

# Enfermedad renal crónica en México y su relación con los metales pesados

## Chronic kidney disease in Mexico and its relation with heavy metals

Nancy Libertad Chávez-Gómez,<sup>a</sup>  
 Alejandro Cabello-López,<sup>b</sup>  
 Rodrigo Gopar-Nieto,<sup>c</sup>  
 Guadalupe Aguilar-Madrid,<sup>b</sup>  
 Kennia Stephanie Marin-López,<sup>d</sup>  
 Maricruz Aceves-Valdez,<sup>b</sup>  
 Carmina Jiménez-Ramírez,<sup>e</sup>  
 María del Carmen Cruz-Angulo,<sup>f</sup>  
 Cuauhtémoc Arturo Juárez-Pérez<sup>b</sup>

Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem in Mexico, causing 25% of deaths related to diabetes mellitus (DM) and 28% related to hypertensive heart disease. In 2008 CKD reached the highest incidence of end-stage renal disease in the world. Diabetes mellitus is the main risk factor associated with CKD in Mexican population; however, heavy metals such as lead, arsenic, cadmium and mercury have been associated to nephropathies. In Mexico there are still high levels of these compounds in occupational and environmental settings; therefore, chronic exposures to these metals persist. In this review we approach to the main mechanisms of action of these metals in the body and its renal effects, as well as information about the sources of exposure to these chemical risks, the relationship between exposure to heavy metals and CKD, coupled with the economic and social consequences of this disease.

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública en México, pues ocasiona el 25% de las muertes en pacientes con diabetes mellitus (DM) y 28% de las muertes relacionadas con cardiopatía hipertensiva. En 2008 la ERC alcanzó la tasa de incidencia más alta de enfermedad renal terminal en el mundo. La DM es el principal factor de riesgo asociado a la ERC en la población mexicana; sin embargo, los metales pesados como el plomo, el arsénico, el cadmio y el mercurio se han relacionado con las nefropatías. En México aún persisten niveles elevados de estos compuestos en diversos trabajos y en el ambiente, lo que condiciona una exposición crónica en la población. En esta revisión se describen los principales mecanismos de acción de estos metales en el organismo, así como sus efectos a nivel renal, además de información acerca de las fuentes de exposición a estos riesgos químicos, la relación entre la exposición a metales pesados y ERC, y, por último, las consecuencias económicas y sociales de esta enfermedad.

### Keywords

Chronic kidney disease  
 Heavy metals  
 Lead  
 Mexico  
 Review

### Palabras clave

Enfermedad renal crónica  
 Metales pesados  
 Plomo  
 México  
 Revisión

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México

<sup>b</sup>Unidad de Investigación de Salud en el Trabajo, Centro Médico Nacional Siglo XXI

<sup>c</sup>Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", Ciudad de México

<sup>d</sup>Servicio de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar 28, "Del Valle"

<sup>e</sup>Laboratorio de Análisis Clínico, Hospital de Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez"

<sup>f</sup>Programa Integral en Salud Renal, Secretaría de Salud de Tlaxcala, Tlaxcala

<sup>b,d,e</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Comunicación con: Cuauhtémoc Arturo Juárez-Pérez

Teléfono: (55) 5761 0725

Correo electrónico: carturojp@gmail.com

**L**a enfermedad renal crónica (ERC) constituye actualmente un problema de salud pública, tanto en México como en el mundo, debido al incremento en su incidencia y prevalencia.<sup>1</sup> En México se estimó entre 1990 y 2010 la carga de la enfermedad de diversas patologías crónicas y se observó un incremento de más del 300% de la ERC, lo cual afectó a ambos sexos y ocupó los primeros lugares de morbilidad y mortalidad.<sup>2</sup> En este sentido, la ERC acorta la esperanza de vida, deteriora la calidad de vida de quienes la padecen y causa discapacidad laboral, que a su vez impacta a nivel económico.<sup>1,3</sup>

A nivel mundial se ha estimado que la ERC afecta aproximadamente entre 8 y 15% de la población. Aunado a esto, los elevados costos de atención deben ser sustentados por los sistemas de salud debido a su complejo manejo terapéutico y multidisciplinario, situación agravada por la insuficiencia de recursos económicos necesarios para atender a los enfermos de esta patología.<sup>4</sup>

Las principales causas de la ERC incluyen la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HAS), las infecciones renales del tracto urinario recurrentes, así como los riesgos ambientales y ocupacionales; generalmente, estos últimos no son considerados como antecedentes de importancia por los médicos, debido a la falta de información al respecto. En los últimos 50 años, los efectos tóxicos que han tenido en el ser humano los metales pesados (plomo, mercurio, cadmio y arsénico) han cobrado relevancia, ya que grandes cantidades de estos productos han sido utilizadas y desechadas como parte de la actividad industrial, y como no son biodegradables, persisten en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo. Por este motivo, se han establecido estrictas medidas de control ocupacional y ambiental, principalmente en Europa y Norteamérica, lo cual ha disminuido sus riesgos. Sin embargo, en países como México aún persisten niveles elevados de estos compuestos en diversos lugares de trabajo, en el ambiente, en suelos y sedimentos, con la consecuente exposición crónica por parte de la población.<sup>5</sup> Por otra parte, cabe resaltar que los niveles de plomo en la sangre constituyen un factor de riesgo para la salud de los mexicanos, principalmente por el uso extendido y centenario de utensilios de barro vidriado, aunado a que México se ubica en el quinto lugar mundial en la producción de plomo y la fabricación de baterías representa más del 75% del consumo<sup>6</sup> de este conocido metal nefrotóxico que ha sido ampliamente utilizado en diversas actividades laborales y sociales,<sup>7</sup> lo cual ha contribuido a la carga global de la enfermedad por el incremento en los niveles de plomo en sangre en 308% durante el periodo de 1990-2010.<sup>2</sup>

## Enfermedad renal crónica

La ERC es producto del deterioro progresivo e irreversible de la función renal; conlleva una incapacidad para remover los productos de desecho y para mantener el equilibrio ácido-básico de líquidos y electrólitos en el organismo.<sup>8</sup>

Para definir el daño renal crónico debe transcurrir un tiempo  $\geq 3$  meses y debe presentarse una o más de las siguientes características:<sup>9</sup>

- Alteraciones en la composición de la orina o sangre.
- Alteraciones estructurales renales detectadas por exámenes de imagen.
- Alteraciones en la biopsia renal.
- Presencia de una tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  de superficie corporal, por un lapso  $\geq 3$  meses, con o sin los otros signos descritos previamente.

A pesar de que en condiciones normales los individuos sanos excretan cantidades muy pequeñas de proteínas en la orina ( $< 30 \text{ mg/dL}$ ), si esta excreción de proteínas persiste, entonces constituye un marcador de daño renal. La excreción de tipos específicos de proteínas (como albúmina o proteínas de bajo peso molecular) dependerá del tipo de daño renal. Así, el aumento en la excreción de albúmina es un marcador sensible de daño renal asociado a la diabetes, enfermedad glomerular e hipertensión; mientras que la excreción de proteínas de bajo peso molecular es un marcador sensible para enfermedades tubulointersticiales.<sup>4</sup>

## La ERC en México y el mundo

En México en el año 2010, las enfermedades crónicas no transmisibles contribuyeron con el 71% de la carga global de la enfermedad. Entre los años 1990 y 2010, la mortalidad en el sexo masculino cambió sus tendencias, especialmente la ERC aumentó 393% y pasó de la vigésima a la quinta posición con 122 916 años de vida perdidos por muerte prematura,<sup>2</sup> mientras que la cardiopatía isquémica pasó de la novena a la segunda posición. En el mismo sentido, la nefropatía crónica también se incrementó en las mujeres en 343% y se ubicó como la segunda causa de mortalidad con 125 117 años de vida perdidos por muerte prematura.<sup>2</sup> Así, en México la ERC contribuye con el 25% de las muertes por DM, 28% de las muertes relacionadas con cardiopatía hipertensiva y con el 6% de las defunciones por nefritis y nefrosis,<sup>2</sup> mientras que la mortalidad por ERC a nivel global se ha incrementado de 9.6/100 000 personas en 1999 a 11.1/100 000 en el 2010.<sup>10</sup>

Además, México se ubica entre los tres primeros países en el mundo con mayores pérdidas de salud por esta enfermedad (con 104 268 años de vida asociados a discapacidad)<sup>2</sup> y llama la atención que a nivel mundial se estimó que el número de personas afectadas con ERC ha aumentado de 886 023 en 1999 a 1 131 594 en 2003.<sup>11</sup> Al considerarse la carga de la enfermedad atribuible a factores de riesgo, aquellos que se incrementaron de manera relevante en el periodo entre 1990 y 2010 fueron los niveles elevados de plomo en sangre (308%), el índice de masa corporal (IMC)  $\geq 25$  (185%), la glucosa alterada en ayuno (149%) y el colesterol elevado (111%),<sup>2</sup> todos ellos importantes en el desarrollo de la ERC.

Aunado a lo anterior, México tuvo en 2008 la tasa de incidencia más alta de enfermedad renal terminal en el mundo, con 557 casos/millón de habitantes en el estado de Morelos y 400 casos/millón de habitantes en Jalisco, solo seguido por Taiwán y los Estados Unidos (384 y 362 casos/millón de habitantes, respectivamente).<sup>12</sup> Esto refleja la enorme importancia de la ERC como un problema de salud pública en México.

En un estudio realizado en la ciudad de Morelia, Michoacán, México, durante el periodo 1999-2000, se reportó la presencia de 3564 adultos mayores de 18 años con ERC, de los cuales el 62.5% se encontró en estadio 1, el 29% en estadio 2, el 8.14% en estadio 3, y menos del 1% en los estadios finales. Los factores de riesgo asociados a los estadios finales fueron el tabaquismo, la ingesta de alcohol, ser mujer, tener más de 65 años, tener escolaridad primaria y tener ingresos  $< 4$  dólares/día.<sup>13</sup> Asimismo, durante el periodo de 1999-2004 se realizó la *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), que comprendió una muestra de 15 625 adultos mayores de 20 años en los Estados Unidos. En esta encuesta se determinó una prevalencia de ERC del 11%, es decir 19.2 millones de pacientes con la siguiente distribución por etapas clínicas: 3.3% (5.9 millones) en etapa 1; 3.0% (5.3 millones) en etapa 2; 4.3% (7.6 millones) en etapa 3; 0.2% (400 mil) en etapa 4, y 0.2% (300 mil) en etapa 5 con enfermedad renal terminal (cuadro I).<sup>14,15</sup> Cabe resaltar que el porcentaje con una tasa de filtración glomerular (TFG)  $< 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, fue casi la mitad del observado en la población de Morelia, debido a que este último fue un estudio representativo de la población adulta, y el de Morelia se realizó únicamente considerando los casos con ERC.

### Factores de riesgo para la ERC

La DM es el principal factor de riesgo asociado a la ERC en la población mexicana, con un estimado de más de 6 millones de diabéticos diagnosticados en

2012.<sup>16,17</sup> Se calcula que para el año 2020 habrá en México 20.1 millones de pacientes con DM. Además, se ha reportado que aproximadamente el 75% de los diabéticos no tiene buen control metabólico, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones como la ERC, que se presenta en promedio después de 10 años del diagnóstico de DM.<sup>18</sup> Asimismo, se ha reportado que de 30 a 40% de los diabéticos se encuentran en las primeras etapas de la ERC y un tercio de estos desarrollará ERC terminal.<sup>19</sup> También la Secretaría de Salud de México reportó que de cada 100 egresos hospitalarios por complicaciones de DM, 24 tuvieron diagnóstico de alguna enfermedad renal.<sup>20</sup>

Aunado a la DM, en el 2012 la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición<sup>17</sup> reportó un aumento en la prevalencia de la obesidad y sobrepeso, los cuales representan factores de riesgo para el incremento de la ERC. La obesidad, asociada con hipertensión, albúminuria y dislipidemia tienen un impacto muy importante en la progresión de la ERC.<sup>21</sup> Además, la HAS incrementó entre 2000 y 2006 su prevalencia 19.7%, hasta afectar a uno de cada tres adultos mexicanos (es decir el 31.6% de la población),<sup>22</sup> y su prevalencia fue mayor en adultos con obesidad (42.3%) y en adultos con diabetes (65.6%) en comparación con los adultos con IMC  $< 25$ .

### Los metales pesados y la ERC

Los metales como el hierro, el cobre, el zinc y el manganeso son esenciales para el adecuado funcionamiento de los sistemas biológicos. Sin embargo, ciertos metales pesados, como el plomo, son tóxicos para el organismo humano, incluso a niveles bajos de exposición, como sucede frecuentemente en los ámbi-

**Cuadro I** Estadios de la enfermedad renal crónica\*

Estadio	Descripción	TFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )†
1	Daño renal con TFG normal o elevada	$\geq 90$
2	Daño renal con descenso leve de TFG	60-89
3	Descenso moderado de TFG	30-59
4	Descenso severo de TFG	15-29
5	Enfermedad renal terminal	$< 15$ o diálisis

TFG = tasa de filtración glomerular

\*National Kidney Foundation: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Classification System*<sup>15</sup>

†Mililitro/minuto/1.73 metros cuadrados

tos ocupacional y ambiental.<sup>23,24</sup> Así, la exposición crónica a niveles bajos de estos metales se ha generalizado en ciudades industrializadas y en los ambientes domésticos urbanos, y si se considera que estos metales se acumulan lentamente en el organismo, se convierten en una fuente endógena de exposición.<sup>25</sup> Ciertos metales como el plomo, el cadmio y el arsénico se han relacionado con diferentes enfermedades orgánicas, entre las cuales destacan las nefropatías y las alteraciones vasculares.<sup>26</sup>

### Metabolismo de los metales

La absorción intestinal de los metales divalentes como el cadmio y el plomo se lleva a cabo por el transportador de metales divalentes-1 (DMT-1), el cual se encuentra en el duodeno, los eritrocitos, el hígado y las células del túbulito contorneado proximal (TCP) y muestra una gran afinidad por otros metales divalentes, como el níquel, el manganeso, el zinc y el cobre. Ante una disminución en la ingesta de hierro y zinc, la expresión del DMT-1 se incrementa, lo cual favorece la absorción intestinal de plomo y aumenta la toxicidad de este metal. Posteriormente, estos metales son metabolizados en el hígado, en donde se unen a proteínas de bajo peso molecular, denominadas metallocioneínas (MT), las cuales se encuentran ampliamente distribuidas en el organismo. Estas proteínas contienen una gran cantidad del aminoácido cisteína, el cual les confiere una elevada afinidad para reaccionar y almacenar metales como el cadmio, el mercurio, el cobre, el plomo, el níquel, el cobalto y el hierro. Su principal función es almacenar en el medio intracelular metales esenciales como el zinc y cobre y transferirlos a metaloproteínas, factores de transcripción y enzimas. Las MT también participan en la eliminación de radicales libres y en procesos de reparación y regeneración celular.<sup>5</sup>

### Plomo (Pb)

El primer caso reportado de nefrotoxicidad asociada al plomo fue descrito en el siglo XIX y desde entonces la exposición a concentraciones elevadas de plomo ha sido considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial y daño renal.<sup>5</sup> En su forma elemental e inorgánica, el plomo se absorbe principalmente por vía digestiva y respiratoria, a diferencia del plomo orgánico que se absorbe primordialmente por vía dérmica. En su estructura molecular, el plomo es similar al calcio, por lo que más del 90% del plomo se almacena en los huesos.<sup>25</sup> Además, la absorción intestinal de este metal es mayor en los niños que en los adultos (50% frente a 10-20%), por lo que son más susceptibles a los efectos neurotóxicos y hema-

totóxicos de este metal, que afecta también al sistema reproductivo y renal.<sup>27</sup> La principal vía de excreción del plomo es la vía renal.<sup>5</sup> El Pb unido a proteínas de bajo peso molecular (menos del 1% del total) se filtra libremente a través del glomérulo y es reabsorbido por las células del TCP por el proceso de endocitosis. En el interior de la célula, el Pb causa daño mitocondrial, formación de radicales libres, deplección intracelular de glutatión y apoptosis.<sup>5</sup>

De acuerdo con la reversibilidad de la enfermedad, se han descrito dos tipos de nefropatía por plomo:

- Una nefropatía aguda, caracterizada por un déficit en los mecanismos de transporte tubular, la cual se comporta clínicamente como un síndrome de Fanconi y morfológicamente con la presencia de cambios degenerativos en el epitelio tubular con cuerpos de inclusión nuclear, los cuales pueden ser reversibles tras el tratamiento quelante.
- Una nefropatía crónica caracterizada por cambios glomerulares y túbulito-intersticiales que resultan en falla renal, hipertensión e hiperuricemia, procesos que son irreversibles.<sup>24</sup> Este último tipo de nefropatía puede ser más común en los trabajadores con exposiciones altas a plomo, como en la minería, refinería de plata y cobre, en la industria metalúrgica, productoras de acumuladores, recicladores de baterías usadas y entre los alfareros de barro vidriado con plomo (BVPb).<sup>28-30</sup>

En este sentido, Payton (1994) y Staessen (1992) reportaron una relación inversa entre la depuración de creatinina y el nivel de plomo en la sangre<sup>31</sup> y demostraron, así, que la exposición crónica a niveles altos de Pb (70-80 µg/dL) es un claro factor de riesgo para el desarrollo de ERC.<sup>32</sup> Sin embargo, la exposición crónica a niveles menores (40 µg/dL) también representa un riesgo para el desarrollo de daño renal,<sup>30</sup> y aun exposiciones menores (< 5 µg/dL) pueden condicionar un daño renal progresivo, caracterizado por un aumento de la excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular y enzimas lisosomales.<sup>24</sup>

Estudios epidemiológicos realizados en población general adulta han reportado una relación entre los niveles de Pb en sangre y hueso y la disminución de la función renal a largo plazo. Así, niveles mayores de plomo en tibia y en sangre se han relacionado con un incremento en los niveles de creatinina sérica, situación que se exacerba en los pacientes diabéticos, con un incremento de hasta 17 veces en los niveles de creatinina sérica.<sup>33</sup> Asimismo, la exposición ambiental a plomo se ha relacionado con una disminución en la tasa de filtración glomerular en enfermos renales no diabéticos<sup>34</sup> y en adolescentes de 12 a 20 años con niveles bajos de plomo en sangre (1.5 µg/dL).<sup>35</sup>

El diagnóstico de ERC por plomo es un diagnóstico clínico en esencia, ya que demanda una historia laboral exhaustiva, así como de datos de exposición ambiental y de hábitos en la preparación de alimentos; esta información clínica debe apoyarse en estudios de laboratorio, como la determinación de los niveles de plomo sanguíneo y la estimación del acumulado en hueso (el plomo en sangre nos refleja una exposición aguda —vida media de 30 días—, mientras que los niveles de plomo en hueso reflejan la dosis acumulada para exposiciones crónicas).<sup>32</sup> En México los valores de referencia para la concentración de plomo permitida en sangre tanto en niños como en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia es de 10 µg/dL y para el resto de la población no ocupacionalmente expuesta es 25 µg/dL,<sup>36</sup> en comparación con los niveles de plomo permitidos en sangre venosa para los trabajadores expuestos, que es 30 µg/100 mL.<sup>37</sup> No obstante, ante la probabilidad de desarrollar ERC, se han identificado diversos indicadores de nefrotoxicidad incipiente<sup>24</sup> que pueden orientar el diagnóstico, por ejemplo, la creatinina sérica y en orina proteínas de alto peso molecular, como albúmina, transferrina e inmunoglobulina G, proteínas de bajo peso molecular (proteínas de unión a retinol [URBP], microglobulina β2 y microglobulina α-1-urinaria), enzimas urinarias y marcadores de daño tubular (N-acetilglucosaminidasa, fosfatasa alcalina y γ-glutamil transferasa).

### Cadmio (Cd)

En la década de 1950 se comenzó a reconocer en Japón la asociación de la exposición ambiental al cadmio con una mayor frecuencia de mujeres con enfermedad renal crónica, caracterizada por disfunción tubular y osteomalacia denominada enfermedad “itai-itai”.<sup>5</sup> Evidencia experimental ha demostrado que la exposición a este metal causa estrés oxidativo, estados inflamatorios y lipoperoxidación en el organismo. En este sentido, la exposición crónica a dosis bajas de cadmio (desde 0 hasta 100 mg CdCl<sub>2</sub>/l) afecta tanto al túbulito proximal como a la filtración glomerular a nivel experimental.<sup>38,39</sup>

Después de ingerir cadmio, este se une a la albúmina y es transportado al hígado, donde se une al glutatión (GSH) y a la metalotioneína-1 (MT1). El complejo Cd-MT1 es secretado en la bilis y posteriormente reabsorbido en la sangre por medio de la circulación enterohepática. El Cd-MT1 es un complejo de bajo peso molecular (< 7 kDa) que se filtra fácilmente a través del glomérulo y es reabsorbido en su totalidad en el segmento S1 del TCP por endocitosis, en un proceso mediado por las proteínas megalina y cubilina.<sup>5</sup> Únicamente el 10% del cadmio filtrado se reabsorbe en los segmentos distales de la nefrona y es

posible que el efecto hipercalciúrico del cadmio sea consecuencia de la inhibición de la actividad del canal de calcio en el túbulito distal.<sup>40</sup>

Otro mecanismo de nefrotoxicidad del cadmio es mediado por la formación de anticuerpos anti-MT, ya que ante la exposición a este metal y como una respuesta protectora para limitar su toxicidad, a nivel hepático y renal se incrementa la producción de MT. Sin embargo, una vez que se excede la capacidad de las MT para captar cadmio, este induce la formación de autoanticuerpos contra las MT, los cuales son también tóxicos para las células del TCP.<sup>5</sup>

Asimismo, se ha reportado que la exposición crónica a niveles bajos tanto de cadmio (0.41 µg/l) como de plomo en sangre (1.58 µg/l) en adultos mayores de 20 años son importantes factores de riesgo para el desarrollo de albuminuria (razón de momios [RM] = 2.34) y disminución de la TFG (RM = 1.98), además de atrofia tubular proximal asociada a fibrosis intersticial y cambios vasculares, con la consecuente disminución en la filtración glomerular, daño por lipoperoxidación, inflamación y edema mitocondrial.<sup>41</sup>

El cadmio tiene una vida media de más de 10 años en el organismo y se ha calculado que del total de la carga corporal, el 50% se acumula a nivel renal, lo que condiciona un aumento en la excreción de proteínas, calcio y otras moléculas, dando lugar a nefritis intersticial crónica, aunada a lesiones a nivel del glomérulo con engrosamiento por presencia de células inflamatorias locales, las cuales alternan áreas inflamatorias y de necrosis en el glomérulo y los túbulos renales.<sup>42</sup>

Para estimar el tiempo de exposición al cadmio y establecer un diagnóstico oportuno, se debe preguntar por la probable exposición ocupacional a este metal en los trabajadores de industrias que producen baterías, pigmentos, recubrimientos para metales, plásticos y algunas aleaciones de metales; también se les debe preguntar si son fumadores. Asimismo, se ha propuesto la doble medición de este metal, ya que la presencia de cadmio en sangre refleja una exposición aguda, mientras que una medición urinaria refleja la concentración renal de este compuesto y es de utilidad para valorar la exposición crónica.<sup>5</sup>

### Arsénico (As)

El arsénico inorgánico es uno de los contaminantes ambientales más abundantes y millones de personas —principalmente en Asia y Latinoamérica— se encuentran expuestas a él, ya que es un contaminante frecuente del agua potable. En este sentido, en México se ha documentado y registrado la presencia de arsénico en los acuíferos de cuatro estados: Coahuila, Durango, Chihuahua e Hidalgo.<sup>43</sup> Otras formas de exposición menos frecuentes son los medicamentos

con arsénico, como el trióxido de arsénico, el cual se utiliza en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda, y otros medicamentos utilizados en el manejo de la enfermedad del sueño y la leishmaniasis.<sup>5</sup> Los principales sitios de daño inducido por el arsénico en el riñón incluyen los capilares, los túbulos y los glomérulos, lo cual condiciona la presencia de hematuria y proteinuria, oliguria, shock y deshidratación, y se presenta como insuficiencia renal, necrosis cortical y en casos extraordinarios, cáncer.<sup>44</sup>

El arsénico inorgánico ingerido en el agua se absorbe eficientemente (80-90%) en el intestino, así como por vía dérmica e inhalación. Algunas de las principales proteínas caracterizadas para el transporte de arsénico son la acuaporina-10, GLUT-5 y los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPB). La desnutrición, una baja ingesta de selenio, ácido fólico y vitamina B12 juegan un papel muy importante en la cinética del arsénico, ya que favorecen una mayor absorción de este metal.<sup>45</sup> Al igual que en la nefrotoxicidad inducida por plomo, el arsénico y su fosforilación oxidativa inciden en una reducción en el transporte de sodio, fosfato y glucosa, lo cual causa síndrome de Fanconi, que se caracteriza por fosfaturia, glucosuria y proteinuria de bajo peso molecular.<sup>46</sup> La albuminuria presente en la nefrotoxicidad por arsénico puede estar relacionada con la lesión directa sobre el podocito o por mecanismos relacionados con disfunción endotelial, ya que el arsénico incrementa la expresión de la molécula de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) y de los receptores de angiotensina I.<sup>47,48</sup>

### Mercurio (Hg)

Este metal se encuentra en forma líquida en la naturaleza; sin embargo, el vapor de mercurio posee mayor toxicidad. El mercurio no es esencial para ningún proceso biológico, pero se acumula en el organismo de muchos seres vivos y presenta estados de oxidación: Hg<sup>1+</sup> y Hg<sup>2+</sup>. La atmósfera es la principal fuente de Hg, el cual se acumula como producto de la desgasificación natural de la corteza terrestre y las actividades humanas. En el ambiente, el mercurio puede sufrir una biometilación por los microorganismos de los sedimentos de agua dulce y salada y, por tanto, formar el metilmercurio, el cual es incorporado a la cadena alimenticia a través de los peces. Por otro lado, la exposición laboral a este metal se produce en las industrias químicas de álcalis clorados, en fábricas de dispositivos eléctricos, en la elaboración de amalgamas y durante la extracción de oro. La intoxicación por metilmercurio se manifiesta clínicamente por una reducción intensa del campo visual, bronquitis, neumonitis, temblores, excitabi-

lidad, sialorrea, gingivitis intensa, entre otros.<sup>49</sup> La exposición crónica a niveles elevados de mercurio inorgánico, así como la inhalación de vapores de mercurio elemental, la ingestión de sales de mercurio divalente o el uso de cosméticos que contienen mercurio inorgánico pueden desencadenar un síndrome nefrótico con albuminuria grave o necrosis tubular aguda.<sup>50</sup> En 1980, Roels *et al.* reportaron en un grupo de trabajadores expuestos a mercurio un incremento en la excreción urinaria de proteínas de alto peso molecular (albúmina, transferrina e IgG), lo cual era indicativo de disfunción glomerular temprana; además, el TCP resultó afectado, pues presentó un aumento en la excreción urinaria de productos de la actividad de la galactosidasa-β lisosomal, los cuales se correlacionaron con el nivel de mercurio. Además, la nefrotoxicidad asociada a la exposición de vapores de mercurio incrementó significativamente, con niveles de mercurio > 50 µg Hg/g creatinina.

### La nefropatía mesoamericana

Recientemente se ha reportado una epidemia emergente de ERC en Centroamérica, la cual se ha denominado nefropatía mesoamericana. Esta patología se ha descrito principalmente en personas del sexo masculino, agricultores de comunidades de la zona del Pacífico, especialmente de la caña de azúcar. Clínicamente son asintomáticos, pueden presentar tensión arterial normal o discretamente elevada, y posteriormente presentan una reducción progresiva de la tasa de filtración glomerular, proteinuria en rango no nefrótico (< 3 g/24 h), hiperuricemia e hipokalemia; su diagnóstico se hace principalmente por exclusión.<sup>10</sup> El dato histopatológico observado es una alteración tubulointersticial,<sup>51</sup> aunque también se ha descrito isquemia glomerular con glomeruloesclerosis secundaria.<sup>52</sup> Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta patología se han postulado la deshidratación, el golpe de calor, una disminución del volumen circulante, la hiperuricemia, el exceso de fructosa, así como la exposición ocupacional a metales pesados, tales como el arsénico, el mercurio, el cadmio y el plomo, además de estar expuesto a pesticidas, medicamentos neurotóxicos, enfermedades infecciosas como leptospirosis, o tener susceptibilidad genética, entre otros. Otro factor de riesgo importante que hay que tomar en cuenta es el uso de solventes en el desarrollo de daño renal, que a pesar de haberse descrito hace más de 100 años (Rheinhard 1887, Glaeser 1892),<sup>53</sup> en la actualidad no se ha podido encontrar una relación unicausal e inobjetable entre algún disolvente específico y el daño renal, pero sí se ha podido encontrar una relación positiva entre la exposición a solventes y el

desarrollo de glomerulonefritis. No obstante, a nivel experimental se ha evaluado el efecto de mezclas de disolventes orgánicos como gasolina, dimetilbenceno y formaldehído inoculados por vía inhalatoria, y se ha encontrado a nivel histológico un daño en los túbulos proximales renales, la presencia de vacuolas en las células proximales tubulares y una proliferación del epitelio parietal en el glomérulo, así como apoptosis.<sup>54</sup>

## Discusión y conclusiones

La ERC actualmente constituye uno de los principales problemas de salud pública en México; los datos reportados hasta el año 2010 señalan una incidencia de ERC de 377 casos por millón de habitantes y alrededor de 52 000 pacientes se encontraban en terapias sustitutivas, de los cuales el 80% fueron atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Además, la ERC se encuentra entre las primeras 10 causas de mortalidad general en el IMSS y constituye la octava causa de defunción en los varones en edad productiva y la sexta en las mujeres de 20 a 59 años.<sup>55</sup>

Cabe resaltar que ciertas condiciones sociodemográficas incrementan el riesgo de presentar ERC, ya que en los individuos que habitan comunidades con rezago económico la prevalencia de esta enfermedad es mayor. Esto se ha atribuido a varios factores agravantes, entre los que destacan:

- La conducta de salud, que implica una falta de información con respecto a conductas de prevención, conductas de riesgo y de respuesta ante la enfermedad.
- Un limitado acceso a servicios de salud y la falta de recursos para el tratamiento.
- Factores biológicos como bajo peso al nacer, una alimentación pobre en nutrientes, factores genéticos.
- Factores ambientales y ocupacionales, como la exposición a contaminantes (plomo, cadmio, arsénico y mercurio) y la falta de acceso a agua potable.<sup>56</sup>

Es muy importante destacar que tanto la hipertensión como la diabetes mellitus son los factores de riesgo más importantes en la progresión del daño renal, por lo que su adecuado control mediante una disminución de la tensión arterial y de la excreción de proteínas es parte fundamental del tratamiento para estos pacientes, siendo los antagonistas del sistema renina-angiotensina los medicamentos actualmente más aceptados, ya que preservan la funcionalidad renal no solo controlando la tensión arterial sino también por sus propiedades antiproteinúricas, antifibróticas y antiinflamatorias.<sup>57</sup>

Otro aspecto relevante de la ERC es el impacto económico que representa. Según la Organización Panamericana de la Salud, la nefropatía es la complicación más costosa de la DM.<sup>58</sup> Además, en México se reportó que la hemodiálisis (HD) genera un gasto en el sector público de entre 45 y 70 dólares por sesión, en comparación con el servicio privado, que alcanza un rango entre 61 y 65 dólares por sesión. En total el gasto aproximado se calcula en más de 180 millones de dólares anuales para atender a casi 19 000 pacientes con HD, por lo que se requerirían cerca de 664 millones de dólares adicionales para lograr una cobertura universal de los pacientes mexicanos con ERC terminal.<sup>59</sup>

Si bien el plomo fue retirado de diversos procesos y productos como la gasolina, en México continúa utilizándose ampliamente por la población general y en la industria; ejemplo de esto fue la producción de plomo en México, que representó el 3% de los 4.29 millones de toneladas métricas producidas a nivel mundial en 2009,<sup>6</sup> así como su uso extendido entre los alfareros y artesanos del barro vidriado, cuyos procesos de trabajo y productos, como los utensilios de cocina y las artesanías, contienen plomo.<sup>6,28</sup> Se ha estimado que hay de 18 a 22 millones de personas expuestas al plomo a nivel mundial,<sup>7</sup> y mientras que en otros países ha disminuido la exposición a este metal, en México todavía ciertos sectores de la población viven y trabajan en zonas aledañas a las industrias que utilizan plomo, como las empresas mineras, las refinadoras de metales pesados, las productoras y recicladoras de baterías, entre otras, las cuales, a su vez, contaminan el aire y los suelos.<sup>6,7,28</sup> En un reciente metaanálisis<sup>60</sup> se estimaron las medias geométricas de plomo en sangre en las poblaciones urbanas (8.85 µg/dL) y rurales (22.24 µg/dL) de México, lo cual demostró la persistencia de niveles elevados de este metal en la población. Es por ello que el estudio de la ERC no solo debe enfocarse en aspectos biológicos del enfermo, sino abarcar diferentes rubros, como los factores ambientales y ocupacionales, puesto que no se tiene cuantificada con precisión la población expuesta a este metal en México, tanto ocupacional como ambientalmente.<sup>6</sup>

Finalmente, el conocimiento de los efectos que producen los metales pesados en el riñón es necesario para el ejercicio clínico, ya que la ERC es atribuida en mayor medida a las complicaciones de las enfermedades crónicas y se dejan de lado los factores ocupacionales y ambientales que influyen en la aparición y complicación de la enfermedad renal. Asimismo, es probable que exista un subregistro de la cantidad de enfermos renales cuya patología tiene un origen en la exposición a metales pesados, lo cual podría influir en el curso clínico de la enfermedad y permitiría detectar ciertas poblaciones susceptibles de padecer una nefropatía.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del

Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-70.
2. Lozano R, Gómez-Dantés H, Garrido-Latorre F, Jiménez-Corona A, Campuzano-Rincón J et al. La carga de enfermedad, lesiones, factores de riesgo y desafíos para el sistema de salud en México. *Salud Pública Mex.* 2013;55(6):580-94.
3. Esquivel-Molina CG, Prieto-Fierro JG, López-Robledo J, Ortega-Carrasco R, Martínez-Mendoza JA, Velasco-Rodríguez VM. Calidad de vida y depresión en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis. *Med Int Mex.* 2009;25(6):443-9.
4. Robles-Osorio ML, Sabath-Silva E, Sabath E. Arsenic-mediated nephrotoxicity. *Ren Fail.* 2015;37(4):542-7.
5. Sabath E, Robles-Osorio ML. Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados. *Nefrología.* 2012;32(3):279-86.
6. Occupational Knowledge International (OKI) y Fronteras Comunes. México: Exportando riesgos: Envíos de baterías de plomo usadas desde Estados Unidos hacia México, aprovechan la debilidad de las normas de protección ambiental y de salud de los trabajadores. San Francisco, Estados Unidos: OKI/Distrito Federal, México: Fronteras Comunes;2011 Disponible en [http://www.okinternational.org/docs/ExportingHazards\\_Spanish.pdf](http://www.okinternational.org/docs/ExportingHazards_Spanish.pdf) [Consultado el 15 de noviembre de 2015].
7. Fondo Nacional para el Fomento de las Artesanías (FONART)-Blacksmith Institute. México: Informe 2010. Uso de plomo en la alfarería en México. FONART-Blacksmith Institute;2010. Disponible en <http://alfareria.org/sites/default/files/images/InformePbAlfareria2010.pdf> [Consultado el 3 de agosto de 2015].
8. Piedrahita-Echeverry VM, Prada-Meza MC, Vargas-Ruiz JJ, Vélez-Echeverry C, Serna-Higuera LM, Serrano-Gayubo AK et al. Causas de enfermedad renal crónica en niños atendidos en el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, Colombia, entre 1960 y 2010. *IATREIA.* 2011;24(4):347-52.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.
10. Almaguer M, Herrera R, Orantes CM. Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Agricultural Communities. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):9-15.
11. US Renal Data System. USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2005.
12. Yeun JY, Ornt DB, Depner TA. Hemodialysis. En: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al. Brenner & Rector's The Kidney. 9th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. pp. 2295-6.
13. Amato D, Alvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Ávila-Díaz M, Arreola F et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl.* 2005;(97):S11-7.
14. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1-12.
15. Emmet M, Fenves AZ, Schwartz JC. Approach to the Patient with Kidney Disease. En: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al. Brenner & Rector's The Kidney. 9th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 862.
16. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno F, Tapia-Yáñez T, Muñoz A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl.* 2010;31(1):7-11.
17. Instituto Nacional de Salud Pública [Internet]. México: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Evidencia para la política pública en salud. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control; 2012. Disponible en <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/DiabetesMellitus.pdf> [Consultado el 3 de agosto de 2015].
18. Acosta-Leyva JA, Ruiz-Ríos R, Preza-Martinez JA, Calderón-Garcidueñas AL. Frecuencia de daño renal y síndrome metabólico en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 y/o Hipertensión arterial en el primer nivel de atención rural y evaluación de respuesta a tratamiento. *Rev Med UV.* 2012;12(1):14-9.
19. Yee J. Diabetic Kidney Disease: Chronic Kidney Disease and Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2008;21(1):8-10.
20. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. México: Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus Tipo 2 Primer Trimestre-2013; 2013. Disponible en [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol\\_diabetes/dm2\\_bol1\\_2013.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/bol_diabetes/dm2_bol1_2013.pdf) [Consultado el 9 de noviembre de 2015].
21. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int.* 2001;59(4):1498-509.
22. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Villalpando S, Rodríguez-Gilabert C, Durazo-Arvizu R et al. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Mex.* 2010;52(Suppl 1):S63-71.
23. Ladou J. Occupational & Environmental Medicine. 2nd ed. Connecticut: Appleton and Lange; 1997.
24. Rastogi SK. Renal effects of environmental and occupational lead exposure. *Indian J Occup Environ Med.* 2008;12(3):103-6.

25. Sanín LH, González-Cossío T, Romieu I, Hernández-Ávila M. Acumulación de plomo en hueso y sus efectos en la salud. *Salud Pública Mex.* 1998;40(4): 359-68.
26. Osorio-Yáñez C, Aylón-Vergara JC, Arreola-Mendoza L, Aguilar-Madrid G, Hernández-Castellanos E, Sánchez-Peña LC et al. Blood Pressure, Left Ventricular Geometry, and Systolic Function in Children Exposed to Inorganic Arsenic. *Environ Health Perspect.* 2015;123(6):629-35.
27. Al-Attar AM. Antioxidant effect of vitamin E treatment on some heavy metals-induced renal and testicular injuries in male mice. *Saudi J Biol Sci.* 2011; 18(1):63-72.
28. Flores-Ramírez R, Rico-Escobar E, Núñez-Monreal JE, García-Nieto E, Carrizales L, Ilizaliturri-Hernández C et al. Exposición infantil al plomo en sitios contaminados. *Salud Pública Mex.* 2012;54(4):383-92.
29. Torres-Alanís O, Garza-Ocañas L, Piñeyro-López A. Contaminación ambiental y salud. Parte II. Plomo: Exposición en adultos, experiencia clínica con el uso del DMSA. *CiENCIA UANL.* 2001;4(4):415-9.
30. Hernández-Serrato MI, Fortoul TI, Rojas-Martínez R, Mendoza-Alvarado LR, Canales-Treviño L, Bochichio Riccardelli T et al. Lead blood concentrations and renal function evaluation: study in an exposed Mexican population. *Environ Res.* 2006;100(2):227-31.
31. Weaver VM, Lee BK, Ahn KD, Lee GS, Todd AC, Stewart WF, et al. Associations of lead biomarkers with renal function in Korean lead workers. *Occup Environ Med.* 2003;60(8):551-62.
32. Ekong EB, Jaar BG, Weaver VM. Lead-related nephrotoxicity: A review of the epidemiologic evidence. *Kidney Int.* 2006;70(12):2074-84.
33. Tsaih SW, Korrick S, Schwartz J, Amarasinghe C, Aro A, Sparrow D, et al. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: The normative aging study. *Environ Health Perspect.* 2004;112(11):1178-82.
34. Lin JL, Lin-Tan DT, Li YJ, Chen KH, Huang YL. Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. *Am J Med.* 2006;119 (8):707.e1-9.
35. Fadrowski JJ, Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Weaver VM, Furth SL. Blood lead level and kidney function in US adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2010;170(1):75-82.
36. Secretaría de Salud (México). Norma Oficial Mexicana 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. México: Secretaría de Salud; 2000. Disponible en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/199ssa10.html> [Consultado el 6 de noviembre de 2015]
37. Secretaría de Salud (México). Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-2011, Salud ambiental-índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas. México: Secretaría de Salud; 2009. Disponible en [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=524987&fecha=06/06/2012](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=524987&fecha=06/06/2012) [Consultado el 7 de noviembre de 2015].
38. Kim NH, Hyun YY, Lee KB, Chang Y, Rhu S, Oh KH, et al. Environmental Heavy Metal Exposure and Chronic Kidney Disease in the General Population. *J Korean Med Sci.* 2015;30(3):272-7.
39. Thijssen S, Maringwa J, Faes C, Lambrechts I, Van Kerckhove E. Chronic exposure of mice to environmentally relevant, low doses of cadmium leads to early renal damage, not predicted by blood or urine cadmium levels. *Toxicology.* 2007;229(1):145-56.
40. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Poujeol P, Cougnon M. Acute study of interaction among cadmium, calcium, and zinc transport along the rat nephron in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;287(5):F1067-75.
41. Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Munther P, Silbergeld E, Jaar B, et al. Blood Cadmium and Lead and Chronic Kidney Disease in US Adults: A Joint Analysis. *Am J Epidemiol.* 2009;170(9): 1156-64.
42. Mendoza-Patiño N, de León-Rodríguez JA, Fernández-Saavedra G, Figueroa-Hernández JL, Páez-de la Luz H, Serrano Soval C. Tóxicos renales. *Rev Fac Med UNAM.* 2006;49(1):34-7.
43. Vega-Gleason S. Riesgo sanitario ambiental por la presencia de arsénico y fluoruros en los acuíferos de México. México: Organización Panamericana de la Salud; 2015. Disponible en <http://www.bvsde.paho.org/bvsaidis/mexico13/104.pdf> [Consultado el 16 de diciembre de 2015].
44. Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta.* 2002;58(1):201-35.
45. Calatayud M, Barrios JA, Vélez D, Devesa V. In vitro study of transporters involved in intestinal absorption of inorganic arsenic. *Chem Res Toxicol.* 2012; 25(2):446-53.
46. Brazy PC, Balaban RS, Gullans SR, Mandel LJ, Dennis VW. Inhibition of renal metabolism. Relative effects of arsenite on sodium, phosphate, and glucose transport by the rabbit proximal tubule. *J Clin Invest.* 1980;66(6):1211-21.
47. Li Z, Piao F, Liu S, Wang Y, Qu S. Subchronic exposure to arsenic trioxide-induced oxidative DNA damage in kidney tissue of mice. *Exp Toxicol Pathol.* 2010;62(5):543-7.
48. Hossain E, Ota A, Takahashi M, Karnan S, Damdin Dorj L, Konishi Y, et al. Arsenic upregulates the expression of angiotensin II Type I receptor in mouse aortic endothelial cells. *Toxicol Lett.* 2013;220 (1):70-5.
49. Casarett LJ, Klaassen CD, editors. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
50. Roels HA, Hoet P, Lison D. Usefulness of Biomarkers of Exposure to Inorganic Mercury, Lead, or Cadmium in Controlling Occupational and Environmental Risks of Nephrotoxicity. *Ren Fail.* 1999;21(3-4): 251-62.
51. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of Unknown Origin in Central America: The Case for a Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):506-20.
52. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney

- disease in Central America. Am J Kidney Dis. 2013; 62(5):908-18.
53. Voss JU, Roller M, Mangelsdorf I. Nephrotoxicity of Organic Solvents. Evaluation of the Literature. Dortmund, Berlin, Dresden: Federal Institute for Occupational Safety and Health; 2003. Disponible en [http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd8.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=10](http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/Gd8.pdf?__blob=publicationFile&v=10) [Consultado el 16 de diciembre de 2015].
  54. Qin W, Xu Z, Lu Y, Zeng C, Zheng C, Wang S, et al. Mixed organic solvents induce renal injury in rats. PLoS One. 2012;7(9):e45873.
  55. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Dial Traspl. 2010;31(1):7-11.
  56. Garcia-Garcia G, Jha V, on behalf of the World Kidney Day Steering Committee. Chronic kidney disease in disadvantaged populations. Clin Kidney J. 2015;8(1):3-6.
  57. Wühl E, Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatr Nephrol. 2008;23(5):705-16.
  58. Organización Panamericana de la Salud. La carga económica de las enfermedades no transmisibles en la región de las Américas. México: Organización Panamericana de la Salud; 2015. Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=16158&Itemid](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16158&Itemid) [Consultado el 16 de diciembre de 2015].
  59. López-Cervantes M (coord). Enfermedad renal crónica y su atención mediante tratamiento sustitutivo en México. México: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; 2009.
  60. Caravanos J, Dowling R, Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Kobrosly R, Estrada D et al. Niveles de Plomo en Sangre en México y su Implicación para la Carga Pediátrica de la Enfermedad. Ann Glob Health. 2014; 80:e1-e11.