que relacionan exposición a concentraciones bajas de plomo con aumento de la presión sanguínea, y por consecuencia a una lesión renal, aunque dichos resultados aún no son concluyentes (Roncal *et al.*, 2007). Entre otros hallazgos, investigaciones realizadas por Odigie *et al.* (2004) relacionan la exposición crónica a bajos niveles de plomo en ratas con una retención de electrolitos (Na^+ , K^+ y Cl^-) y un incremento de la presión sanguínea, lo cual conduce a una retención de líquidos y alteraciones en la función renal, que a largo plazo puede desencadenar una lesión renal irreversible. En los niños de los tres grupos estudiados no se observó alteración alguna en la presión arterial, por lo que no se encontró evidencia de que un factor contribuyente a la enfermedad renal crónica de los niños y jóvenes del municipio de Calvillo esté dado por problemas de hipertensión relacionados con exposición a plomo. No obstante, cabe aclarar que las determinaciones de presión sanguínea fueron de carácter transversal; es decir, se hizo una sola medición al

momento de la toma de muestra (ATSDR-CSEM, 2008; Canfield *et al.*, 2003; Nwankwo y Ummate, 2006).

No es posible saber con exactitud si la exposición a bajos niveles de plomo por parte de la población infantil es capaz de producir daño renal. Si bien se sabe que la exposición crónica a niveles elevados de plomo genera un alto índice de nefropatías crónicas tanto en animales como en humanos; se ha visto recientemente que niveles considerados seguros (10 µg/dL de plomo en sangre) son capaces de producir alteraciones en la función renal (Fels *et al.*, 1998). Por otra parte, se sabe que la exposición crónica a plomo incrementa la carga corporal de este tóxico en el cuerpo, lo cual conduce a un deterioro renal, que tarde o temprano desencadena una lesión renal irreversible (Loghman-Adham, 1997; Restek-Zamarzija *et al.*, 1996).

Resulta muy complejo establecer con seguridad una fuente de exposición a plomo específica; sin embargo, de acuerdo con los estudios que se han hecho a la par de esta investigación en cuanto a muestras ambientales (Cervantes, 2008), puede descartarse que el agua sea una fuente relevante de exposición, ya que de 38 pozos que abastecen a la población estudiada, solamente 6 mostraron niveles de plomo detectables y en todos los casos fueron inferiores a 10 µg/L, que es el límite permitido por la OMS (el valor máximo encontrado fue 6.2 µg/L). Un trabajo realizado por Meneses *et al.* (2003) en el estado de Morelos, muestra que los niveles de plomo encontrados en la población infantil fue en promedio de 8.20 µg/dL (DE = 5.6), y que dichos niveles se deben a las múltiples fuentes de exposición, entre las que se destacan el uso de loza de barro vidriado en la preparación y consumo de alimentos y el empleo de transporte colectivo. Si la población del municipio de Calvillo muestra fuentes de exposición similares a las del estudio de Meneses *et al.* (2003), puede pensarse que estas fuentes mencionadas anteriormente también influyan en los niveles encontrados en nuestro estudio; además de considerar que la mayoría de los niños y jóvenes del estudio están en constante contacto con tierra, tanto en sus casas como en sus escuelas.

Es importante tener en cuenta que para disminuir la toxicidad del plomo en niños y jóvenes, es necesario un adecuado estado nutricional, ya que los niños con déficit de nutrientes y de ciertos minerales traza como el hierro y zinc, son muy susceptibles a sufrir

los efectos adversos del plomo. Derivado de la aplicación de un cuestionario de exposición y hábitos previamente realizado, se logró conocer que la mayoría de los niños y jóvenes de nuestro estudio tienen una dieta deficiente en proteínas, vitaminas y minerales. La mayoría referenció consumir carnes rojas, vegetales o carnes blancas tan sólo un día por semana o incluso no las consumían, esto debido a las bajas condiciones socioeconómicas de la población estudiada (Pearse y Mitchell, 1993).

Por lo tanto, los niveles de plomo sanguíneo relativamente bajos observados en la población estudiada no permiten asociar la exposición a plomo con el alto índice de enfermedad renal crónica. No obstante estudios recientes de exposición a este metal sugieren que los niveles de exposición a plomo observados podrían contribuir al desarrollo de la enfermedad.

En cuanto a la exposición a mercurio, se puede decir que los resultados encontrados no parecen tener relevancia toxicológica alguna, ya que el 99% de los valores obtenidos mostraron niveles menores a 10 $\mu\text{g/L}$ en orina, muy inferiores a los límites establecidos por las instituciones de salud de 20 $\mu\text{g/L}$ de mercurio urinario (WHO, 2005). Esto implica una exposición de los niños al mercurio, aunque no es posible asociar los niveles de exposición observados con algún efecto adverso a la salud, incluyendo la ERC.

La concentración media de mercurio urinario en el total de la población fue baja, < a 1.5 $\mu\text{g/L}$, la cual coincide con los valores promedio de referencia reportados para poblaciones infantiles, que son de 4-5 $\mu\text{g/L}$ (Counter *et al.*, 2005). Por otro lado, es importante tener en cuenta que los valores de concentración urinaria de mercurio tienden a elevarse ligeramente cuando el organismo está expuesto a fuentes inespecíficas (amalgamas dentales, consumo temporal de pescado contaminado, contacto con lámparas fluorescentes, entre otros); sin embargo, estos valores tienden a disminuir una vez que desaparece la fuente de exposición (Tsuji *et al.*, 2003).

En el grupo de casos con ERC, un niño procedente de la comunidad de Ojocaliente presentó niveles de mercurio de 18.8 $\mu\text{g/L}$ y altos niveles de plomo (11.9 $\mu\text{g/dL}$). Por otro lado, en el grupo de controles sin antecedentes familiares de ERC, una niña procedente de la comunidad de El Temazcal mostró niveles de mercurio urinario de 15.0 $\mu\text{g/L}$ y una concentración de fluoruros urinaria elevada (1.98 mg/L). No obstante que en estos dos

niños los niveles de mercurio permanecen por debajo del umbral establecido de 20 $\mu\text{g/L}$, la presencia de otro tóxico en su cuerpo en alta concentración representa un mayor riesgo, ya que los hacen más susceptibles no sólo a los efectos de los tóxicos que se encuentran en niveles altos, sino también a los efectos adversos causados por el mercurio, sobre todo a nivel de sistema nervioso central (Ortega *et al.*, 2003). Los pozos de agua de las comunidades donde habitan estos dos niños mostraron niveles de mercurio no detectados por el instrumento de medición (límite de detección: 0.3 $\mu\text{g/L}$). Por otra parte, en el cuestionario de exposición no se logró detectar alguna fuente de exposición a mercurio por parte de estos dos niños, de manera que es probable que estos valores correspondan a una elevación transitoria debido a la exposición a mercurio de una fuente momentánea.

El ANDEVA mostró que el grupo de casos con ERC difiere en cuanto a la concentración media de mercurio urinario, con respecto al grupo de controles expuestos y con el grupo de controles no expuestos (sin antecedentes familiares de ERC). No obstante, esta diferencia se debe al hecho de que un niño de este grupo resultó con niveles significativamente mayores de mercurio urinario (18.824 $\mu\text{g/L}$) con respecto a los demás miembros del grupo de casos con ERC. Desde el punto de vista toxicológico no puede afirmarse que esta diferencia sea relevante como factor de desarrollo de enfermedad renal en la población infantil del municipio de Calvillo, ya que las concentraciones encontradas en los tres grupos de estudio resultaron muy bajas, y estuvieron dentro de los valores medios de referencia en poblaciones de estudios epidemiológicos previos (Counter *et al.*, 2005).

Otro de los marcadores de exposición investigados fue el cadmio urinario, el cual se emplea comúnmente para valorar la carga corporal de este xenobiótico. Niveles muy altos implican una carga corporal y daño renal (Alfvén *et al.*, 2002). De acuerdo con los resultados encontrados en este estudio, la concentración media urinaria de cadmio en el total de la población estudiada fue 0.212 $\mu\text{g/L}$; valor relativamente bajo, considerando que el límite máximo permisible de cadmio en orina para poblaciones no fumadoras y no expuestas es de 1 $\mu\text{g/L}$ (OMS).

Como ocurre con muchos metales nefrotóxicos, se ha visto que la toxicidad renal por cadmio se debe en gran parte al estrés oxidativo celular y alteraciones en la homeostasis

celular del Ca^{2+} por daño en proteínas transportadoras acopladas a membrana, lo que ha conducido a investigaciones sobre apoptosis y necrosis celular causada por cadmio (Commandeur y Vermeulen, 1990; Yang *et al.*, 2007). Si bien no es posible establecer con claridad el umbral de daño renal por cadmio debido a la ausencia de síntomas a bajas dosis de exposición, es razonable afirmar que en nuestro estudio el cadmio no es un metal relevante en el desarrollo de la enfermedad renal crónica en los niños y jóvenes del municipio de Calvillo, ya que el 31% de la población en estudio presentó niveles no detectables de cadmio en orina y el 96% resultó con niveles por debajo de 1 $\mu\text{g/L}$. Además, como se puede apreciar en la figura 10, los valores de cadmio en orina encontrados en los tres grupos de estudio tienden a ser muy bajos; sin mostrar alguna tendencia relevante en algún grupo. Cabe mencionar que ocho miembros del grupo control no expuesto (sin antecedentes familiares de ERC) tuvieron concentraciones de cadmio urinario muy superiores a los demás miembros del grupo de estudio, mostrando niveles por encima de 1 $\mu\text{g/L}$. No obstante que al parecer son casos aislados, a los cuales sería necesario hacer un seguimiento de los niveles de cadmio urinario, resulta difícil determinar la causa de estos valores por encima de los límites permisibles, ya que de acuerdo con los resultados de muestras ambientales (Cervantes, 2008), el cadmio no fue un metal contaminante de relevancia en el municipio de Calvillo. En consecuencia, no es posible asociar su exposición a alguna fuente concreta.

El grupo de estudio que reflejó una mayor exposición a cadmio fue el de niños y jóvenes sin antecedentes familiares de ERC (control no expuesto); sin embargo, esto se debió principalmente a los ocho miembros que resultaron con niveles altos de cadmio urinario. Entre el grupo de casos con ERC y el grupo de niños y jóvenes con antecedentes familiares de ERC (control expuesto), no hubo diferencias significativas ($p < 0.01$) en los niveles de cadmio urinario.

Se puede afirmar por tanto, que la exposición a cadmio no es un factor relevante en nuestro estudio asociado con el elevado índice de ERC en la población infantil del municipio de Calvillo, ya que los niveles encontrados resultaron ser relativamente bajos en nuestra población de estudio.

En relación con las concentraciones urinarias de fluoruros, alrededor del 36% del total de la población de estudio sobrepasó los límites máximos permitidos por el CDC (1.6 mg/L). El grupo más expuesto a fluoruros fue el de niños y jóvenes con antecedentes familiares de ERC ($p < 0.01$), ya que más del 50% de los miembros de este grupo presentaron concentraciones de fluoruros urinarios superiores a los límites máximos permitidos. El grupo de niños y jóvenes con ERC y el grupo de niños y jóvenes sanos sin antecedentes familiares de ERC mostraron concentraciones de fluoruros en orina similares ($p > 0.01$). En relación con los resultados obtenidos respecto al grupo de niños y jóvenes con ERC, se puede decir que existen dos posibles causas por las cuales la mayoría de los niños y jóvenes de este grupo mostraron valores bajos o aceptables de fluoruros en orina. Las personas con enfermedad renal crónica tienen una reducida capacidad de excreción urinaria de estos compuestos, por lo que posiblemente los fluoruros estén siendo retenidos en su cuerpo. Otra causa puede ser que al diagnosticarse la enfermedad renal crónica, los niños cambian de hábitos en cuanto a la ingesta de agua, ya que por prescripción médica sustituyen el agua de la red municipal por agua embotellada, lo cual disminuye en gran medida el aporte de fluoruros a su organismo. No obstante, se debe tener presente que en enfermos renales la susceptibilidad a la toxicidad por altos niveles de fluoruros es mayor (Puche y Rigalli, 2007).

Existen numerosos estudios que han mostrado la toxicidad que tienen los fluoruros tanto en organismos vivos como en cultivos celulares. Se ha reportado que el fluoruro de sodio es citotóxico en células de mucosa oral humana *in vitro*, en dosis de 4 mmol/L (80 mg/L), inhibiendo síntesis de proteínas, disminuyendo los niveles de ATP celulares y la actividad mitocondrial, de manera dependiente a la dosis de exposición (Jeng *et al.*, 2004).

Varner *et al.* (1998) relacionan la exposición crónica a fluoruros con daño renal y neurotoxicidad en ratas adultas, a concentraciones de 1 mg/L de fluoruros en agua de bebida. Estudios en ratas Wistar de primera y segunda generación (descendientes de ratas hembras a las cuales se les administró 30 mg/L de fluoruro de sodio en agua de bebida durante el periodo de gestación y lactancia), las cuales se expusieron a 30 mg/L de NaF en agua de bebida durante cuatro meses, Karaoz *et al.* (2004) encontraron que la exposición crónica a fluoruros conduce a una marcada destrucción de tejido renal mediante

peroxidación de lípidos. Bajo este mismo esquema experimental, Oncu *et al.* (2006, 2007) mostraron hallazgos de destrucción del tejido pulmonar y testicular debido a la peroxidación lipídica en ratas expuestas a fluoruros de manera crónica.

En experimentos realizados por Shivarajashankara *et al.* (2001) se encontró que la exposición crónica a altas concentraciones de fluoruros (100 mg/L), es capaz de producir alteraciones en la función de los sistemas antioxidantes (glutación, superóxido dismutasa, entre otros), además de un incremento en las concentraciones de malondialdehído (MDA), conduciendo a estrés oxidativo en sangre, cerebro e hígado de ratas Wistar. Sin embargo, existen evidencias de que la toxicidad de los fluoruros es capaz de afectar diversos órganos, además de los anteriormente mencionados. Guney *et al.* (2007) encontraron que la exposición subcrónica a fluoruros (100 mg/L de fluoruros en agua de bebida durante 30 días) es capaz de causar apoptosis endometrial mediante el mecanismo de peroxidación de lípidos.

Existe evidencia de que la exposición a elevadas concentraciones de fluoruros conlleva varios grados de cambios patológicos y degeneración tubular. Recientes estudios histológicos han mostrado que la toxicidad aguda por altas dosis de fluoruros (100 mg/L) causa colapso glomerular, hemorragia focal, necrosis por coagulación e inflamación de los túbulos proximales y distales en ratas Wistar (Usuda *et al.*, 1999; Xu *et al.*, 2007).

Zhan *et al.* (2006) observaron que la exposición a 400 mg/kg de fluoruros en cerdos causa inflamación, apoptosis y necrosis focal cohesiva en tejido hepático, concluyendo que los fluoruros causan apoptosis in vivo por estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en tejido hepático de cerdos. Igualmente, se han observado modificaciones en la composición de ácidos grasos y el contenidos de lípidos de membrana en tejido cerebral y hepático de ratas afectadas por exposición crónica a dosis de 30 y 100 mg/L de fluoruros, sugiriendo que estos cambios en lípidos de membrana ocurren en múltiples órganos como resultado general de la toxicidad crónica por fluoruros (Guan *et al.*, 2000). Dote *et al.* (2000) reportaron que la nefrotoxicidad por fluoruros causa varios grados de cambios patológicos en el glomérulo, túbulos proximales, distales y colectores en ratas expuestas a altas dosis de fluoruros (100 mg/L), siendo menos evidentes en glomérulos y más severos en túbulos proximales.

Algo de particular interés en el presente trabajo es que la mayoría de los pozos de agua potable (29 de 38 pozos analizados) del municipio de Calvillo (Cervantes, 2008) presentó concentraciones de fluoruros que superaron los límites máximos permitidos por la OMS (1.2 mg/L). Considerando el estudio realizado por Xiong *et al.* (2007) en el cual se encontró que el agua de bebida que contenía concentraciones de 2 mg/L o superiores puede causar daño en las funciones renales y hepáticas en niños, la elevada exposición a fluoruros en el agua de bebida de la población del municipio de Calvillo, representa el principal factor toxicológico estudiado que puede asociarse al elevado índice de ERC.

A pesar de que no se ha demostrado concluyentemente que niveles altos de fluoruros en el agua de bebida sean capaces de desencadenar la enfermedad renal crónica en humanos, se ha observado que este riesgo es mucho mayor cuando además de altos niveles de fluoruros en el agua de bebida, existe un estado de desnutrición en los individuos expuestos (Ludlow *et al.*, 2007). Esta situación predomina en los niños y jóvenes del presente estudio. Con base en los resultados del presente trabajo, se tiene que los niños y jóvenes que resultaron con niveles excesivos de fluoruros en orina corresponden a los familiares cercanos a los niños y jóvenes con ERC, los cuales en su mayoría consumen agua de la red municipal y corresponden a las regiones donde se suministra agua de pozos con niveles de fluoruros que sobrepasan lo establecido por la OMS (1.2 mg/L); es decir, los niños y jóvenes de las comunidades de El Chiquihuitero, El Cuervero, Mesa Grande y Presa de los Serna. Considerando que los niños y jóvenes del grupo de controles expuestos están bajo las mismas fuentes de exposición a fluoruros que el grupo de niños y jóvenes con ERC, se puede postular que los altos niveles de exposición a fluoruros juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad renal crónica en el municipio de Calvillo, Ags.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados del presente estudio, la exposición a plomo no puede asociarse al elevado índice de enfermedad renal crónica en el municipio de Calvillo, sin embargo, la presencia de plomo en el organismo de los niños y jóvenes de manera crónica puede llegar a ser un factor de susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad. El deficiente estado nutricional de la población estudiada constituye un factor adicional que implica una mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de diversos xenobióticos. La exposición a mercurio y cadmio resultó ser lo suficientemente baja para no representar evidencia toxicológica alguna de su relación con el elevado índice de enfermedad renal crónica en la población estudiada. Se observó una elevada exposición a fluoruros, siendo significativamente mayor en la población afectada por ERC. Considerando que estudios recientes han relacionado daños renales con los niveles de fluoruros observados en la población estudiada, la elevada exposición a fluoruros puede ser un factor relevante en el desarrollo de la enfermedad renal crónica en niños y jóvenes del municipio de Calvillo. Sin embargo, la evidencia obtenida no permite aseverar concluyentemente que la exposición a elevadas concentraciones de fluoruros en agua de bebida sea el factor principal que determine el elevado índice de enfermedad renal crónica en la población infantil del municipio de Calvillo, Aguascalientes, ya que para esto es necesario contar con más estudios en poblaciones humanas.

APÉNDICE

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags.

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[F.s.] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
1	Caso	San Isidro # 114	La Fortuna	12	1	3.249	0.919	2.74509804	0.158365
2	Caso	Insurgentes # 317	La Fortuna	8	1	3.086	0.0442	0.00882353	ND
3	Caso	Priv. Río Verde # 105	Los Arcos	13	1	11.573	4.689	1.17647059	0.56136364
4	Caso	Las Granjas	Los Arcos	14	1	7.568	0.959	0.88235294	0.105765
5	Caso	Insurgentes # 211	Ojocaliente	16	2	10.723	0.3188	1.47058824	0.08529412
6	Caso	Parque Infantil # 104	Ojocaliente	12	1	6.08	0.19	1.17647059	ND
7	Caso	Unión # 116	Ojocaliente	19	1	6.02	1.239	1.56862745	0.188
8	Caso	Río Colorado # 101	Los Arcos	13	2	6.534	0.9354	0.58823529	0.3161017
9	Caso	Unión # 116	Ojocaliente	14	2	12.04	0.5608	7.64705882	0.198585
10	Control 1	Brazil # 428	Vista Hermosa	9	2	3.606	0.8989	0.58823529	0.089488
11	Caso	Insurgentes # 211	Ojocaliente	19	2	5.376	0.1245	1.17647059	0.080024
12	Caso	Priv. Art. 115 Const. # 145	Centro	18	2	9.142		1.76470588	ND
13	Caso	Guadalupe # 96	La Fortuna	15	2	4.658	0.0799	1.76470588	ND
14	Caso	Suecia # 311	Cuervero	12	2	3.714	0.05812	0.78431373	ND
15	Caso	Porfirio Díaz # 138	Cuervero	15	1	5.295	2.273	0.78431373	0.05555556
16	Caso	5 de Mayo # 106	Ojocaliente	13	1	11.873	0.1567	18.8235294	0.148363
17	Control 1	5 de Mayo # 610	Los Arcos	10	2	4.629		0.58823529	ND
18	Caso	José J. Herrera # 108	López Mateos	12	1	8.178	0.313	2.35294118	0.065013
19	Caso	Independencia # 126	San Tadeo	15	1	6.481	0.4122	5.88235294	0.105
20	Caso	Centenario S/N	San Tadeo	4	2	7.78	1.1374	2.05882353	ND
21	Caso	Niños Héroes # 105	Mesa Grande	8	1	5.778	0.863	1.76470588	0.074308
22	Caso	Mariano Escobedo # 420	Ejidal	13	2	6.229	0.0388	0.47903226	
23	Caso	16 de septiembre # 106	La Teresa	18	1	5.504	1.1696	0.39215686	
24	Caso	Carr. A Palo Alto # 11	Puerta de Fra	12	2	3.956	1.746	0.78431373	0.111796
25	Caso	Mar Jónico # 69	Chiquihuitero	13	2	6.56	1.925	0.98522167	0.25
26	Caso	Mar Egeo # 103	Chiquihuitero	9	1	18.943	0.456	1.96078431	ND
27	Caso	Mar Cantabrico # 104	Chiquihuitero	14	1	4.665	0.5262	5.88235294	0.234375
28	Caso	Río Grijalba # 18	La Labor	15	1	13.273	0.4578	1.17647059	
29	Control 1	Río Blanco # 8	La Labor	18	2	4.736	0.9976	6.44387097	ND

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2= Grupo de controles no expuestos Género: 1 = Hombre

2 = Mujer

ND = Niveles no detectados

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[F's] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
30	Caso	Jalisco # 211	Popular	12	2	4.183	0.3006	1.17647059	0.15911
31	Caso	José Ma. Morelos # 101	Cruce de las Pilas	10	1	15.833	0.6633	0.88235294	0.0266
32	Caso	Nayarit # 105	Popular	13	1	7.144	0.23729	0.78431373	ND
33	Caso	Orquideas # 318	El Salitre	14	2	2.357	1.5026	8.57142857	ND
34	Caso	Nayarit # 105	Popular	18	2	3.371	0.1214	1.2962963	ND
35	Caso	3 Hermanos # 324	Media Luna	12	1	5.663	0.573	0.27777778	ND
36	Caso	Durango # 404	Popular	16	2	4.823	0.6663	ND	ND
37	Caso	Violetas # 108	El Salitre	17	1	6.951	0.7847	ND	0.112536
38	Caso	Libertad # 110	El Maguay	14	2	4.798	0.892	ND	ND
39	Caso	Orquideas S/N	El Salitre	14	2	1.645	0.28285	ND	ND
40	Caso	Pino # 204	B. de Portales	19	1	10.742	0.88511	ND	0.145
41	Caso	Francisco Villa # 222	Mesa Grande	15	2	3.66	1.9682	1.2962963	0.085017
42	Caso	Francisco Villa # 222	Mesa Grande	15	2	2.772	0.4363	ND	ND
43	Caso	Francisco Villa # 207	Mesa Grande	18	2	1.013	1.5129	1.11111111	0.160339
44	Caso	Camino Real # 405	Cuervo	12	2	11.413	0.67879321	ND	ND
45	Caso	C. de la Cruz # 85	La Fortuna	12	2	3.856	0.1199	ND	ND
46	Caso	Jesús María # 110	Jaltiche de Abajo	16	1	1.772	0.7133262	ND	0.06
47	Caso	Mina # 219-A	Centro	16	2	1.103	0.2219	0.74074074	ND
48	Control 1	Av. Las Granjas # 163	Los Arcos	13	1	3.782	1.2259	ND	ND
49	Control 1	20 de Noviembre # 412	Ojocaliente	6	1	7.667		1.94444444	0.167241
50	Caso	México # 309	Ojocaliente	12	2	4.626	0.1869	ND	ND
51	Control 1	Priv. 5 de Mayo # 107	Ojocaliente	16	2	7.815	1.0281	0.41666667	ND
52	Control 1	Priv. 5 de Mayo # 107	Ojocaliente	13	1	4.392	1.6868	ND	ND
53	Control 1	Mar Cantabrico # 218	Chiquihuitero	10	2	1.635	3.7604	ND	ND
54	Caso	Zacatecas # 106	La Panadera	6	2	5.57	3.319	ND	ND
55	Caso	Zacatecas # 106	La Panadera	9	2	7.198	2.3885	ND	ND
56	Control 1	Mar Tirreno # 58	Chiquihuitero	7	2	13.582	6.4197	4.72222222	ND
57	Control 1	Mar Tirreno # 58	Chiquihuitero	12	2	18.702	0.1549	ND	ND
58	Control 1	Mar Tirreno # 58	Chiquihuitero	16	2	9.632	0.2719	1.28571429	ND

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC

Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2 = Grupo de controles no expuestos

Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados

2 = Mujer

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[F's] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
59	Caso	Río Grijalba # 270	Los Arcos	14	2	5.974	1.4529	ND	ND
60	Caso	Alvaro Obregón · 108	La Fortuna	17	1	12.772		0.1388889	0.077784
61	Control 1	Zacatecas # 106	La Panadera	7	2	12.542			0.20053929
62	Control 1	Mar Cantabrico	Chiquihuitero	11	1	2.452	0.8794	1.36612903	0.17
63	Control 1	Mar Cantabrico # 106	Chiquihuitero	10	2	2.201	2.3218	0.1388889	ND
64	Control 1	Mar Arabigo # 122	Chiquihuitero	6	2	2.672	1.5651	1.22222222	0.189002
65	Caso	Encino # 302	La Panadera	12	2	4.456	1.1067	0.1388889	ND
66	Caso	E. Landin	Jáltiche de Abajo	15	2	5.439	2.3809	0.57142857	0.0511
67	Caso	Av. De la Presa # 113	Rinconada	15	1	4.246	0.4658	0.71428571	
68	Caso	México # 309	Ojocaliente	9	1	6.533	1.4403	0.16129032	0.032424
69	Caso	Av. Media Luna # 235	Media Luna	14	2	4.761	0.1208	ND	0.10934
70	Caso	20 de Noviembre # 303	Centro	19	1	5.204	0.3124	2.71428571	0.25645161
71	Caso	Alberto del Valle # 204	La Labor	11	2	3.638	0.2262	3.38709677	ND
72	Caso	Olivares Santana # 204	La Labor	13	1	6.4	0.2216	1.93548387	0.048342
73	Caso	Orquídeas # 110	Las Flores	12	1	4.764	0.1089	1.29032258	0.10302
74	Control 1	Por firio Diaz # 138	Cuervo	12	2	6.188	3.4706	1.2605042	0.20666667
75	Control 1	Insurgentes # 317	La Fortuna	17	2	1.968	1.7125	0.48387097	ND
76	Control 1	Priv. Río Verde # 105	Los Arcos	9	1	11.063	2.4549	1.4516129	ND
77	Caso	Alvaro Obregón · 108	Ojocaliente	14	1	8.294	0.8106	ND	0.14809524
78	Control 1	C. de la Cruz # 85	La Fortuna	12	1	3.388	1.1172	4.51612903	0.15605263
79	Control 1	Linda Vista # 102	Llano de los López	6	1	5.012	5.3858	5.16129032	0.102
80	Caso	Linda Vista # 102	Llano de los López	13	2	3.963	0.2372	1.12903226	0.18125
81	Control 1	Suecia # 311	Cuervo	10	2	3.506	8.2529	2.58064516	0.67
82	Control 1	Camino Real # 405	Cuervo	13	1	8.373	11.8158	5.16129032	ND
83	Control 1	Río Colorado # 108	Los Arcos	6	1	2.413	1.6779	3.38709677	ND
84	Caso	Las Granjas # 152	Los Arcos	9	1	11.973	0.5017	2.4516129	0.0365625
85	Control 1	Guadalupe # 96	La Fortuna	5	2	3.531	2.6939	ND	ND
86	Control 1	Encino # 109	B. de Portales	7	1	3.309	5.7809	0.16129032	0.57388889
87	Control 1	José Ma. Morelos # 101	Cruceiro de las Pilas	7	1	4.4935	3.6213	0.32258065	0.27

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2 = Grupo de controles no expuestos Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados 2 = Mujer

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[F's] mg/L	[H-g] ug/L	[Cd] ug/L
88	Control 1	Priv. Primavera	San Tadeo	4	2	5.061	1.8526	3.09677419	0.51
89	Control 1				1	4.554	4.008	0.48275862	0.02334361
90	Control 1	Independencia # 126	San Tadeo	7	1	4.627	3.062	1.96428571	ND
91	Control 1	Unión # 116	Ojocaliente	11	1	8.199	0.8368	ND	0.182
92	Caso	Niños Héroes # 105	Mesa Grande	6	1	5.517	0.3731	1.67741935	0.10833333
93	Control 1	Río Grijalba S/N	Los Arcos	15	1	6.698	0.3687	0.48387097	3.29
94	Control 1	Mar Cantabrico # 104	Chiquihuitero	12	1	11.778	2.7286	1.5483871	0.10344
95	Control 1	Mar Arabigo # 139	Chiquihuitero	13	1	8.569	2.7519	0.625	ND
96	Control 1	Mar Egeo # 103	Chiquihuitero	10	2	9.333	2.8273	4.25806452	ND
97	Control 1	Mar Jónico # 69	Chiquihuitero	19	2	6.803	6.5199	1.25	ND
99	Control 1	3 Hermanos # 324	Media Luna	14	1	3.942	5.2983	2.71428571	0.0709375
100	Caso	Mina # 219-A	Centro	13	2	1.954	4.5298	0.83333333	ND
101	Caso	Libertad # 110	ElMaguey	15	2	6.44	2.5501	2	0.06
102	Control 1	Río Grijalba # 18	La Labor	5	1	6.49	3.009	1.31578947	ND
103	Control 1	Río Blanco # 8	La Labor	11	1	2.776	2.3924	2.83870968	0.07125
104	Control 1	Av. Esparza # 391	La Labor	14	1	3.07	2.2308	0.55555556	0.278
105	Control 1	Conocido	La Labor	15	1	11.025	1.8608	0.56818182	1.055
106	Control 1	Conocido	La Labor	12	2	8.889	0.1687	2.70833333	ND
107	Caso	Durango # 404	Popular	9	2	4.037	0.5931	1.39751553	ND
108	Control 1	Jalisco # 211	Popular	16	2	1.762	1.4084	3.80952381	ND
109	Control 1	Emiliano Zapata # 222	Mesa Grande	10	1	3.115	1.6868	1.66666667	0.17810345
110	Caso	Francisco Villa # 207	Calvillo?	9	2	3.489	4.0229	3.125	0.398
111	Caso	Jesús María # 110	Jaltiche	17	2	3.185	0.7533	0.35714286	ND
112	Caso	Av. Presa # 113	Rinconada	8	1	4.013	1.3486	3.54166667	0.435
113	Caso	Efrén Landín # S/N	Jaltiche de Abajo	3	1	4.358	0.721	1.66666667	0.78605547
114	Caso	Efrén Landín # S/N	Jaltiche de Abajo	10	1	1.93	4.0893	1.5037594	0.158
115	Control 1	José Joaquín López H. # 108	López Mateos	17	2	1.902	2.375	ND	0.00411765
116	Control 1	Violetas # 108	ElSalitre	15	2	1.902	2.6852	5.5952381	0.09
117	Control 1	Nayarit # 106	Popular	14	2	2.673	0.2109	2.77777778	0.122

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2 = Grupo de controles no expuestos

Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados 2 = Mujer

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[Fs] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
118	Control 1	Nayarit # 105	Popular	15	1	3.734	2.4985	1.25	0.30071429
119	Caso	Media Luna # 235	Media Luna	9	1	7.816	3.0521	0.57142857	ND
120	Caso	Priv. 5 de Mayo # 101	Los Arcos	5	2	4.838	0.7272	1.71428571	ND
121	Caso	Mina # 219	Centro	15	1	10.475	0.1512	2.5	0.015
122	Caso	Zacatecas # 315	Popular	6	1	2.203	4.9345	0.42857143	0.238
123	Caso	Zacatecas # 315	Valle Huejuca	4	1	1.779	5.0859	1.5	0.00793529
124	Caso	Venustiano Carranza S/N	Las Pilas	9	1	8.679	1.045	0.16666667	0.059264
125	Caso	Venustiano Carranza S/N	Las Pilas	7	2	7.323	1.1624	1.875	0.275
126	Control 1	Nevado de Colima # 107	Cerrito Alto	8	1	5.72	1.2579	2.33333333	0.36
127	Caso	Revolución # 106	Barrio de Chicago	16	2	2.283	9.4461	0.33333333	0.00793529
128	Caso	18 de Marzo # 201	Los Patos	13	2	2.953	0.2526	0.83333333	0.22630435
129	Caso	Guanajuato # 103	Popular	9	2	2.278	0.4686	0.71428571	ND
130	Caso	Guanajuato # 103	Popular	5	2	6.923	7.0933	0.80645161	0.146
131	Control 1	Zacatecas # 106	La Panadera	14	1	4.508	0.4187	1.66666667	0.24040541
132	Control 1	Zacatecas # 106	La Panadera	16	1	3.157	1.726	0.51612903	0.088
133	Control 1	Violetas # 108	El Salitre	9	1	5.282	1.3618	2.09677419	ND
134	Control 1	Violetas # 108	El Salitre	4	2	4.95	0.9251	1.92580645	0.06956857
135	Caso	Mar Arábigo # 122	Chiquihüero	8	2	4.265	3.4891	0.74404762	ND
136	Control 1	Mar Arábigo # 122	Chiquihüero	10	2	4.462	0.4592	3.31034483	0.156
137	Caso	México # 129	Vista Hermosa	6	2	2.704	0.1445	0.69444444	0.215
138	Control 1	Priv. 5 de Mayo # 107	Ojocaliente	12	2	6.923	0.9527	0.66666667	ND
139	Caso	20 de Noviembre # 412	Ojocaliente	11	1	6.594	2.2	ND	0.21
140	Caso	Emiliano Zapata # 206	Ojocaliente	6	2	2.71	0.8932	2.73225806	
141	Caso	Alvaro Obregón . 107	Ojocaliente	12	1	3.414	2.7417	1.66666667	0.44
142	Caso	Priv. Olivares Santana 110	Ojocaliente	17	2	4.295	1.5166	1.5	0.345
143	Control 1	Héroe de Nacozari # 108	Ojocaliente	18	1	5.664	2.848	0.43859649	ND
144	Caso	Nicolás Bravo # 212	Ojocaliente	3	1	5.392	1.5336	0.27586207	ND
145	Caso	Moctezuma # 115	Ojocaliente	7	2	6.276	0.1046	1.08695652	ND

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2 = Grupo de controles no expuestos Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados 2 = Mujer

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[F's] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
146	Caso	Melchor Ocampo # 214	Calvillo	4	1	2.142	1.0214	1.73611111	ND
147	Control 1	Brazil # 428	Vista Hermosa	18	1		1.0779	0.27586207	0.025
148	Control 1	Mar Arabigo # 142	Chiquihuitero	18	1		1.9275	0.4137931	0.14661017
149	Control 1	Mar Egeo # 103	Chiquihuitero	6	2		2.343	ND	0.2033
150	Control 1	Mar del Norte # 111-A	Chiquihuitero	11	1		2.433	ND	0.60885978
151	Control 1	Mar del Norte # 111-A	Chiquihuitero	4	1		0.7014	3.42795699	ND
152	Control 1	Mar del Norte # 111-A	Chiquihuitero	7	2		0.2398	0.31774194	0.16972265
153	Control 1	Mar Caspio # 106	Chiquihuitero	11	2		6.2046	0.25862069	0.156684
154	Control 1	Mariano Escobedo # 420	Ejidal	8	2		0.5715	0.88888889	ND
156	Control 1	Fco. Villa # 222	Mesa Grande	7	2		3.2304	0.113793103	0.112211
158	Control 1	E. Zapata # 206	La Fortuna	13	2	3.159	0.588	ND	0.07727273
159	Control 1	E. Zapata # 222	Mesa Grande	12	1	3.044	4.9026	1.37931034	0.361
160	Control 1	E. Zapata # 222	Mesa Grande	15	1	2.934	2.7981	ND	0.16201849
161	Control 1	Emiliano Zapata # 222	Mesa Grande	10	1	3.844	1.7781	ND	ND
162	Control 1	San Isidro # 411	La Fortuna	16	1	3.107	0.3108	ND	0.062
164	Control 1	5 de Mayo # 106	Ojocaliente	12	2	3.5175	2.1945	ND	0.16
165	Control 1	De la Cruz # 12	C. de las Pilas	14	2	1.322	0.4674	ND	0.10038521
166	Control 1	Ags. # 426	Popular	8	2	12.178	0.8286	0.4137931	0.18513097
167	Control 1	Valle del Huajacar	Popular	15	2	4.515	0.9102	0.74074074	0.123
168	Control 1	Valle del Huajacar # 225	Popular	13	1	5.35	1.9773	1.49985	0.503
169	Control 1	J. María Morelos # 101	C. de las Pilas	8	2	5.357	0.42876	1.51724138	0.129
170	Control 1	De la Cruz	C. de las Pilas	9	1	8.498	1.3848	0.3333	
171	Control 1	Jalisco # 225	Popular	8	1	1.701	1.3743	ND	0.09268105
172	Control 1	Unión # 106	Ojocaliente	6	1	2.636	0.9675	0.94827586	0.07668
173	Control 1	Nicolás Bravo # 212	Ojocaliente	11	1	9.654	1.6518	0.63548387	0.28528505
174	Control 1	Río Cvolorado # 101	Los Arcos	12	2	2.444	1.4223	6.34482759	0.06956857
175	Control 2	J. María Morelos	El Sauz	4	1	7.416	0.9663	1.16655	0.16972265
176	Control 2	J. María Morelos	El Sauz	15	1	10.473	0.7014	1.3332	0.07727273

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2 = Grupo de controles no expuestos Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados 2 = Mujer

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[Fs] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
177	Control 2	J. María Morelos	El Sauz	4	2	7.719	0.2958	1.24137931	0.113322
178	Control 2	Palma	El Sauz	9	1	2.817	4.8717	2.6664	0.01712062
179	Control 2	Palma # 299	El Sauz	7	2	2.508	1.837	3.21442125	ND
180	Control 2	Conocido	El Sauz	4	1	3.54	4.6683	ND	0.00155642
181	Control 2	Conocido	El Sauz	8	2	3.435	0.7946	1.16655	0.07727273
182	Control 2	Conocido	El Sauz	15	1	7.02	0.6432	0.83325	0.01563945
183	Control 2	Morelos # 100	El Sauz	17	1	3.584	2.2143	1.49985	0.338
184	Control 2	Palma # 6	El Sauz	9	1	1.551	1.3114	ND	0.109
185	Control 2	Palma # 6	El Sauz	8	1	2.254	1.5042	0.14814815	0.13890601
186	Control 2	Palma	El Sauz	15	2	3.257	1.995	0.37935484	0.171
187	Control 2	C. Aguascalientes	El Sauz	18	2	5.952	2.6967	1.06605223	0.1625
188	Control 2	C. Aguascalientes # 106	El Sauz	14	2	5.258	0.7143	0.49995	0.054
189	Control 2	Morelos # 122	El Sauz	4	1	4.976	2.3655	0.14814815	0.02490272
190	Control 2	Conocido	El Sauz	7	2	2.919	2.7663	0.9999	0.0772
191	Control 2	Conocido	El Sauz	5	1	2.545	2.2174	ND	0.09268105
192	Control 2	Morelos # 100	El Sauz	10	2	2.813	0.341	1.11935484	0.039
193	Control 2	C. Aguascalientes # 106	El Sauz	15	1	7.619	1.4594	ND	0.151
194	Control 2	Morelos	El Sauz	11	2	2.871	2.2029	0.63548387	0.3575
195	Control 2	Morelos	El Sauz	10	2	4.095	1.984	1.54064516	0.13890601
196	Control 2	Prol. Palma	El Sauz	5	2	5.337	1.6674	1.5	0.20824345
197	Control 2	Morelos	El Sauz	1	2	3.817	1.0323	0.17636684	ND
198	Control 2	Morelos # 98	El Sauz	6	2	4.849	1.86	0.63741935	0.04645609
199	Control 2	Morelos # 48-A	El Sauz	7	1	3.763	1.2732	ND	ND
200	Control 2	Morelos # 113	El Sauz	9	2	3.091	1.446	2	ND
201	Control 2	Pino # 100	El Temazcal	9	1	6.45	0.4404	0.14814815	0.44513619
202	Control 2	Nogal # 75	El Temazcal	10	2	5.239	1.9034	0.63741935	ND
203	Control 2	Conocido	El Temazcal	9	2	5.239	1.9824	15	ND
204	Control 2	Nogal # 218	El Temazcal	11	2	7.488	1.0054	ND	0.13890601

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2 = Grupo de controles no expuestos Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados 2 = Mujer

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[F _s] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
205	Control 2	Av. Temazcal S/N	El Temazcal	15	2	11.49	0.7806	0.89548387	0.05416025
206	Control 2	Priv. Pino 2a	El Temazcal	12	2	3.166	1.4424	ND	0.17742681
207	Control 2	Carr. Sierra Fría # 123	El Temazcal	17	2	5.487	0.0848	0.6666	ND
208	Control 2	Priv. Pino	El Temazcal	12	2	6.865	0.5328	0.13793103	ND
209	Control 2	La Hiedra	El Temazcal	6	2	7.154	0.3036	0.6666	0.101
210	Control 2	La Hiedra	El Temazcal	8	2	2.303	0.32283	1.0672043	0.06186441
211	Control 2	Pirul # 113	El Temazcal	7	1	8.646	0.8544	0.66893039	0.07727273
212	Control 2	Carr. Sierra Fría # 222	El Temazcal	10	1	5.518	0.6957	1.50664137	0.104
213	Control 2	Pino	El Temazcal	14	2	9.143	1.0416	0.68965517	ND
214	Control 2	Pirul # 104	El Temazcal	13	1	5.223	1.0602	0.27586207	0.223
215	Control 2	Alamo # 106	El Temazcal	10	2	8.567	0.166851	ND	0.257
216	Control 2	Conocido	La Hiedra	9	1	4.205	0.7686	0.2962963	0.182
217	Control 2	Encino # 101	El Temazcal	13	2	5.975	0.4233	0.66397743	0.144
218	Control 2	Carr. Sierra Fría # 260	El Temazcal	8	2	8.278	0.6801	2.75	ND
219	Control 2	Nogal # 220	El Temazcal	9	1	14.13	1.0656	0.4137931	0.067
220	Control 2	Alamo # 114	El Temazcal	4	1	5.1	1.2966	0.57462069	0.22
221	Control 2	Alamo # 116	El Temazcal	6	2	9.928	0.4989	1.3332	0.309
222	Control 2	Alamo # 6	El Temazcal	13	2	7.017	0.8295	1.24137931	0.203
223	Control 2	Priv. Pino	El Temazcal	14	1	7.847	0.8628	0.83325	0.257
224	Control 2	Olivares Santana # 101	Presa de los Serna	13	1	9.31	4.9716	1.3332	0.161
225	Control 2	Eustaquio Serna # 114	Presa de los Serna	13	1	6.259	2.1042	0.96551724	0.088
226	Control 2	Refugio Esparza Reyes	Presa de los Serna	?	2	5.405	0.6597	0.6666	0.05
227	Control 2	Guel Jiménez # 204	Presa de los Serna	13	1	7.876	1.0245	0.83325	0.298
228	Control 2	Olivares Santana # 108	Presa de los Serna	13	2	9.382	1.7346	1.9998	0.024
229	Control 2	Eustaquio Serna # 100	Presa de los Serna	13	2	6.202	0.597	4.9995	0.271
230	Control 2	José de Jesús # 102	Presa de los Serna	14	2	16.03	1.1115	0.96551724	0.087
231	Control 2	Olivares Santana # 110	Presa de los Serna	14	1	10.52	0.8254	0.66397849	2.228
232	Control 2	Av. Del Parque # 102	Presa de los Serna	13	2	10.14	1.4853	0.13793103	ND

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2 = Grupo de controles no expuestos Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados 2 = Mujer

Cuadro 1. Resultados para cada elemento investigado en la población de niños y jóvenes del municipio de Calvillo, Ags. (Continuación)

Paciente	Caso/Control	Domicilio	Localidad	edad	género	[Pb] ug/dL	[Fis] mg/L	[Hg] ug/L	[Cd] ug/L
233	Control 2	Eustaquia Serna # 106	Presa de los Serna	13	1	7.895	1.5468	0.63741935	0.161
234	Control 2	J. Jesús Acero # 213	Presa de los Serna	13	1	6.021	2.0436	1.75073314	0.609
235	Control 2	Edmundo Serna # 203	Presa de los Serna	13	1	2.239	1.9647	ND	0.086
236	Control 2	Eustaquio Serna # 114	Presa de los Serna	12	2	5.864	0.725	1.60410557	0.292
237	Control 2	Miguel Hidalgo # 55	Presa de los Serna	12	2	9.249	2.0313	0.44444444	1.17
238	Control 2	Privada Hidalgo # 104	Presa de los Serna	12	1	8.058	1.3413	2.27688172	ND
239	Control 2	Refugio Esparza Reyes # 120	Presa de los Serna	12	2	8.419	0.8025	3.60516129	4.281
240	Control 2	Refugio Esparza Reyes # 135	Presa de los Serna	14	2	6.677	1.0026	0.59259259	1.127
241	Control 2	Eustaquia Serna	Presa de los Serna	14	1	6.144	1.3434	ND	4.015
242	Control 2	José Ma. Morelos # 208	Presa de los Serna	12	1	7.469	2.3872	2.29885057	ND
243	Control 2	Eustaquio Serna # 105	Presa de los Serna	12	1	7.603	0.8433	5.82795699	ND
244	Control 2	Calzada de Guadalupe # 5	Presa de los Serna	12	1	6.165	0.8097	1.48148148	3.536
245	Control 2	Padre Abraham # 300	Presa de los Serna	12	1	8.331	2.6577	2.00617284	ND
246	Control 2	Jose Ma. Morelos # 201	Presa de los Serna	12	1	7.674	1.2704	0.96618357	1.307
247	Control 2	Vicente Guerrero # 105	Presa de los Serna	12	2	9.413	1.0836	0.68965517	1.923
248	Control 2	Conocido	Presa de los Serna	13	1	10.69	0.8619	0.61727407	0.08181818

Caso = Grupo de niños y jóvenes con ERC Control 1 = Grupo de controles expuestos

Control 2= Grupo de controles no expuestos Género: 1 = Hombre

ND = Niveles no detectados 2 = Mujer

GLOSARIO

A

Agonismo. Es la producción de una respuesta molecular y celular a una interacción entre un fármaco (agonista) y un receptor que activa la respuesta.

Agroquímicos. Ver Plaguicidas.

Alveolo. Divertículos terminales del árbol bronquial, en los que tiene lugar el intercambio gaseoso entre el aire inspirado y la sangre.

Aminoaciduria. Presencia de cantidades anormales de aminoácidos en la orina.

Anión. Ión con carga eléctrica negativa, es decir, con exceso de electrones.

Antropogénico. Efectos, procesos o materiales que son el resultado de actividades humanas o bien contaminación ambiental en forma de desechos químicos o biológicos como consecuencia de las actividades económicas.

Anuria. Disminución o suspensión de la cantidad de orina producida pudiendo ser la emisión menor a 100 mL en un periodo de 24 horas.

Apoptosis. Forma de muerte celular y que está regulada genéticamente, es un proceso activo que implica síntesis proteica, en el cual la célula sufre una condensación nuclear y citoplasmática. Durante el proceso final ocurre fragmentación del DNA y se forman fragmentos nucleares recubiertos de membrana (cuerpos apoptóticos), que son fagocitados sin evidencia de reacción inflamatoria.

B

Beta-2-microglobulina. Es una proteína de bajo peso molecular que se encuentra en el organismo en dos formas: ligada y libre. Su pequeño tamaño le permite atravesar el glomérulo renal pero, normalmente, menos del 1 % de lo filtrado es excretado en la orina. Los niveles de B-2-microglobulina en suero y orina se han utilizado, respectivamente, en la evolución del estado del filtrado glomerular y función tubular renal.

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.

C

Capacidad metabólica. Capacidad que tiene cierto tejido u órgano para llevar a cabo las reacciones bioquímicas necesarias para la vida.

Carcinogénico. Agente capaz de producir cáncer.

Carga corporal. Es la fracción de la dosis de un compuesto retenida en el cuerpo y es acumulativa en dosis sucesivas. Estado de actividad de un compuesto químico en el cuerpo en un tiempo especificado.

Catalasa. Es una enzima que se encuentra en los organismos vivos y que cataliza la descomposición del peróxido de hidrógeno en oxígeno y agua.

CDC. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.

Cognoscitivo. Son algunas funciones cerebrales relacionadas con el conocimiento y la comprensión.

Contaminante. Una sustancia que se encuentra en un medio al cual no pertenece o que lo hace a niveles que pueden causar efectos (adversos) para la salud o el medio ambiente.

Crónico. Fenómeno o proceso de larga duración.

D

Depleción. Consumo anormal y por ende disminución de ciertas sustancias en el organismo.

Divalente. Elemento que tiene dos valencias o posibilidades de combinación con otro elemento.

E

Enfermedad renal crónica (ERC). Daño permanente a los riñones. Ver la definición en el documento del anteproyecto.

EPA. Agencia de Protección Ambiental de estados Unidos.

Epidemiología. Disciplina científica que estudia la distribución, frecuencia, determinantes, relaciones, predicciones y control de los factores relacionados con la salud y enfermedad en poblaciones humanas.

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.

Estudio transversal. Estudio epidemiológico que en un solo momento temporal, mide la prevalencia de la exposición y del efecto en una muestra poblacional. Permite estimar la magnitud y distribución de una enfermedad en un momento dado.

F

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

Fibrosis. Formación o desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo.

G

Gamma glutamil transpeptidasa. Su función es transferir grupos gama-glutamil entre péptidos, por ejemplo de glutatión a otros péptidos o aminoácidos y está presente en la membrana celular de muchos tejidos, siendo más abundante en hígado, vías biliares y páncreas.

Glicosuria. Entidad caracterizada por la presencia de glucosa en orina, y es debido a una alteración en el mecanismo de transporte de la glucosa en el túbulo proximal de la nefrona.

Glomérulo. Racimo pequeño y redondo de vasos sanguíneos en el interior de los riñones. Filtra la sangre para reabsorber materiales útiles y extrae los desperdicios en forma de orina.

Glutatión. Antioxidante intracelular que actúa reduciendo las especies reactivas de oxígeno gracias a la enzima glutatión peroxidada.

Grupo sulfhidrilo. Consiste en un átomo de azufre unido de manera covalente a un átomo de hidrógeno, se encuentra en moléculas llamadas tioles. Los aminoácidos que

contienen un grupo sulfhidrilo hacen importantes contribuciones a la estructura de las proteínas.

H

Hacinamiento. Acumulación de muchas personas en un espacio reducido utilizado como vivienda.

Hipertensión. Condición médica caracterizada por un incremento en las cifras de presión arterial por encima de 140/90 mmHg y considerada como problema de salud pública en países desarrollados.

Hipocalcemia. Disminución de las concentraciones de calcio total por debajo de los niveles de referencia que son de 8.5 mg/dL.

I

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

Indicadores de exposición. Valora la dosis interna de algún agente químico o subproductos de biotransformación en medios biológicos, permitiendo su cuantificación en el organismo.

Infiltración. Penetración de una sustancia a un tejido.

Inmunotoxicidad. Acción tóxica de sustancias sobre el sistema inmunológico.

Intersticio celular. Espacio intercelular filtrado de plasma con proteínas, donde puede haber o no una pequeña cantidad de células.

L

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

Lipofilidad. Ver Liposoluble.

Lipoperoxidación. Reacción autocatalítica donde las especies reactivas del oxígeno o radicales libres sustraen átomos de hidrógeno a las moléculas de ácidos grasos poliinsaturados. La reacción termina cuando dos moléculas de peróxidos colisionan entre si o cuando reaccionan con algún antioxidante disponible.

Liposoluble. Cualquier sustancia que puede disolverse en grasas o aceites.

M

Marcadores de exposición. Ver Indicadores de exposición.

Membrana con borde en cepillo. Superficie en las células de los túbulos proximales caracterizada por numerosas microvellosidades que tienden a hacer más eficiente el proceso de reabsorción del filtrado glomerular.

Metabolismo. Conjunto de reacciones y procesos físico-químicos interrelacionados que ocurren en una célula y que son la base de la vida a nivel molecular.

Metal pesado. Grupo de elementos químicos que presentan una densidad específica relativamente alta (mayor a 5 g/cm^3) y cierta toxicidad para el ser humano.

Multifactorial. Que intervienen varios factores o causas en ello.

N

N-acetil-beta-glucosaminidasa (NAG). Enzima lisosómica que se excreta por la orina y es un marcador eficaz de lesión renal.

Necrosis. Muerte de tejido corporal y ocurre cuando no llega suficiente sangre al tejido, ya sea por lesión, radiación o sustancias químicas.

Nefrona. Unidad estructural y funcional básica del riñón que tiene como función principal el filtrar la sangre para regular el agua y las sustancias solubles, reabsorbiendo lo que es necesario y excretando el resto como orina.

Nefrotoxicidad. Afectación renal por tóxicos, que se caracteriza por alteraciones funcionales o estructurales.

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

Neuroconductual. Relacionado con la manera en que el cerebro afecta las emociones, los comportamientos o conductas y el aprendizaje.

O

OMS. Organización Mundial de la Salud.

Osteodistrofia renal. Conjunto de alteraciones óseas que se observan en la uremia.

P

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 un valor de 1% a 100%.

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

Poliuria. Emisión de un gran volumen de orina superior a 2.5 L en un periodo de 24 horas.

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.

Proteína transmembranal. Proteína integral de membrana que atraviesa la bicapa lipídica una vez (unipaso) o varias (multipaso).

Proteínas cinasas C. Familia de isoenzimas serina/treonina proteína cinasas que se encuentran en todos los tejidos y órganos del cuerpo, las cuales participan en múltiples funciones celulares.

Proteolítico. Sustancia que digiere o hidroliza proteínas.

S

Sistema hematopoyético. Sistema encargado de la formación y maduración de los elementos que conforman la sangre.

Sitio de unión. Área en la estructura terciaria de una molécula capaz de unirse a ciertas moléculas específicas y llevar a cabo una reacción química.

T

Teratogénico. Agente ambiental que es capaz de producir malformaciones en el embrión o feto.

Tiempo de vida media. Es el lapso necesario para que la cantidad de algún medicamento o agente xenobiótico presente en el cuerpo (o en el plasma sanguíneo) desaparezca mediante diversos procesos de eliminación.

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,

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tales como iones sodio y potasio, glucosa, aminoácidos y agua, y de excretar algunas otras nocivas tales como el ácido úrico.

V

Vaporización. Cambio de estado líquido a gas de una sustancia.

X

Xenobiótico. Cualquier producto ajeno al organismo que produce un efecto sobre él.



BIBLIOGRAFÍA

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), Case Studies in Environmental Medicine (CSEM). 2008. *Lead Toxicity: Who Is at Risk of Lead Exposure*. Department of Health and Human Services, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2003. *Ficha técnica de fluoruros: CAS# 7681-49-4*. Departamento de Salud y Servicios Humanos, USA.
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. 2001. *Metallic Mercury, CAS #: 7439-97-6*. Division of Toxicology.
- Alfvén T., Järup L., Elinder C. 2002. *Cadmium and Lead in blood in Relation to Low Bone Mineral Density and Tubular Proteinuria*. Environmental Health Perspectives, 110(7): 699-702
- Alonso L., Sánchez P., Vallejo J., Ramos M. 2005. *Competencia y productividad laboral de pacientes en control con diálisis automatizada*. IX Reunión Nacional de Investigación en Salud en el Trabajo. IMSS.
- Anuario Estadístico de Aguascalientes. 2001. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática, pp. 458.
- APHA-AWWA-WEF, U.S.A. 1998. *Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater*. 20th Edition.
- Ardissino G., Dacco V., Testa S., Bonaudo R., Clalris A., Taioli E., Marra G., Edefonti A., Sereni F. 2003. *Epidemiology of Chronic Renal Failure in children: Data from the Italkid Project*. J. of Pediatrics, 111 (4): 382-387.
- Atlas Municipales. 2000. *Calvillo*. Secretaría de Desarrollo Social, Subsecretaría de Desarrollo Urbano.
- Azcona M., Rothenberg S., Schnaas L., Romero M., Perroni E. 2000. *Niveles de plomo en sangre en niños de 8 a 10 años y su relación con la alteración en el sistema visomotor y del equilibrio*. Salud Pública Mex., 42: 279-287.
- Bigazzi P. 1999. *Metals and Kidney Autoimmunity*. Environmental Health Perspectives, 107(S5): 753-765.

- Bravo Y., Quiroz Y., Ferrebuz A., Vaziri N., Rodríguez-Iturbe B. 2007. *Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress, and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension*. American Journal of Physiology. Renal Physiology, 293(2): F616-F623.
- Campbell J. 2007. *Heavy metals poisoning (Part II)- Health effects of mercury*. The Jamaica Observer.
- Canfield R., Henderson C., Cory-Slechta D., Cox C., Jusko T., Lanphear B. 2003. *Intellectual Impairment in Children with Blood Concentrations below 10 µg per Deciliter*. New England Journal of Medicine, 348(16): 1517-1526.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). 2001. *Blood and hair mercury levels in young children and women of childbearing age-United States, 1999*. MMWR, 50:140-143.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2003. *Surveillance for Elevated Blood Lead Levels Among Children - United States, 1997-2001*. MMWR, 52(SS-10), pp.22.
- Cervantes K. 2008. *Nefrotóxicos ambientales en Comunidades con alto índice de Enfermedad Renal Crónica en el Estado de Aguascalientes*.
- Commandeur J., Vermeulen N. 1990. *Molecular and Biochemical Mechanisms of Chemically Induced Nephrotoxicity: A Review*. Chemical Research in Toxicology, 3(3): 171-194.
- Connett M. 2006. *Fluoride Action Network: Fluoride Health Effects Database*. Disponible en www.fluoridealert.org
- Corporación de Integración en Red de Toxicología Humana, Ambiental y de Materiales Peligrosos (RITA – CHILE). 2007. *Fluoruros: Ficha de seguridad*. Fono (56-02).
- Counter S., Buchanan L., Ortega F. 2005. *Mercury levels in Urine and Hair of Children in an Andean Gold-mining Settlement*. 11(2): 132-137.
- Cuaderno Estadístico Municipal. 2001. *Calvillo, Aguascalientes*. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática, pp. 164.

- Czarnowski W., Hac E., Krechniak J. 2003. *Fluoride and Cadmium Content in Urine of Children in Gdańsk*. Polish Journal of Environmental Studies, 12(3): 357-360.
- de Burbure C., Buchet J-P., Leroyer A., Nisse C., Haguenoer J-M., Mutti A., Smerhovský Z., Cikrt M., Trzcinka-Ochocka M., Razniewska G., Jakubowski M., Bernard A. 2006. *Renal and Neurologic Effects of Cadmium, Lead, Mercury, and Arsenic in Children: Evidence of Early Effects and Multiple Interactions at Environmental Exposure Levels*. Environmental Health Perspectives, 114(4): 584-590.
- Díaz J., Fernández M., Paredes F. 1996. *Aspectos básicos de Bioquímica Clínica*. Díaz de Santos.
- Diner B., Brenner B. 2007. *Toxicity, Mercury*. eMedicine Clinical Knowledge Base, Mount Sinai School of Medicine. Disponible en www.nj.gov/health/eoh/cehsweb/kiddiekollege/documents/diner05_toxicity_mercury.pdf
- Dote T., Kono K., Usuda K., Nishuira H., Tagawa T., Miyata K., Shimahara M., Hashiguchi N., Senda J., Tanaka Y. 2000. *Toxicokinetics of intravenous fluoride in rats with renal damage caused by high-dose fluoride exposure*. Int. Arch. Occupational and Environmental Health, 73(suppl): S90-S92.
- Environmental & Occupational Health (EOH). 2007. *Mercury. The Adverse Health Effects of Mercury*. PubH 5103/5104.
- Español S. 2001. *Toxicología del Mercurio. Actuaciones preventivas en sanidad laboral y ambiental*. Jornada Internacional sobre el impacto ambiental del mercurio utilizado por la minería aurífera artesanal en Iberoamérica.
- Etzel R., Balk S., Bearer C., Miller M., Shannon M., Shea K. 1998. *Screening for elevated Blood Lead Levels*. Amer. Acad. Pediatrics, 101(6): 1072-1078.
- Feels L., Wunsch M., Baranowski J., Norska-Borówka I., Price R., Taylor S., Patel S., De Broe M., Elsevier M., Lauwerys R., Roels H., Bernard A., Mutti A., Gelpi E., Rosello J., Stolte H. 1998. *Adverse effects of chronic low level lead exposure on kidney function-a risk group study in children*. Nephrology Dialysis Transplantation, 13: 2248-2256.

- Fleck C., Kretzchel I., Sperschneider T., Appenroth D. 2001. *Renal amino acid transport in immature and adult rats during chromate and cisplatin-induced nephrotoxicity*. J. Amino Acids, 20: 201-215.
- Fundación Mexicana del Riñón A.C. (FMR). 2007. Información disponible en <http://www.fundrenal.org.mx>
- Gerberding J., Snider D., Stroup D. 2003. *Surveillance for Elevated Blood Lead Levels Among Children-United States, 1997-2001*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), MMWR, 52(No. SS-10), pp. 22.
- Góngora J. 2004. Comunicado personal, ISEA.
- Griffin J., Walker A., Shore R., Nicholson J. 2001. *Metabolic Profiling of Chronic Cadmium Exposure in the Rat*. Chemical Research in Toxicology, 14(10): 1428-1434.
- Grijalva M., Barba M., Laborín A. 2001. *Ingestión y excreción de Fluoruros en niños de Hermosillo, Sonora, México*. Salud Pública Mex., 43: 127-134.
- Guan Z., Xiao K., Zheng X., Long Y., Cheng Y., Jiang S., Wang Y. 2000. *Changed cellular membrane lipid peroxidation of kidney in rats with chronic fluorosis*. Arch. Toxicology, 74: 602-608.
- Guney M., Oral B., Take G., Giray S., Mungan T. 2007. *Effect of fluoride intoxication on endometrial apoptosis and lipid peroxidation in rats: Role of vitamins E and C*. Toxicology, 231(2-3): 215-223.
- Haschek W., Rousseaux C. 1998. *Fundamentals of Toxicologic Pathology*. Academic Press, U.S.A.
- He L., Chen J. 2006. *DNA damage apoptosis and cell cycle changes induced by fluoride in rat oral mucosal cells and hepatocytes*. J. of Gastroenterology, 12(7): 1144-1148.
- Hernández J., de la Cruz A., Rodríguez W., Meneses M. 2008. *Cadmio*. Toxicología Ambiental, pp.6
- Hodgson S., Nieuwenhuijsen M., Elliott P., Järup L. 2006. *Kidney Disease Mortality and Environmental Exposure to Mercury*. American Journal of Epidemiology, 165(1): 72-77.

- Hogg R., Furth S., Lemley K., Portman R., Schwartz G., Coresh J., Balk E., Lau J., Levin A., Kausz A., Eknoyan G., Levey A. 2003. *National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification*. J. of Pediatrics, 111: 1416-1421.
- Hogg R., Portman J., Milliner D., Lemley K., Eddy A., Ingelfinger J. 2000. *Evaluation and Management of Proteinuria and Nephrotic Syndrome in Children: Recommendations From a Pediatric Nephrology Panel Established at the National Kidney Foundation Conference on Proteinuria, Albuminuria, Risk, Assessment, Detection, and Elimination (PARADE)*. J. of Pediatrics, 105: 1242-1249.
- Inkielewicz I., Krechniak J. 2003. *Fluoride content in soft tissues and urine of rats exposed to sodium fluoride in drinking water*. Fluoride, 36(4): 263-266.
- ISEA. 2007. Comunicado personal.
- Jaramillo F., Rincón A., Posadas F. 2006. *Toxicología Básica*. Textos Universitarios, México.
- Järup L. 2003. *Hazards of Heavy Metal contamination*. British Medical Bulletin, 68: 167-182.
- Jeng J., Hsieh C., Lan W., Chang M., Lin S., Hahn L., Kuo M. 2004. *Cytotoxicity of sodium fluoride on human oral mucosal fibroblasts and its mechanisms*. Cell Biology and Toxicology, 14(6): 383-389.
- Karaoz E., Oncu M., Gulle K., Kanter M., Gultekin F., Karaoz S., Mumcu E. 2004. *Effect of chronic fluorosis on lipid peroxidation and histology of kidney tissues in first- and second generation rats*. Biol. trace elem. res., 102(1-3): 199-208.
- Keith L. 1996. *Compilation of EPA's Sampling and Analysis Methods*. Lewis Publishers, 2nd edition, U.S.A.
- Kiely P., Chow J., Eastwood J., Bourke B. 1999. *Fluorosis and Osteomalacia*. J. Arthritis & Rheumatism, 42(9): 2012-2013.
- Kumar A., Pastore P. 2007. *Lead and Cadmium in soft plastic toys*. Current Science, 93(6): 818-822.

- Kwok-Keung D., Chan C., Soo M., Lee R. 2007. *Low-level chronic mercury exposure in children and adolescents: Meta-analysis*. *Pediatrics International*, 49: 80-87.
- Levi P., Hodgson E. 1997. *A Textbook of Modern Toxicology*. Appleton & Lange, 2nd edition, U.S.A.
- Liteplo R., Gomes R. 2002. *Fluorides*. UNEP-ILO-WHO Environmental Health Criteria 227.
- Liu Y., Liu J., Habeebu S., Klaassen C. 1999. *Metallothionein Protects against the Nephrotoxicity Produced by Chronic CdMT Exposure*. *J. of Toxicological Sciences*, 50: 221-227.
- Liu J., Xia T., Yu Y., Sun X., Zhu Q., He W., Zhang M., Wang A. 2005. *The dose-effect relationship of water fluoride levels and renal damage in children*. *J. of Hygiene Research*, 34(3): 287-288.
- Loghman-Adham M. 1997. *Renal effects of Environmental and Occupational Lead exposure : A Review*. *Environmental Health Perspectives*, 105(9): 928-938.
- Louis G., Damstra T., Díaz F., Faustman E., Hass U., Kavlock R., Kimmel C., Kimmel G., Krishnan K., Lauderer U., Sheldon L. 2006. *Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals*. UNEP-ILO-WHO. Environmental Health Criteria 237.
- Ludlow M., Luxton G., Mathew T. 2007. *Effects of fluoridation of community water supplies for people with chronic kidney disease*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22: 2763-2767.
- Lynes M., Yiin X. 2006. *Metallothionein and Anti-Metallothionein, Complementary Elements of Cadmium-Induced Renal Disease*. *J. of Toxicological Sciences*, 91(1): 1-3.
- Matte T. 2003. *Efectos del Plomo en la Salud de la Niñez*. *Salud Pública Mex*, 45(2): S220-S224.
- Mendoza N., de León J., Fernández G., Figueroa J., Páez H., Serrano C. 2006. *Tóxicos renales*. Disponible en <http://ejournal.unam.mx/rfm/no49-1/RFM49109.pdf>

- Meneses F., Richardson V., Lino M., Vidal M. 2003. *Niveles de plomo en sangre y factores de exposición en niños del estado de Morelos, México*. Salud Pública Mex., 45(2): S203-S208.
- Mezzano S., Aros C. 2005. *Enfermedad renal Crónica: Clasificación, Mecanismos de progresión y Estrategias de renoprotección*. Rev. Médica de Chile, 133: 338-348.
- Milton S. 2004. *Estadística para Biología y Ciencias de la Salud*. 3ª Ed., McGraw-Hill Interamericana, España, pp. 592.
- Ministerio de Salud (Minsal). 2005. *Guía Clínica Insuficiencia Renal Crónica Terminal*. 1st Ed. Santiago, pp. 40.
- Miranda M., Kim D., Overstreet A., Paul C., Hull A., Morgan S. 2007. *The Relationship between Early Childhood Blood Lead Levels and Performance on End-of-Grade Tests*. J. Environmental Health Perspectives, 115(8): 1242-1247.
- Montague P. 1998. #597- *Mercury, How much is safe?*. Environmental Research Foundation Home. Disponible en www.rachel.org
- Morales A., Arévalo M., Pérez-Barriocanal F. 2000. *Mecanismos implicados en la nefrotoxicidad producida por aminoglucósidos*. Nefrología, 20(5): 408-414.
- New Jersey Department of Health and Senior Services. 1994. *Hoja Informativa sobre sustancias peligrosas. Cadmio*. pp. 6.
- NOM-199-SSA1-2000, Salud Ambiental. Niveles de plomo en sangre y acciones como criterios para proteger la salud de la población expuesta no ocupacionalmente.
- Norman G., Norman J., Streiner D. 1996. *Bioestadística*. Elsevier, España, pp.286.
- Notimex. 2007. Disponible en <http://www.eluniversal.com.mx/articulos/38626.html>
- Nwankwo E., Ummate I. 2006. *Environmental Lead Intoxication and Chronic Kidney Disease: A Review*. The Internet J. of Nephrology ISSN 1540-2665, 3(1).
- Odigie I., Ladipo., Ettarh R., Izegebu M. 2004. *Effect of chronic exposure to low levels of lead on renal function and renal ultrastructure in SD rats*. Nigerian Journal of Physiological Sciences, 19(1-2): 27-32.

- Oncu M., Kocak A., Karaoz E., Darici H., Savik E., Gultekin F. 2007. *Effect of Long-term Fluoride Exposure on Lipid Peroxidation and Histology of Testes in First- and Second-generation Rats*. Biol. trace elem. res., 118(3): 260-268.
- Oncu M., Gulle K., Karaoz E., Gultekin F., Karaoz S., Karakoyun I., Mumcu E. 2006. *Effect of chronic fluorosis on lipid peroxidation and histology of lung tissues in first and second generation rats*. Toxicology and Industrial Health, 22(9): 375-280.
- Ortega J., Ferrís J., López J., Marco A., García J., Cánovas A., Ortí A., Ibiza E., Molina F., Lorente D. 2003. *Hospitales sostenibles (II). Mercurio: exposición pediátrica. Efectos adversos en la salud humana y medidas preventivas*. Revista Española de Pediatría, 59(3): 274-291.
- Pearse A., Mitchell M. 1993. *Nutrition and Childhood Lead Poisoning*. Ohio State University Extension Factsheet. Human Nutrition and Food Management. HYG-5536-93
- Perry E., Kiortyohann S., Perry M. 1975. *Determination of Cadmium in Blood and Urine by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometry*. Clinical Chemistry, 21(4): 626-629.
- Prioritization of Toxic Air Contaminants (PTAC). 2001. *Mercury*. Children's Environmental Health Protection Act. pp. 9.
- Prüs-Üstün A., Covalán C. 2006. *Ambientes Saludables y Prevención de Enfermedades: hacia una estimación de la carga de morbilidad atribuible al medio ambiente*. OMS.
- Puche R., Rigalli A. 2007. *Enfermedad Renal: Importante factor de riesgo de acumulación de flúor*. Actualizaciones en Osteología, 3(1): 49.
- Ramírez A. 2006. *Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia*. Anales de la Facultad de Medicina, Perú, 67(1): 49-58.
- Restek-Zamarzija N., Momcilovic B., Trosic I, Piasek M., Samarzija M. 1996. *Chronic lead poisoning, renal function and immune response*. Arhiv za higijenu rada I toksikologiju 47(1): 1-8.

- Rodríguez-Iturbe B., Shindu R., Quiroz Y., Vaziri N. 2005. *Chronic exposure to low doses of lead results in renal infiltration of immune cells, NF-kappaB activation, and overexpression of tubulointerstitial angiotensin II*. *Antioxidants & Redox Signaling*, 7(9-10): 1269-1274.
- Rojas M., Espinosa C., Sijas D. 2003. *Asociación entre plomo en sangre y parámetros sociodemográficos en población infantil*. *Rev Saúde Pública*. 37(4): 503-509.
- Roncal C., Mu W., Reungjui S., Kim K., Henderson G., Ouyang X., Nakagawa T., Johnson R. 2007. *Lead, at low levels, accelerates arteriopathy and tubulointerstitial injury in chronic kidney disease*. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 293(4): F1391-F1396.
- Saldaña F. 1996. *Toxicidad de la amalgama dental*. *Revista ADM*, Vol. LIII (6): 277-281.
- Schober S., Sinks T., Jones R., Bolger P., McDowell M., Osterloh J., Garret E., Canady R., Dillos C., Sun Y., Joseph C., Mahaffey K. 2003. *Blood Mercury Levels in US Children and Women of Childbearing Age, 1999-2000*. *J. American Medical Association*, 289 (13): 1667-1674
- Shashi A., Singh J., Thapar S. 2002. *Toxic Effects of Fluoride on Rabbit Kidney*. *Fluoride*, 35(1): 38-50.
- Shivarajashankara Y., Shivashankara A., Bhat P., Rao S. 2001. *Effect of fluoride intoxication on lipid peroxidation and antioxidant systems in rats*. *Fluoride*, 34(2): 108-113.
- Sotomayor J. 2001. *Toxicidad aguda y dosis letal del Hexafluorosilicato de Magnesio en ratas*. *Odontología Sanmarquina*, 1(7).
- Tellez-Plaza M., Navas-Acien A., Crainiceanu C., Guallar E. 2008. *Cadmium Exposure and Hypertension in the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*. *Environmental Health Perspectives*, 116(1): 51-56.
- Thomas L., Hodgson S., Nieuwenhuijsen M., Järup L. 2008. *Early Kidney Damage in a Population Exposed to Cadmium and Other Heavy Metals*. *Environmental Health Perspectives*, disponible en <http://dx.doi.org/>
- Tolos W. 1994. *NIOSH/DBBS: Fluoride in urine. Method 8308*.

- Tsuji J., Williams P., Edwards M., Allamneni K., Kelsh M., Paustenbach D., Sheehan P. 2003. *Evaluation of Mercury in Urine as Indicator of Exposure to Low Levels of Mercury Vapor*. Environmental Health Perspectives, 111(4): 623-630.
- Usuda K., Kono K., Dote T., Nishiura H., Tagawa T. 1999. *Usefulness of the assessment of urinary enzyme leakage in monitoring acute fluoride nephrotoxicity*. Arch. Toxicology, 73: 346-351.
- Valdés F. 1999. *La contaminación por Metales Pesados en Torreón, Coahuila, México*. Texas Center for Policy Studies.
- Varner J., Jensen K., Horvath W., Isaacson R. 1998. *Chronic administration of aluminum-fluoride or sodium-fluoride to rats in drinking water: alterations in neuronal and cerebrovascular integrity*. Brain Research, 784 : 284-298
- Washington State Dep. of Ecology. *Hazardous Waste & Toxic Reduction Program*. Disponible en www.ecy.wa.gov
- Weil M., Bressler J., Parsons P., Bolla K., Glass T., Schwartz B. 2005. *Blood Mercury Levels and Neurobehavioral Function*. J. American Medical Association, 293 (15): 1975-1882
- Wilburn R., Ehrlich J., Welles W. 2007. *Elemental mercury releases attributed to antiques-New York, 2000-2006 (CDC)*. J. of American Medical Association, 298(4):397-398
- World Health Organization (WHO). 1996. *Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace*. Guidelines, Vol. 1.
- World Health Organization (WHO). 2005. *Mercury in Health Care*. Department of Protection of the Human Environment Water, Sanitation and Health.
- Xiong X., Liu J., He W., Xia T., He P., Chen X., Yang K., Wang A. 2007. *Dose-effect relationship between drinking water fluoride levels and damage to liver and kidney functions in children*. Environmental Resources, 103(1): 112-116.
- Xu H., Zhou Y., Zhang J., Liu H., Jing L., Li G. 2007. *Effects of Fluoride on the Intracellular Free Ca^{2+} and Ca^{2+} -ATPase of Kidney*. Biological Trace Element Research, 116: 279-287.

Yang P., Chen H., Tsai J., Lin L. 2007. *Cadmium Induces Ca²⁺-Dependent Necrotic Cell Death through Calpain-Trigged Mitochondrial Depolarization and Reactive Oxygen Species-Mediated Inhibition of Nuclear Factor- κ B Activity*. *Chemical Research in Toxicology*, 20(3): 406-415.

Zhan X., Wang M., Xu Z., Li W., Li J. 2006. *Evaluation of caspase-dependent apoptosis during fluoride-induced liver lesion in pigs*. *Arch. Toxicology*, 80: 74-80.

