



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,**  
**ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CAMPO DISCIPLINARIO SALUD EN EL TRABAJO**

*EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN LABORAL A PLOMO SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA RENINA Y LA CONCENTRACIÓN DEL ANGIOTENSINÓGENO EN PLASMA, COMO FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL*

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTA**

**CLAUDIA ESTEFANIA RUIZ CASCANTE**

COMITÉ TUTORIAL: JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS (TUTOR PRINCIPAL)

*CINVESTAV-IPN UNIDAD ZACATENCO*

DR. EDUARDO ROBLES PÉREZ

*INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL*

DR. RODOLFO NAVA HERNÁNDEZ

*PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD*

DRA. MARÍA MALDONADO VEGA

*HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO*

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, NOVIEMBRE 2020.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Durante el desarrollo de este proyecto el autor fue becario del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACyT con número de becario 614054 y número de beca. 456318.**

**El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Bioquímica Médica del Departamento de Bioquímica del CINVESTAV-IPN unidad Zacatenco, bajo la dirección del  
Dr. José Víctor Calderón Salinas.**

## **Agradecimientos**

Al Dr. José Víctor Calderón Salinas del Departamento de Bioquímica del Cinvestav, por haber sido una guía académica y sobre todo humana a través de este proceso, gracias por compartir sus conocimientos y experiencias.

Al Dr. Rodolfo Nava Hernández de la Universidad Nacional Autónoma de México por su incansable labor en el área de la salud en el trabajo, movimiento del cual tuve oportunidad de formar parte desde mi formación básica.

A la auxiliar de Investigación Q.F.I. Margarita Marcela Rosas Flores del Departamento de Bioquímica del Cinvestav, por su apoyo logístico y enseñanza en el trabajo experimental en el laboratorio.

Al técnico de laboratorio Héctor Alberto Camacho del Departamento de Bioquímica del Cinvestav, por su apoyo técnico en el trabajo experimental en el laboratorio.

A la Dra. María Maldonado Vega del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, por ser el vínculo principal con las personas que participaron en el estudio, por el apoyo conceptual, logístico y las facilidades brindadas en los muestreos.

Al Dr. Gerardo Hernández García del Programa Transdisciplinario y Sección de Metodología de la Ciencia del Cinvestav, por su asesoría estadística y comentarios en el análisis conceptual del trabajo.

Al Dr. Eduardo Robles Pérez del Instituto Mexicano del Seguro Social, por su asesoría epidemiológica y el tiempo que me cedió para mejorar siempre mi trabajo.

A mis amigos inseparables de la maestría Iván, Dany y Azu, gracias por hacer de este proceso no solo un crecimiento educacional sino un crecimiento personal.

A la maestra Nadia Cristina López Vanegas por su amistad y asesoría para introducirme a un mundo que no conocía.

A los alumnos de maestría y doctorado del laboratorio de Bioquímica Médica del Cinvestav por las risas y la cooperación a través de este proceso: Carlos, Fátima, Sandra y Mireille.

A mi familia sin quienes mi formación nunca hubiera sido posible nada, gracias por su eterno apoyo, amor y comprensión.

A esas personas que dejaron huella en para volverme quien soy, gracias.

# ÍNDICE

## 1 Resumen

## 2 Introducción

2.1 Baterías de plomo-ácido usadas

2.2 Normativa para fundidoras de plomo

2.3 Efectos patológicos de la exposición a plomo

2.4 Toxicocinética y toxicodinamia del plomo

2.5 Enzima ácido  $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa y plomo

2.6 Diagnóstico de intoxicación por plomo

2.6.1 Plomo en sangre

2.6.2 Prueba de daño específica: actividad de enzima ácido  $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa

2.6.3 Presentación clínica de la intoxicación por plomo

## 3 Marco teórico

3.1 Presión arterial

3.2 Hipertensión

3.3 Sistema renina-angiotensina

3.4 Sistema adrenérgico y control de la presión arterial

3.5 Plomo e hipertensión

3.6 Plomo y sistema renina-angiotensina

3.7 Plomo y sistema  $\beta$ -adrenérgico

3.8 Integración del modelo propuesto

4 Planteamiento del problema

5 Justificación

6 Pregunta de investigación

7 Hipótesis

8 Objetivos

9 Materiales y métodos

9.1 Diseño del estudio

9.2 Población de estudio

9.3 Criterios de selección

9.4 Tamaño de muestra

9.5 Variables del estudio

9.6 Instrumentos

9.6.1 Historia clínica

9.6.2 Historia laboral

9.6.3 Índice tabáquico

9.6.4 Cuestionario de identificación de trastornos debidos a consumo de alcohol

9.6.5 Actividad física

9.6.6 Toma de peso y talla

9.6.7 Toma de presión arterial

9.6.8 Test de caminata de 6 minutos

9.6.9 Muestras de sangre

9.6.10 Concentración de plomo en sangre

9.6.11 Actividad de  $\delta$ -ALAD

9.6.12 Actividad de renina

9.6.13 Concentración de angiotensinógeno

9.7 Consideraciones éticas

10 Resultados

10.1 Análisis descriptivo

10.2 Plomo en sangre

10.3 Actividad de  $\delta$ -ALAD

10.4 Plomo y actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD

10.5 Concentración de angiotensinógeno en plasma

10.6 Actividad de renina en plasma

10.7 Concentración de angiotensinógeno en plasma respecto a renina en plasma

10.8 Test de caminata

10.9 Presión arterial

11 Discusión

12 Referencias

## 1 Resumen

De acuerdo a la OMS y el National Toxicology Program del departamento de salud de EUA, se ha relacionado la exposición crónica a plomo a la hipertensión arterial. A pesar de conocer esta relación, no hay consenso, ni estudios suficientes acerca de los mecanismos moleculares (el eje renina-aldosterona) por los cuales la intoxicación por plomo propicia el desarrollo de hipertensión. **Objetivo:** buscar la posible asociación de la intoxicación con la concentración de angiotensinógeno y la actividad de renina en plasma, la prevalencia de hipertensión y la respuesta cardiovascular a la estimulación simpática, en trabajadores expuestos a plomo, de una recicladora de baterías. **Metodología:** Investigación cuantitativa y transversal, autorizado por comité de ética del IMSS y con cartas de consentimiento informado; se estudiaron 24 trabajadores expuestos a plomo y 10 no expuestos, a los que se les realizaron pruebas fisiológicas y moleculares. **Resultados:** La media de concentración de plomo en sangre es mayor en los trabajadores expuestos a plomo que en los no expuestos (medias: 57 y 3  $\mu\text{g/dL}$ , respectivamente) y la actividad de  $\delta$ -ALAD (delta-aminolevulínico dehidratasa) se inhibe en los expuestos con respecto a los no expuestos (medianas: 154 y 825 nmol PBG(porfobilinógeno)/h/mL, respectivamente), la regresión entre ambos indicadores señala que por cada  $\mu\text{g/dL}$  de incremento de plomo, se disminuye 7.8 nmol PBG/h/mL de actividad de  $\delta$ -ALAD, indicando intoxicación crónica por plomo. En los trabajadores expuestos la prevalencia de hipertensión estadio 1 fue de 32.3% y de estadio 2 de 33.3% (criterios AHA). La respuesta cardiovascular a la estimulación simpática disminuyó en 18.2% la capacidad para el ejercicio en los trabajadores expuestos. La presión arterial media y la diastólica son estadísticamente más elevadas en los trabajadores expuestos.

## **2 Introducción**

El plomo es un metal tóxico presente de forma natural en la corteza terrestre, los depósitos naturales más conocidos de este se encuentran en Canadá, Estados Unidos de América, México y Perú, su uso generalizado ha dado lugar en muchas partes del mundo a una importante contaminación del medio ambiente, un nivel considerable de exposición humana y graves problemas de salud pública.

Se trata de un metal pesado, blando, resistente a la corrosión, de color gris azulado, que oscurece rápidamente con el aire, con un punto de ebullición de 1740°C, emite vapores desde los 550°C, no es biodegradable (Burger & Román, 2010).

Entre las principales fuentes de contaminación ambiental por plomo destacan la explotación minera, la metalurgia, las actividades de fabricación y reciclaje y, en algunos países, el uso persistente de pinturas y gasolinas con plomo. El plomo puede llegar al ser humano por las siguientes vías de contaminación: agua, aire, tierra, alimentos (plantas, animales, minerales y utensilios de cocina, consumo, conservación y almacenamiento), accesorios (ropa y alhajas) y cosméticos (Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008).

Dado que el plomo ha dejado de utilizarse en numerosos productos, la fabricación de baterías de plomo-ácido constituye ahora la fuente predominante de consumo de plomo alrededor del mundo (USGS, 2015). En América del Norte, las tasas de reciclaje de estas son cercanas a 100 por ciento (La y (CCA), 2003).

### **2.1 Baterías de plomo-ácido usadas**

En los últimos años, ha aumentado la preocupación por los peligros derivados de actividades de reciclaje de baterías de plomo-ácido usadas (BPAU), debido al surgimiento, en muchos países en desarrollo, de una serie de informes que describen un extenso envenenamiento de trabajadores de la industria del reciclaje de plomo. Por ejemplo, en México el tratamiento de BPAU utilizadas para obtener plomo secundario ha crecido, se informa que aproximadamente el 80 por ciento de estas se recuperan y reciclan. Además, se importa una cantidad significativa a

México para su reciclaje, se ha observado que el flujo en kilogramos de BPAU a México en el período 2002-2011 ha aumentado significativamente.

Con base en información proporcionada por la Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT), el Secretariado de la Comisión para la Cooperación Ambiental (CCA) identificó que en México existen fundidoras secundarias autorizadas, con una capacidad de procesamiento autorizada de 1,337,171 toneladas de BPAU (La y (CCA), 2003).

## 2.2 Normativa para fundidoras de plomo

Las BPAU se consideran residuos peligrosos, el manejo que tienen para su reciclaje conlleva por lo tanto normativas, en el cuadro 1 se muestra una comparativa entre la normativa para emisiones atmosféricas de los 3 países que conforman América del Norte, se puede observar que México es el más laxo de los 3 países en este rubro normativo.

**Tabla 1: Resumen de normas sobre emisiones atmosféricas aplicables a fundidoras secundarias de plomo: Canadá (Ontario y Quebec), Estados Unidos y México**

<i>Emisiones atmosféricas</i>	Canadá	Estados Unidos	México
<i>En chimenea</i>	Ontario: Norma sobre punto de impacto (POI): 0.5µg/m <sup>3</sup> para un promedio de 24 horas y 0.2µg/m <sup>3</sup> para un promedio de 30 días  Quebec: Horno, 30 mg/Rm <sup>3</sup> . Otras unidades de producción de plomo, 15 mg/Rm <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> base seca máx/chimenea  0.2 mg/m <sup>3</sup> base seca en toda la instalación	Sin norma
<i>Fugitivas</i>	Para espacios cerrados uso de presión negativa	Para espacios cerrados uso de presión negativa	Sin requisitos respecto a espacios cerrados
<i>Al aire ambiente</i>	Ontario: 0.5 µg/m <sup>3</sup> para un promedio de 24 horas y 0.2 µg/m <sup>3</sup> para un promedio de 30 días.  Quebec: 0.1 µg/m <sup>3</sup> para un promedio de un año	0.15 µg/m <sup>3</sup> acumulado en un periodo de tres meses	1.5 µg/m <sup>3</sup> (promedio en un periodo de tres meses)

Adaptada de: La & (CCA), 2003

**Nota:** mg/m<sup>3</sup> base seca = miligramos por metro cúbico base seca; µg/m<sup>3</sup> = microgramos por metro cúbico; mg/Rm<sup>3</sup> = miligramos por metro cúbico de referencia.

También han surgido normas respectivas a las exposiciones laborales en el campo de salud como se muestra en la tabla 2, nuevamente con un comparativo entre los 3 países de América del Norte.

**Tabla 2: Algunas normas en materia de plomo: Canadá (ontario y Quebec), Estados Unidos y México ocupacionales**

	Canadá	Estados Unidos	México
<i>Exposición permisible a emisiones transportadas por aire</i>	Ontario: 0.05mg/m <sup>3</sup> por 8 horas de exposición (50 µg/m <sup>3</sup> )  Quebec: 0.05 mg/m <sup>3</sup> por 8 horas de exposición (50 µg/m <sup>3</sup> )	50 µg/m <sup>3</sup> promediado en un periodo de 8 horas	150 µg/m <sup>3</sup> promediado en un periodo de 8 horas al día o 40 horas a la semana
<i>Nivel de plomo en sangre que amerita el otorgamiento de licencia médica</i>	Ontario: 3.38 µmol/L (69.966 µg/dl)  Quebec: 400 µg/l (40 µg/dl)	60 µg/dl, o 50 µg/dl en un periodo prolongado Norma voluntaria de la industria para otorgar licencia médica = 40 µg/dl	Sin norma.

Adaptada de: La y (CCA), 2003

Se puede concluir de la tabla 2 que México es el país con normas más laxas en cuestión de exposición laboral a plomo y salud. A pesar de que no existe una normatividad respecto a otorgar licencia médica por niveles de plomo en sangre, es importante mencionar la existencia de la “*NOM-047-SSA1-2011 Salud ambiental-índices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas*”, que indica que los valores de plomo en sangre aceptables para los trabajadores expuestos, en específico 30 µg/dL de plomo en sangre (Secretaría de Salud, 2011), sin que se especifique las medidas a tomar si un trabajador se encuentra por encima de esta cifra.

### 2.3 Efectos patológicos de la exposición a plomo

El Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) determinó en 2016, que la exposición a plomo se asoció con 540,000 muertes y 13.9 millones de años de vida saludable perdidos ajustados por discapacidad (DALYs). El mayor aporte a estas cifras lo dieron países de ingresos bajos y medios, junto con los datos mencionados

al inicio de este párrafo, el IHME estimó que la exposición a plomo se relacionó para el 2016 con el 63.8% de la carga mundial de discapacidad intelectual idiopática, con el 3% de la carga mundial de enfermedad isquémica del corazón y con el 3.1% de la carga mundial de infarto (WHO, 2016).

Se han reportado múltiples efectos patológicos del plomo: neurológicos, renales, cardiovasculares, hematológicos, inmunológicos, reproductivos y del desarrollo (Tabla 3) (Breysse, 2019).

**Tabla 3: Efectos sobre la salud de la intoxicación crónica por plomo**

	<i>Efecto</i>
<i>Neurológico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decremento en la función cognitiva (para aprendizaje y memoria)</li> <li>- Comportamiento y humor alterados (disminución en la atención, hiperactividad, impulsividad, irritabilidad)</li> <li>- Alteraciones neuromotoras y neurosensoriales (de la integración visuales-motora, cambios en los umbrales visuales y auditivos)</li> <li>- Neuropatía periférica</li> </ul>
<i>Renal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Función renal disminuida</li> <li>- Daño renal</li> <li>- Proteinuria</li> <li>- Transporte renal de glucosa perjudicado</li> <li>- Tasa de filtración glomerular disminuida</li> </ul>
<i>Cardiovascular</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de la presión arterial sistólica y diastólica</li> <li>- Hipertensión</li> <li>- Aterosclerosis</li> <li>- Conducción cardiaca alterada</li> </ul>
<i>Hematológicos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Decremento de la síntesis de grupo hemo a través de la inhibición del ácido delta-aminolevulínico dehidrasa (<math>\delta</math>-ALAD)</li> <li>- Anemia</li> </ul>
<i>Inmunológicos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Respuesta humoral y celular alteradas</li> </ul>
<i>Sistema reproductor</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones espermáticas (baja en el conteo, en la concentración, la motilidad, y viabilidad)</li> <li>- Alteraciones en niveles de hormonas (testosterona, estradiol, hormona luteinizante)</li> </ul>
<i>Desarrollo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Talla baja al nacimiento</li> <li>- Bajo crecimiento en niños</li> <li>- Inicio tardío de la pubertad</li> </ul>
<i>Aparato respiratorio</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Función pulmonar disminuida</li> <li>- Reactividad bronquial incrementada</li> </ul>
<i>Sistema endócrino</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Función tiroidea alterada</li> <li>- Niveles de cortisol alterados</li> </ul>
<i>Musculoesquelético</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de calcio en huesos</li> <li>- Efectos adversos periodontales</li> </ul>
<i>Gastrointestinal</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cólico abdominal crónico</li> <li>- Náuseas, vómito, diarrea y/o constipación recurrentes</li> </ul>

Fuente: tomado de Breysse, 2019

## 2.4 Toxicocinética y toxicodinámica del plomo

El plomo puede ingresar al organismo humano básicamente por tres vías, aunque dos de ellas son las más importantes:

- Por el alimento, el aire y el agua, a través de la boca y, si es deglutido, llegar al tracto digestivo
- Por el aire, a partir de polvos, gases, aerosoles o neblinas, puede llegar a las vías respiratorias superiores y avanzar a las vías respiratorias inferiores, es decir el tracto respiratorio
- Finalmente, el plomo en el agua, el aire, la tierra y en diversos materiales puede tomar contacto con el organismo humano también a través de la piel, siendo esta la vía menos común de ingreso al organismo

La absorción del plomo se puede dar por 3 vías:

- Digestiva: absorción del 10-15% del plomo ingerido, mientras que en niños y mujeres embarazadas puede alcanzar el 50%, esta se da a nivel intestinal por el mismo mecanismo de absorción del calcio, de hecho, a mayor consumo de calcio en la dieta, menor es la absorción de plomo por esta vía
- Respiratoria: esta vía es la que más puede condicionar la absorción de plomo ya que, a pesar de que su superficie de absorción es más pequeña que la de la vía digestiva, el gran volumen de aire que tiene contacto en cada respiración (hasta 40 respiraciones por minuto), hace que el aire respirado sea de hasta 8.5 litros por minuto, superando en gran orden de magnitud la absorción que se da por esta vía, a diferencia de las otras posibles estando en un ambiente contaminado. Partículas de 5-10 micras son las mejor absorbidas por esta vía, dependiendo del tamaño de las partículas se puede esperar una absorción mayor del 50% del plomo respirado
- Cutánea: a pesar de tener la superficie más amplia de las 3 vías con potencial para la absorción, esta se da solo en ciertas condiciones de liposolubilidad que ocurre con el tetraetilo de plomo o por medio de sales

inorgánicas si estas están combinadas con elementos abrasivos y solventes orgánicos

La absorción del plomo depende de las características de solubilidad, de la aerodinámica, el tamaño y los efectos biológicos de las partículas, pero a su vez del gran volumen de aire contaminado que se respira y del tiempo que la persona permanezca en el ambiente contaminado con las partículas que contienen plomo.

La mayor parte del plomo que llega a la sangre está en forma de sales divalentes, es decir con dos cargas positivas en disolución acuosa. Una menor proporción del plomo puede llegar a la sangre en forma de sales tetravalentes (sales orgánicas), las cuales, con las reacciones oxido-reductoras del organismo, son transformadas en sales divalentes solubles. Es por lo anterior que dentro del organismo siempre se refiere al plomo como un catión divalente y soluble en agua.

El plomo en sangre esta principalmente en los eritrocitos (95-99%). A altas concentraciones el plomo se puede acumular en las membranas de célula con alta densidad de carga, como los eritrocitos (Aguilar-Dorado et al., 2014), en estas células el plomo puede producir una reacción tipo Fenton, generando radicales libres (RL) e iniciando procesos de oxidación de lípidos en los ácidos grasos insaturados y poliinsaturados y extendiendo por reacciones en cadena de daño oxidativo (Flora, Gupta, Tiwari, y Tech, 2012).

Sin embargo, la mayor proporción de daño oxidativo inducido por la exposición a plomo se puede explicar por los mecanismos indirectos. El plomo al reducir la actividad de varias enzimas (ácido delta aminolevulínico sintetasa, ácido delta aminolevulínico deshidratasa y ferroquelatasa) de la vía de síntesis del grupo hemo (molécula para la formación de hemoglobina y citocromos), genera un estado particular, donde se incrementa en el organismo las concentraciones de hemo libre, hierro libre, ácido aminolevulínico (ALA) y protoporfirinas, lo cual junto con la hemoglobina y el oxígeno, generan condiciones de oxidación y autooxidación, con producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), generando en conjunto un insulto oxidativo; el cual, dependiendo de los mecanismos de defensa resultará en un mayor o menor daño oxidativo (Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008).

El plomo directa o indirectamente también puede modificar los mecanismos de defensa antioxidante disminuyendo tal respuesta de la primera línea de protección antioxidante, existe evidencia donde se inhibe la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD, encargada de reducir el radical libre superóxido  $O_2^{\bullet-}$ ) y la catalasa (encargada de iniciar la transformación de peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) a oxígeno y agua) (Rendón-Ramírez et al., 2014).

Del plomo que queda libre en el plasma el 40-75% se une a proteínas plasmáticas, principalmente albumina. Mientras los sitios de unión de plomo a los eritrocitos se van saturando, una mayor fracción del plomo se encuentra disponible en plasma, esto permite la distribución del metal a diferentes tejidos (Breysse, 2019):

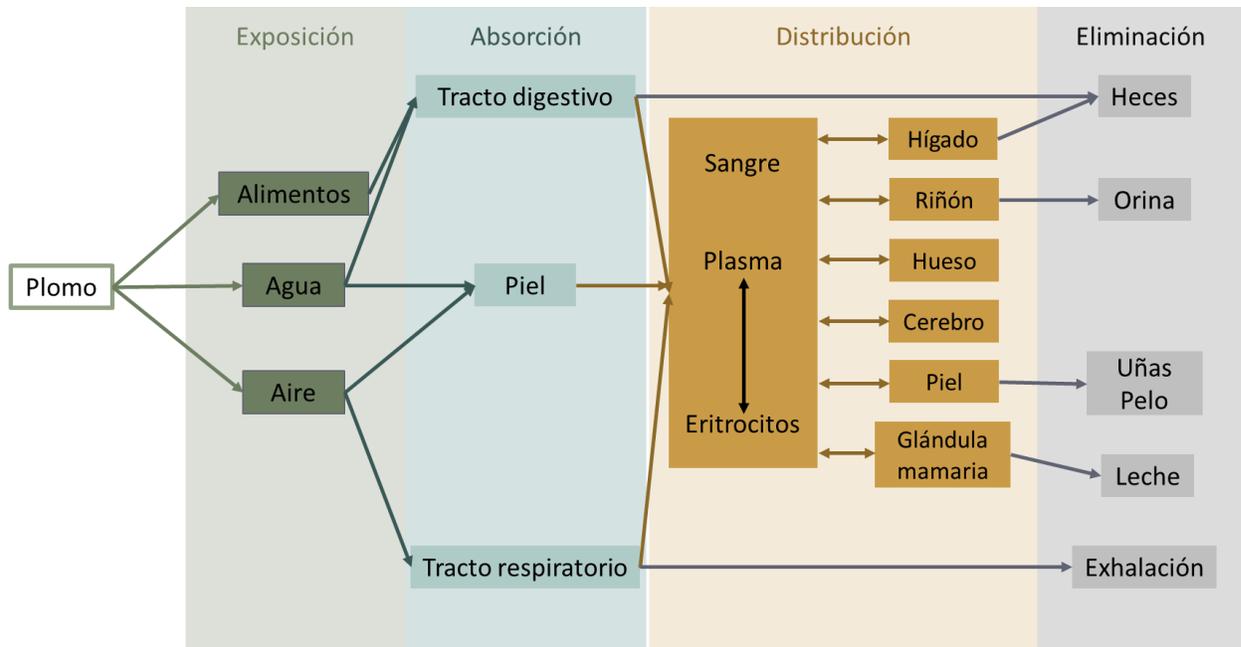
- Hueso: contiene más del 90% de la carga corporal total de plomo se encuentra en el cuerpo.
- Hígado: contiene el 33% del plomo total distribuido en tejidos blandos.
- Riñón: contiene el 4% del plomo total distribuido en tejidos blandos
- Cerebro: contiene el 2% del plomo total distribuido en tejidos blandos
- Piel: contiene el 33% del plomo total distribuido en tejidos blandos 16%
- Otros: músculo, glándula mamaria, pulmón.

El plomo tiene dos formas de ser eliminado:

- Mecanismos pasivos: esto se da por medio de células que se descaman, puesto que a largo plazo el plomo se acumula en ciertas células, si las mismas forman parte de los epitelios de la piel, el cabello, el tracto digestivo o el sistema renal, la regeneración normal del tejido las lleva a emerger a capas superficiales y posteriormente estas se descaman.
- Mecanismos activos: estos mecanismos se pueden dar en las siguientes formas:
  - o Renal: es la principal forma de eliminar plomo del organismo, desde aquí existen dos mecanismos de eliminación uno de ellos es por medio de secreción por las células del túbulo contorneado proximal y el otro (el mayor) por filtración glomerular, ambos son similares a la forma de excreción del calcio

- Glandular: es una forma de baja salida de plomo del organismo, se da en células epiteliales glandulares a partir de excreciones y secreciones, algunos ejemplos son las lágrimas, el sudor, leche materna y la bilis (Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008)

**Figura 1: Absorción, distribución, redistribución y eliminación del plomo en el organismo**



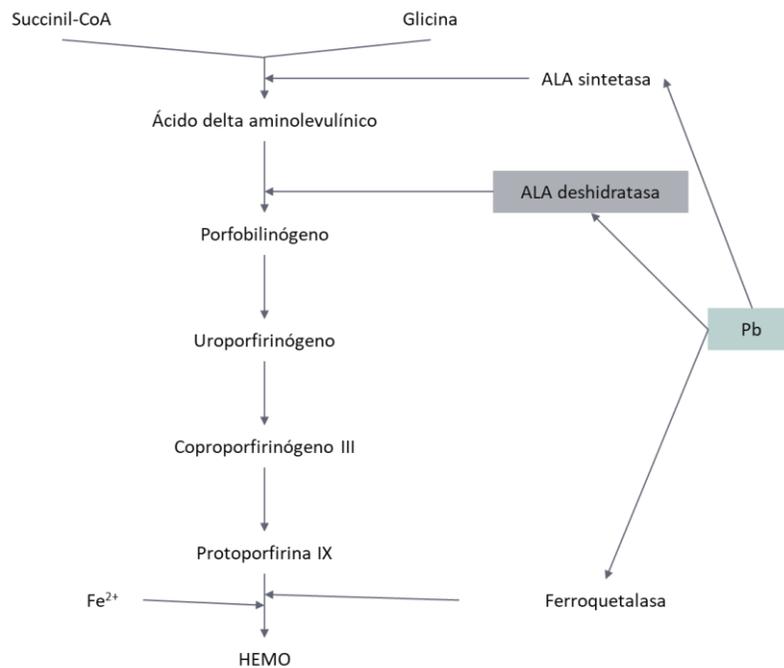
Fuente: adaptado de Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008

## 2.5 Enzima ácido $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa ( $\delta$ -ALAD) y plomo

La enzima ácido delta aminolevulínico deshidratasa ( $\delta$ -ALAD) es una enzima clave en la producción de hemoglobina y otros componentes con esqueleto de porfirina, incluyendo citocromo y peroxidasa. Esta enzima está presente en cantidades apreciables en eritrocitos, tiene grupos sulfidrilo y tioles que son necesarios para su actividad enzimática máxima; es importante mencionar la alta afinidad entre los grupos SH y los iones metálicos, especialmente los metales pesados. Varios autores describen el cobre como cofactor de  $\delta$ -ALAD mientras que otros indican que el zinc está involucrado en su actividad (Krajnovit-Ozretik y Ozretit, 1980).

Cataliza la conversión de dos moléculas de ácido delta aminolevulinico a porfobilinógeno (PBG), el cual es un precursor inmediato de las porfirinas (Fujita y Ishihara, 1988a) (figura 2). La actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD en sangre, se disminuye cuando hay intoxicación con plomo (Fujita y Ishihara, 1988b), con lo cual aumenta la concentración de ácido delta aminolevulinico en sangre y orina (Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008).

**Figura 2: Vía biosintética del grupo hemo simplificada**



**ALA sintetasa, ALA deshidratasa y ferroquelatasa son las tres enzimas inhibidas en mayor grado por plomo**

*Fuente: adaptado de Krajnovit-Ozretik y Ozretit, 1980*

## 2.6 Diagnóstico de intoxicación por plomo

### 2.6.1 Plomo en sangre

La prueba más frecuente y de mayor valor diagnóstico para la intoxicación con plomo es la determinación de plomo en sangre, la cual se puede realizar básicamente a través de tres técnicas: la espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito, la espectrofotometría de plasma y la voltametría. Las tres

tienen muy buena sensibilidad y reproducibilidad, pero la de voltametría es la técnica más rápida, de menor costo y con menos necesidad de procesar la muestra. Adicionalmente la voltametría tiene la posibilidad de uso en campo con un aparato portátil, lo cual incrementa la posibilidad de atención en el momento de tener los resultados inmediatos e incluso poder realizar un tamiz de la población y poder realizar otros estudios o análisis en el sitio donde se encuentra el paciente (Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008), adicionalmente es la técnica que se especifica en la Norma Oficial Mexicana NOM199-SSA1-2000 como método para evaluar plomo en sangre en un intervalo de 1-100 mg/dL (Secretaría de Salud, 2000).

La Norma Oficial Mexicana NOM-047-SSA1-2011, establece que el Índice Biológico de Exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a plomo es de 30  $\mu\text{g/dL}$  de plomo en sangre, dicho valor se establece para la vigilancia del personal, y en caso de ser superado debería activar la implementación y evaluación de medidas de control dirigidas a la conservación de la salud y a la prevención de efectos nocivos a la salud.

Por otro lado, para personal no ocupacionalmente expuesto, los valores de referencia según la Norma Oficial Mexicana NOM-199-SSA1-2000 para la concentración de plomo en sangre en niños, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia es de 10  $\mu\text{g/dL}$  y para la concentración de plomo en sangre para el resto de la población expuesta no ocupacionalmente es de 25  $\mu\text{g/dL}$ ; la OMS y el Centro de Prevención y control de Enfermedades (CDC) de Atlanta, indican que es de 5  $\mu\text{g/dL}$ .

### **2.6.2 Prueba de daño específica: actividad del enzima ácido $\delta$ -aminolevulínico deshidratasa ( $\delta$ -ALAD)**

La actividad de la  $\delta$ -ALAD es una prueba muy sensible y con buena especificidad para completar el diagnóstico de intoxicación por plomo, es la prueba de elección para evaluar el daño inducido por este metal (Santos, Fontanellas, Batlle, & de Salamanca, 1998). Para su integración en el diagnóstico se tiene que considerar

que, al tener muy alta sensibilidad es posible que en pacientes con concentraciones de plomo muy por arriba de 40 µg/dL de sangre, no es posible relacionar la cantidad de plomo con la intensidad de daño evaluado a través de esta actividad. Es decir que una vez que se alcanza una notable reducción de la actividad, mayores niveles de plomo ya no pueden ser evaluados con la actividad de la enzima que permanece notablemente inhibida (Flora et al., 2012). Las actividades normales de esta enzima se encuentran entre 500 y 1,000 nmolas/mL/h. Las intoxicaciones crónicas severas pueden llevar la actividad hasta 60 nmolas/mL/h (Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008).

### 2.6.3 Presentación clínica de la intoxicación por plomo

Los síntomas de intoxicación por plomo varían de acuerdo con la exposición como los han reportado Flora y colaboradores (2012) como se muestra a continuación:

**Tabla 4: signos y síntomas de la intoxicación por plomo**

	Exposición	Niveles de Pb (µg/dl)	Síntomas clínicos
Intoxicación aguda	Exposición intensa y de corta duración	100-120	Dolor muscular, dolor abdominal, dolor de cabeza, fatiga, vómitos, convulsiones y coma
Intoxicación crónica	Exposición repetida a niveles bajos durante tiempo prolongado	40-60	Vómitos persistentes, encefalopatía, letargia, delirio, convulsiones y coma

*Fuente: adaptado de Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008*

La evolución de la intoxicación crónica con plomo se presenta en la tabla 5, se presenta como una aproximación temporal de la evolución de un paciente expuesto ocupacionalmente a plomo de manera continua.

**Tabla 5: Evolución de la intoxicación crónica por plomo y aproximación temporal ante exposición ocupacional continua**

<b>Condición</b>	<b>Tiempo de exposición</b>
Contacto con plomo	Días a un mes
Exposición a plomo	2 meses
Absorción a plomo	3 meses
Distribución y redistribución de plomo	4 meses
Daño molecular y celular	6 meses
Manifestaciones clínicas	3 años
Daño renal irreversible, coma y muerte	20 años

*Fuente: adaptado de Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008*

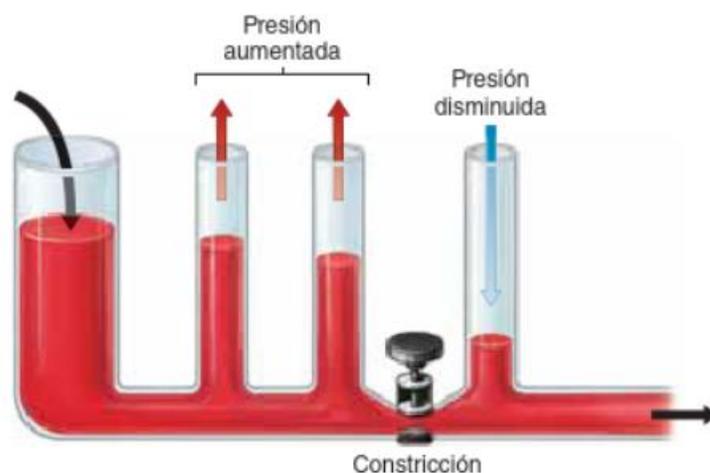
### 3 Marco teórico

#### 3.1 Presión arterial

La presión arterial es la fuerza de la sangre contra las paredes de los vasos sanguíneos. Se mide en milímetros de mercurio (mmHg) (American Heart Association, 2017a). Esta se ve afectada por el gasto cardíaco y la resistencia periférica, variables que están reguladas por diversos mecanismos de control por retroalimentación negativa para mantener la homeostasis. La presión arterial aumenta y disminuye conforme el corazón pasa por la sístole y la diástole (Ira Fox, 2014).

La resistencia al flujo en el sistema arterial es mayor en las arteriolas porque estos vasos son de menor diámetro. Aunque el flujo sanguíneo total por un sistema de arteriolas debe ser igual al flujo en el vaso de mayor calibre que dio lugar a esas arteriolas, el diámetro estrecho de cada arteriola reduce el flujo en cada una de acuerdo con la ley de Poiseuille. Así, el flujo sanguíneo y la presión arterial están reducidos en los capilares, que están situados torrente debajo de la resistencia alta impuesta por las arteriolas. La presión arterial torrente arriba de las arteriolas está correspondientemente aumentada (figura 3) (Ira Fox, 2014).

**Figura 3: Efecto de la vasoconstricción sobre la presión arterial**



**Una constricción aumenta la presión sanguínea torrente arriba (análogo de la presión arterial) y la disminuye torrente abajo (análogo a la presión capilar y venosa)**

*Fuente:* (Ira Fox, 2014)

Debido al gran número de capilares, el área transversal de los mismos es mayor que las áreas de corte transversal de las arterias y las arteriolas, lo que reduce más la presión y el flujo sanguíneos capilares. Así, aunque cada capilar es mucho más estrecho que cada arteriola, los lechos capilares regados por arteriolas no ofrecen tanta resistencia al flujo sanguíneo como éstas últimas.

Así, las variaciones del diámetro de las arteriolas como resultado de vasoconstricción y vasodilatación afectan el flujo sanguíneo a través de capilares y, de modo simultáneo, la presión arterial “torrente arriba” desde los capilares. De esta manera, un incremento de la resistencia periférica total debido a la vasoconstricción de arteriolas puede aumentar la presión arterial. La presión arterial también puede aumentar por un incremento del gasto cardíaco, esto puede deberse a aumentos de la frecuencia cardíaca o del volumen sistólico que, a su vez, son afectados por otros factores. De este modo, las variables de mayor importancia que afectan la presión arterial son la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y la resistencia periférica total. Un aumento de cualquiera de éstos, si no se compensa por una disminución en otra variable, originará presión arterial aumentada.

La presión arterial puede ser regulada por la función renal, que controla el volumen de sangre y, así, el volumen sistólico y por el sistema simpático-adrenal. El incremento de la actividad del sistema simpático-adrenal puede aumentar la presión arterial al estimular la vasoconstricción de arteriolas y al aumentar el gasto cardíaco, por medio de la liberación neuronal de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), y la unión de estas a sus receptores. La adrenalina actúa tanto con los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos causando vasoconstricción y vasodilatación respectivamente. Aunque se sabe que los receptores  $\alpha$  son menos sensibles a la adrenalina, cuando se activan, se sobreponen a la vasodilatación mediada por los adrenoreceptores  $\beta$ . El resultado es tal que a concentraciones circulantes elevadas de adrenalina causan vasoconstricción. A niveles circulantes bajos de adrenalina, la estimulación de receptores  $\beta$  predomina, produciendo vasodilatación general.

Los receptores  $\alpha$  comparten varias funciones en común, que incluyen:

- Vasodilatación de las arterias del corazón (arteria coronaria).

- Vasoconstricción de venas.

El receptor  $\beta_1$  es el receptor predominante en el corazón que produce efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos. Las acciones específicas de los receptores  $\beta_1$  incluyen:

- Aumento del gasto cardíaco al aumentar la frecuencia cardíaca y al aumentar el volumen expelido en cada contracción cardíaca por medio del aumento en la fracción de eyección.
- Liberación de renina de las células yuxtaglomerulares.

La estimulación simpática también puede afectar el volumen sanguíneo de manera indirecta, al estimular la constricción de vasos renales y, así, reducir la producción de orina.

La presión arterial se mide en unidades de milímetros de mercurio (mmHg). Cuando se efectúa esta medición por medio de un esfigmomanómetro, la sangre empuja sobre una superficie de una columna de mercurio en forma de U mientras la atmósfera empuja sobre la otra superficie. Si la presión arterial fuera igual a la presión atmosférica, la medición sería de 0 mmHg (Ira Fox, 2014).

### **3.2 Hipertensión**

La hipertensión es una elevación crónica de la presión arterial que, a largo plazo causa daño a órganos blanco y resulta en incremento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes que la padecen (Foëx y Sear, 2004). Elevaciones de la presión arterial están asociadas con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular de manera linear. Comenzando en la presión arterial de 115/75 mmHg, cada incremento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) y/o 10 mmHg en la presión arterial diastólica (PAD) está asociada con el doble de riesgo de morir por infarto, enfermedad cardíaca u otras enfermedades vasculares. Incrementos en la PAS tienen la mayor asociación con la enfermedad cardiovascular, aunque otros componentes de la presión arterial han sido vinculados, incluyendo la PAD, la

variabilidad de la presión arterial y la presión arterial media (Toni Ripley y Barbato, 2018).

En México la prevalencia actual de hipertensión arterial es de 25.5%, y de éstos el 40.0% desconocía que padecía esta enfermedad (PAS  $\geq$ 140 mmHg y/o PAD  $\geq$ 90) (Secretaría de Salud de México, 2016).

Existen varias guías acerca de la detección, evaluación, y manejo de la presión arterial elevada, una de ellas es la guía de práctica clínica de la American Heart Association (AHA). Su última edición se publicó en el año 2017 y se caracterizó por disminuir el umbral que se había manejado por varias décadas para diagnosticar hipertensión, pasando de 140/90 mmHg a 130/80 mmHg, en la tabla 6 se desglosan las nuevas cifras para diagnóstico de hipertensión de acuerdo con la AHA.

**Tabla 6: Categorías de presión arterial en adultos, criterios de la AHA 2017**

Categoría de presión arterial	Presión arterial sistólica (PAS)		Presión arterial diastólica (PAD)
<i>Normal</i>	<129 mmHg	y	<80 mmHg
<i>Elevada</i>	120-129 mmHg	Y	<80 mmHg
<i>Hipertensión</i>			
<i>Estadio 1</i>	130-139 mmHg	o	80-89 mmHg
<i>Estadio 2</i>	$\geq$ 140 mmHg	o	$\geq$ 90 mmHg

**Los individuos que tengan PAS y PAD en dos categorías deberán asignarse a la categoría de presión arterial más alta.**

*Fuente:* (American Heart Association, 2017b)

### 3.3 Sistema renina-angiotensina

Además de la capacidad de la función renal de controlar la presión arterial a través de los cambios de volumen del líquido extracelular, los riñones también tienen otro mecanismo potente para controlar la presión arterial. Es el sistema renina-angiotensina.

La renina es una enzima liberada por los riñones cuando la presión arterial descende. A su vez, eleva la presión arterial, con lo que ayuda a corregir el descenso inicial de la presión. La renina se sintetiza y almacena en una forma inactiva conocida como prorenina en las células yuxtglomerulares (YG) de los

riñones. Las células YG son miocitos lisos modificados situados en las paredes de las arteriolas aferentes, inmediatamente proximales a los glomérulos. Cuando desciende la presión arterial se producen una serie de reacciones intrínsecas de los riñones que provocan la escisión de moléculas de prorenina de las células YG y la liberación de renina, la mayor parte de la cual entra en la circulación sanguínea renal para circular después por todo el organismo. No obstante, quedan pequeñas cantidades de renina en los líquidos locales del riñón que inician varias funciones intrarrenales.

La propia renina es una enzima y no una sustancia vasoactiva, actúa enzimáticamente sobre otra proteína plasmática, una globulina denominada *angiotensinógeno*, para liberar un péptido de 10 aminoácidos, la *angiotensina I*, que tiene propiedades vasoconstrictoras discretas, no suficientes para provocar cambios en la función circulatoria.

Unos segundos después de la formación de angiotensina I se escinden otros dos aminoácidos a partir de ella, para formar el péptido de 8 aminoácidos *angiotensina II*. Esta conversión se produce en gran medida en los pulmones, cuando el flujo sanguíneo atraviesa los pequeños vasos de ese territorio, catalizada por una enzima denominada *enzima convertidora de angiotensina*, que está presente en el endotelio de los vasos pulmonares. Otros tejidos como los riñones y los vasos sanguíneos también contienen esta enzima y, por tanto, forman angiotensina II localmente. La angiotensina II es una sustancia vasoconstrictora muy potente que también afecta a la función circulatoria de otras formas. No obstante, persiste en sangre sólo durante 1-2 minutos porque se inactiva rápidamente por enzimas tisulares y sanguíneas que se conocen colectivamente como angiotensinasas.

Durante su presencia en sangre la angiotensina II tiene dos efectos principales que pueden elevar la presión arterial. El primero de ellos, la vasoconstricción de muchas zonas del organismo se produce rápidamente, esta es muy intensa en las arteriolas y mucho menor en las venas. La constricción de las arteriolas aumenta la resistencia periférica total, con lo que aumenta la presión arterial, además, la constricción leve

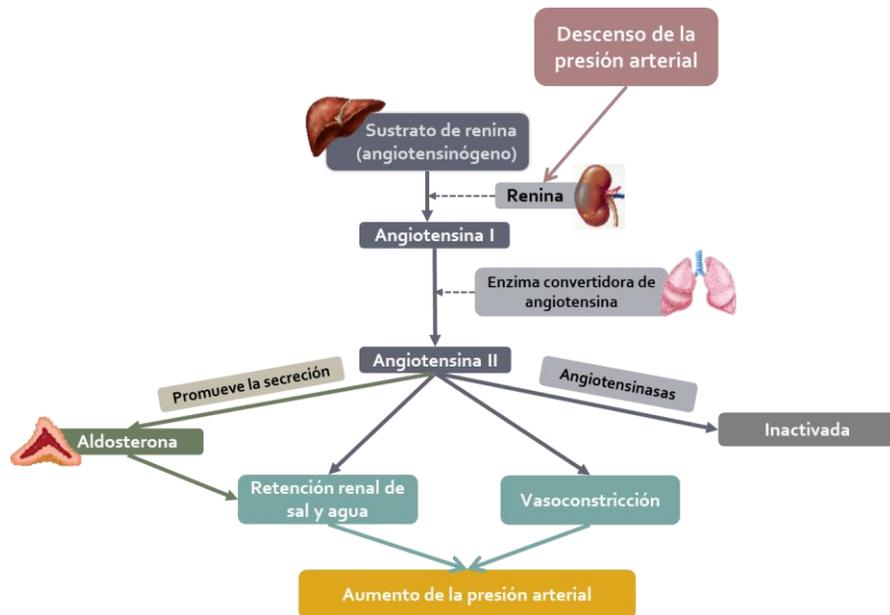
de las venas favorece el incremento del retorno de sangre venosa hacia el corazón, con lo que se facilita la función de bomba cardiaca contra una presión en aumento.

La segunda forma más importante por la que la angiotensina II aumenta la presión arterial es el descenso de la excreción de sal y agua por los riñones, lo que aumenta el volumen de líquido extracelular, lo que después aumenta la presión arterial. Este efecto, que actúa a través del mecanismo de volumen del líquido extracelular, es más potente que el mecanismo vasoconstrictor agudo a la hora de aumentar finalmente la presión arterial.

La angiotensina II tiene varios efectos renales directos que hacen que los riñones retengan sal y agua. Uno de los efectos principales es contraer las arteriolas renales, con lo que disminuye el flujo sanguíneo a través de los riñones. El flujo lento de sangre reduce la presión de los capilares peritubulares, lo que provoca una reabsorción rápida de líquido desde los túbulos. También tiene acciones directas importantes sobre las propias células tubulares, aumentando la reabsorción tubular de sodio y agua.

Además de actuar sobre el riñón directamente para provocar retención de sal y agua, la angiotensina II provoca la secreción de aldosterona de las glándulas suprarrenales; la aldosterona a su vez aumenta la reabsorción de sodio en las células de los túbulos renales, con lo que aumenta el sodio en el líquido extracelular, esto provoca a su vez retención hídrica. El resultado total de todos estos efectos es significativo, un descenso de la producción de orina que llega a ser menor de la quinta parte de lo normal (Figura 4) (Hall y Guyton, 2011).

Figura 4. Mecanismo para el control de la presión arterial del sistema renina-angiotensina



Fuente: (Hall y Guyton, 2011)

### 3.4 Sistema adrenérgico y control de la presión arterial

Una de las funciones más importantes del sistema adrenérgico en el control de la circulación es su capacidad de provocar incrementos rápidos de la presión arterial. Para tal fin, todas las funciones vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del sistema nervioso simpático se estimulan a la vez y, al mismo tiempo, se produce una inhibición recíproca de las señales inhibitorias vagales parasimpáticas hacia el corazón. Es decir, se producen 3 cambios importantes simultáneamente, cada uno de los cuales aumenta la presión arterial. Son los siguientes:

1. La mayoría de las arteriolas de la circulación sistémica se contraen, lo que aumenta mucho la resistencia periférica total y, en consecuencia, la presión arterial.
2. Las venas, en especial (aunque también los demás vasos grandes de la circulación), se contraen con fuerza, lo que desplaza la sangre de los grandes vasos sanguíneos periféricos hacia el corazón, con lo que aumenta el volumen de sangre en las cámaras cardíacas. El estiramiento del corazón provoca entonces un latido más potente de este órgano y, por tanto, el

bombeo de mayores cantidades de sangre y, a su vez, el aumento de la presión arterial.

3. Por último, el sistema nervioso autónomo estimula directamente al propio corazón, lo que también potencia la bomba cardíaca. Gran parte de este efecto se debe al aumento de la frecuencia cardíaca, a veces hasta 3 veces con respecto a lo normal. Además, las señales nerviosas simpáticas tienen un efecto directo significativo que aumenta la fuerza contráctil del músculo cardíaco, lo cual, también, aumenta la capacidad del corazón de bombear mayores volúmenes de sangre. Durante una estimulación simpática potente el corazón puede bombear aproximadamente 2 veces la misma cantidad de sangre que en condiciones normales, lo que contribuye al aumento agudo de presión arterial.

Un ejemplo importante de la capacidad del sistema nervioso para aumentar la presión arterial es el aumento de la misma que se produce durante el ejercicio muscular. Durante un ejercicio intenso los músculos necesitan una cantidad de flujo sanguíneo mucho mayor. Parte de este incremento es consecuencia de la vasodilatación local de la vasculatura muscular causada por el aumento del metabolismo de los miocitos (Hall y Guyton, 2011). El aumento de la actividad simpática es entonces responsable de un aumento en la constricción arteriolar aferente renal, conduce a un aumento en la secreción de renina y, en última instancia, un aumento en la secreción de aldosterona (Gordon, Küchel, Liddle, y Island, 1967).

### **3.5 Plomo e hipertensión**

En el año 2012 el National Toxicology Program (NTP) emitió el documento titulado NTP monograph on health effects of low-level lead (monografía acerca de los efectos sobre la salud de bajas dosis de plomo del NTP), donde se realiza una revisión sistemática y un metaanálisis de la información disponible acerca de los efectos que tiene el plomo sobre la salud. A pesar de que el título señala que la revisión es acerca de bajas dosis de plomo, varios apartados analizan varios niveles

de exposición crónica, respecto a plomo y la hipertensión se señala que a partir de los 10 µg/dL de concentración de plomo en sangre hay evidencia suficiente de que esta causa hipertensión (Toxicology Program, 2012).

Como se menciona en el párrafo anterior se ha asociado la intoxicación con plomo con la elevación de la presión arterial, sin embargo, poco se han estudiado los mecanismos que llevan a este efecto. Por esta razón y de acuerdo con los hallazgos del grupo de investigación donde colaboro y otros, propuse la siguiente lista de distintos mecanismos por los cuales el plomo puede aumentar la presión arterial:

- Alteración del metabolismo del óxido nítrico.
- Alteración del metabolismo de calcio.
- Alteración del sistema renina-angiotensina, por medio de la elevación de concentración de angiotensinógeno en plasma y alteración de la actividad de renina.
- Alteración de sistema simpático, por modificaciones en los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

Para este trabajo se evaluaron los últimos 2 mecanismos mencionados, los apartados a continuación desarrollarán el funcionamiento normal de estas vías, y explicarán los posibles mecanismos por los que el plomo alteran la presión arterial por estas vías.

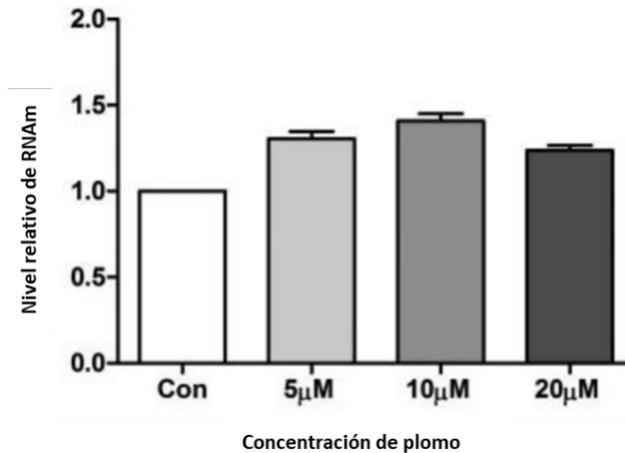
### **3.6 Plomo y el sistema renina-angiotensina**

Existen estudios que han analizado el papel que puede tener el plomo en la modificación del sistema renina-angiotensina (Ronacher et al., 2011; Vander, 1988). Jiandong y colaboradores (Jiao, Wang, Wang, Sun, y Li, 2016) realizaron un estudio en dos fases:

- Estudio en células embrionarias de riñón humano (HEK 293) que fueron expuestas a diferentes concentraciones de acetato de plomo por 24 horas: 0, 5, 10, y 20 mM, posterior a esto se evaluó la expresión de ácido desoxirribonucleico mensajero (RNAm) codificante para angiotensinógeno, donde observaron como se puede observar en la

figura 6 que a mayor concentración de plomo mayor expresión de RNAm codificante para angiotensinógeno.

**Figura 5. Análisis de PCR en tiempo real del nivel relativo de RNAm codificante para angiotensinógeno en células HEK 293**

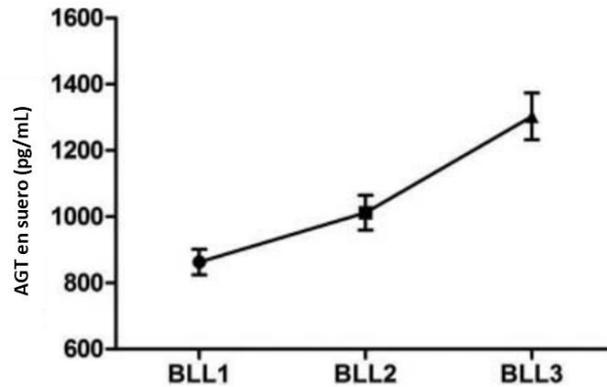


Fuente: Jiao et al., 2016

- Estudio en 69 trabajadores de una recicladora de baterías de auto en China, a los cuales se les determinó plomo en sangre y se les estratificó en 3 grupos de acuerdo con su nivel de plomo en sangre (BLL):
  - o BLL 1:  $100 \text{ mg L}^{-1}$
  - o BLL 2:  $>100 \text{ mg L}^{-1}$  y  $<300 \text{ mg L}^{-1}$
  - o BLL 3:  $>300 \text{ mg L}^{-1}$

Donde encontraron una correlación positiva significativa entre el nivel de angiotensinógeno (AGT) en plasma y el plomo en sangre, además de una correlación significativa entre AGT en suero y los niveles de plomo en sangre (Figura 6).

**Figura 6. Asociación entre el nivel de plomo en sangre (BLL) y el nivel de angiotensinógeno (AGT) en suero**



Fuente: Jiao et al., 2016

Se han realizado, además, estudios acerca de la relación entre la exposición crónica a plomo relacionada a la actividad de renina o su concentración en plasma. La conclusión que surge de estos estudios es que el efecto del plomo sobre la renina (ya sea su concentración o su actividad en plasma), varía en un gran espectro desde el incremento hasta el descenso, dependiente no solo de la dosis, sino del momento de la vida en que inicio la exposición y la duración de la exposición (Vander, 1988).

Estudios en humanos también indican mucha variabilidad, se ha sugerido que puede existir una tendencia a tener niveles elevados de actividad de renina en períodos iniciales de exposición a plomo y niveles normales o disminuidos de actividad de renina en exposiciones más crónicas y severas, sin embargo los resultados de ninguna manera son concluyentes (Vander, 1988).

### **3.7 Plomo y sistema $\beta$ -adrenérgico**

Respecto a los cambios que el plomo puede provocar en el sistema  $\beta$ -adrenérgico, Tsao y colaboradores (Tsao, Yu, Cheng, Ho, y Chang, 2000), realizaron experimentos en ratas Wistar divididas en 7 grupos que bebieron agua con diferentes concentraciones de acetato de plomo por un período de 60 días,

posteriormente se hicieron biopsias de tejido de corazón riñón y aorta. Los principales hallazgos de este estudio fueron:

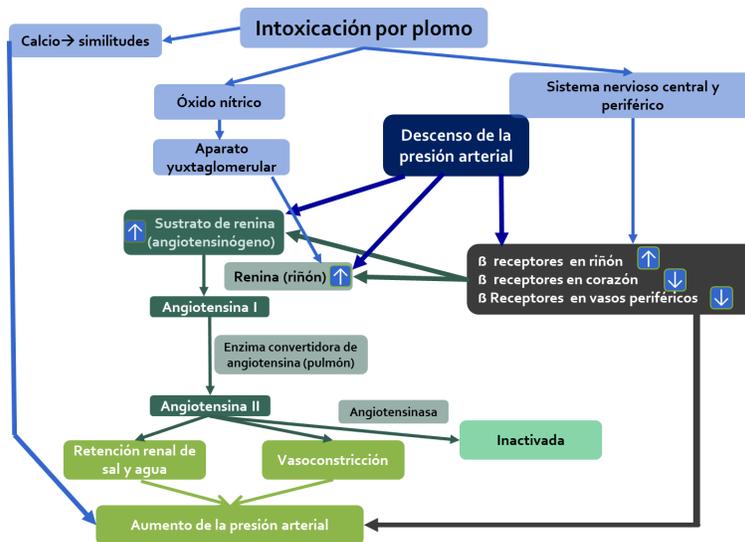
- A mayor concentración de plomo en sangre menor densidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos en corazón y receptores en vasos periféricos.
- A mayor concentración de plomo en sangre mayor densidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos en riñón y mayor respuesta de estos. Lo cual promovería la liberación de renina desde el riñón.
- Correlación positiva entre la densidad de receptores  $\beta$ -adrenérgicos en riñón y la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica.

Finalmente proponen que hay mayor secreción de renina por los receptores  $\beta$ -adrenérgicos activados y una mayor respuesta constrictora periférica, lo que finalmente eleva la presión.

### **3.8 Integración del modelo propuesto**

Finalmente, por los antecedentes mencionados se propone para fines de este trabajo un modelo integral de como el plomo altera el sistema  $\beta$ -adrenérgico y el sistema renina-angiotensina, además de la manera en que estos dos se relacionan (figura 7).

**Figura 7. Integración del modelo propuesto**



Fuente: elaboración propia

Donde se puede ver en tonos de azul la manera en que la intoxicación crónica por plomo puede interactuar de manera directa o indirecta con las vías que regulan la presión arterial, con la consecuente alteración de sus mecanismos, lo cual se resume en los siguientes puntos:

- Al ser similar en su conformación al calcio el plomo puede directamente causar vasoconstricción periférica, elevando la presión.
- La intoxicación crónica por plomo altera el metabolismo del óxido nítrico, causando disminución del calibre de los vasos del aparato yuxtaglomerular que censa una disminución de la presión arterial y desencadena la función del sistema renina-angiotensina.
- La elevación del angiotensinógeno.
- La alteración del sistema nervioso autónomo con variación de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos.

#### **4 Planteamiento del problema**

Los efectos del plomo sobre la hipertensión arterial han sido estudiados, sin embargo, no se conoce acerca del mecanismo por el cual el plomo altera la presión arterial. Se han elaborado trabajos en modelos animales acerca del posible mecanismo y muy pocos trabajos se han realizado en poblaciones humanas expuestas, dejando abiertas interrogantes fisiopatológicas.

Además, los estudios relacionados al tema miden plomo en sangre tanto en modelos animales como humanos, y no cuentan con ningún medio de acercamiento metabólico a la acción del plomo, siendo así muy laxos sus criterios de intoxicación crónica por plomo.

## **5 Justificación**

El tratamiento de baterías de plomo-ácido usadas (BPAU), para obtener plomo secundario ha crecido en México, a esto se agregan los pobres sistemas de protección al trabajador durante el ejercicio de labores relacionadas al reciclaje del plomo, lo cual lo expone a problemas en la regulación del sistema circulatorio.

Conocer si existe alteración de la presión arterial y de ser así conocer la fisiopatología de la alteración a la presión arterial que se origina de la exposición laboral a plomo, provee elementos a los profesionales dedicados a velar por la salud de los trabajadores para demandar mejores condiciones laborales en esta industria.

Todo esto a su vez permitirá dirigir los esfuerzos de la higiene industrial y otras disciplinas de la salud en el trabajo, dentro de las empresas para evitar el desarrollo de alteraciones de la presión arterial en los trabajadores de la industria del plomo.

## **6 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la correlación entre la concentración de plomo en sangre, con la concentración de angiotensinógeno en plasma, la actividad de renina en plasma y la respuesta clínica cardiovascular a la estimulación simpática en trabajadores de una empresa de reciclado de baterías?

## **7 Hipótesis**

Existe una correlación positiva entre la concentración de plomo en sangre, la concentración de angiotensinógeno en plasma, la actividad de renina y la respuesta clínica cardiovascular a la estimulación simpática en trabajadores de una empresa de reciclado de baterías.

## 8 Objetivo

### Estudiar:

- La concentración de plomo en sangre en sujetos expuestos laboralmente y no expuestos
- La actividad de  $\delta$ -ALAD en sangre en sujetos expuestos laboralmente y no expuestos
- La actividad de renina en plasma en sujetos expuestos laboralmente y no expuestos
- La concentración de angiotensinógeno en sujetos expuestos laboralmente y no expuestos
- La respuesta a la estimulación simpática en sujetos expuestos laboralmente y no expuestos

### Buscar:

- La correlación entre la concentración de plomo en sangre y la concentración de angiotensinógeno en plasma.
- La correlación entre concentración de plomo en sangre y la respuesta cardiovascular a la estimulación simpática.
- La correlación entre concentración de plomo en sangre y la actividad de renina.
- La correlación entre la actividad de renina en plasma y la concentración de angiotensinógeno en plasma
- La correlación entre la respuesta cardiovascular a la estimulación simpática y la actividad de renina.

## 9 Materiales y métodos

### 9.1 Diseño del estudio

Transversal

### 9.2 Población

La población está dividida en 2 de acuerdo a su exposición:

- Expuestos: censo del turno matutino de una fábrica recicladora de baterías en León, Guanajuato (n=24).
- No expuestos (controles experimentales): población sin enfermedades metabólicas de Salvatierra, Guanajuato (n=10).

<b>Tabla 7. Características socio-demográficas</b>		
	No expuestos (n=10)	Expuestos (n=24)
Edad (años)	38±13	45±10
Peso (Kg)	72±14	70±9
Talla (cm)	171±6	169±8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25±5	25±3
Años trabajando en la industria del plomo	-	12±6
Los valores son media±DE p>0.05 para peso y talla		

### 9.3 Criterios de inclusión y de exclusión

- Criterios de inclusión expuestos:
  - Tener al menos 6 meses en el puesto de trabajo.
- Criterios de exclusión expuestos:
  - Padecer enfermedad renal crónica.
  - Padecer Diabetes mellitus.
  - Tener algún tumor renal.
  - Consumo de algún medicamento en el último mes que no sea antihipertensivo.
- Criterios de inclusión no expuestos (controles experimentales):
  - Nunca haber tenido exposición laboral a metales pesados.
  - No tener enfermedades metabólicas

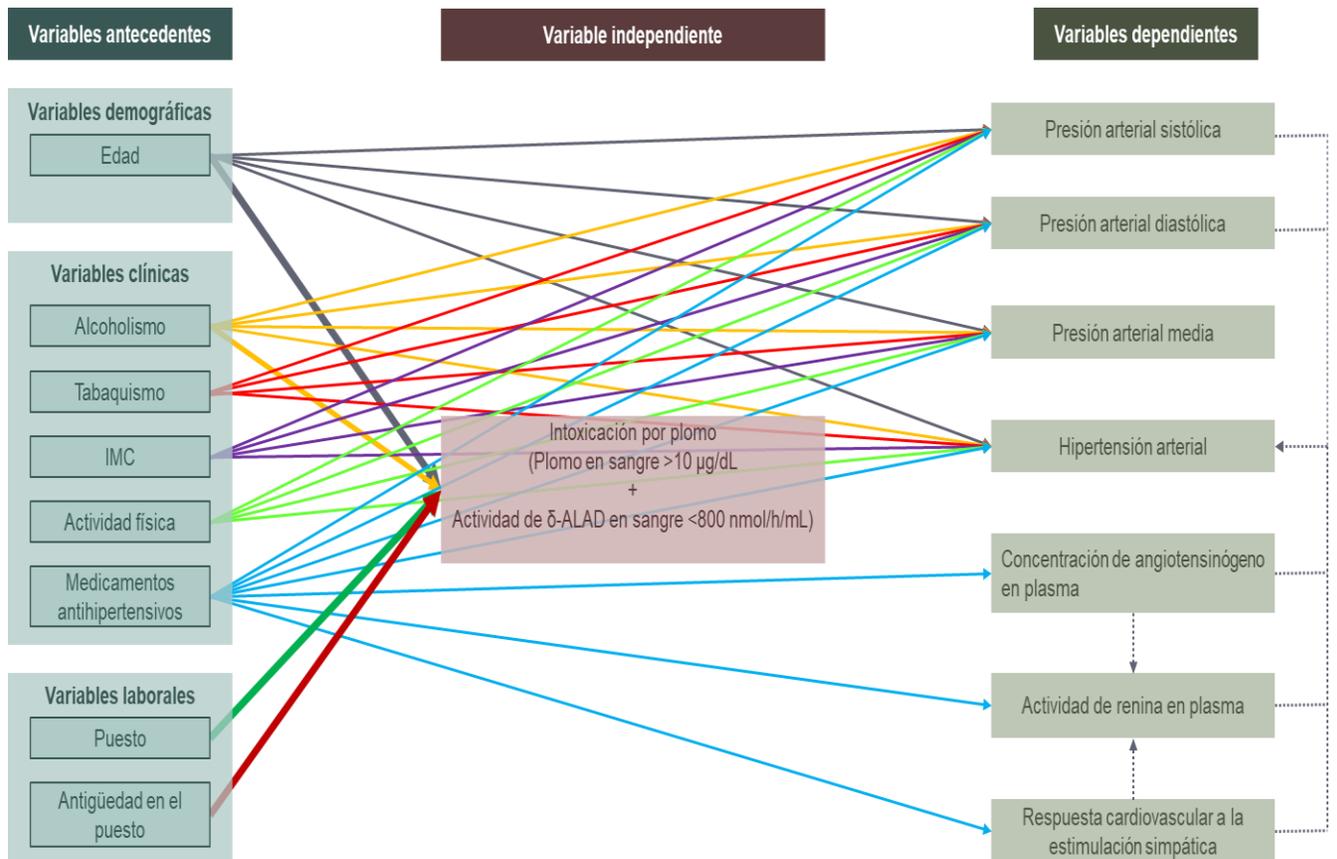
- Criterios de exclusión no expuestos:
  - Padecer enfermedad renal crónica.
  - Padecer diabetes mellitus.
  - Tener algún tumor renal.
  - Consumo de algún medicamento en el último mes.

## 9.4 Tamaño de muestra

Seleccionado por conveniencia

## 9.5 Variables de estudio

Figura 8. Modelo conceptual del estudio



**Tabla 8. Operacionalización de variables**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Relación	Clasificación de la variable	Indicadores
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo hasta el momento del estudio	Se capta en años cumplidos al momento de la historia clínica.	Modificadora del efecto	Cuantitativa discreta	Años
Talla	Altura, medida de una persona desde los pies a la cabeza	Estatura tomada por la nutrióloga estandarizada para la toma	Intermedia	Cuantitativa continua	Estatura en metros
Peso	El peso corporal es la masa del cuerpo en kilogramos	Peso que se tomó por parte de la nutrióloga estandarizada para toma de peso del equipo de investigación.	Intermedia	Cuantitativa continua	Kilogramos
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla que define si el individuo se encuentra en el peso ideal para sus características, si está en infrapeso, o es obeso.	Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m <sup>2</sup> ).	Intermedia	Cualitativa ordinal	kg/m <sup>2</sup>
Tabaquismo	La adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina.	Índice tabáquico	Intermedia	Cualitativa ordinal	1. <5: grado leve de tabaquismo 2. 5-15: grado moderado de tabaquismo 3. >15: grado intenso de tabaquismo
Alcoholismo	Consumo de alcohol que:  -Afecta a la salud física o mental del que consume la sustancia.  -Suele ser criticada por terceras personas.  - Da lugar a consecuencias sociales adversas.	Dependencia al alcohol de acuerdo con el puntaje obtenido en AUDIT (Test de Identificación de los Trastornos Debidos al Consumo de Alcohol)	Modificadora del efecto	Cualitativa ordinal	1. No alcohólico 2. Consumo perjudicial: puntaje 8 en hombres y 7 en mujeres 3. Alcoholismo puntaje ≥20
Actividad física	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos y que resultan en gasto energético	Se evaluará por medio de la versión corta del cuestionario IPAQ	Intermedia	Cualitativa ordinal	1 Baja actividad 2 Moderada actividad 3 Alta actividad
Antigüedad de la exposición a plomo laboral	Número de años expuesto a plomo	Se evaluará el tiempo total de exposición	Modificadora del efecto	Cuantitativa discreta	Años
Puesto de trabajo	Nombre del puesto de trabajo	Tipo de actividad principal desarrollada en su lugar de trabajo	Modificadora del efecto	Cualitativa nominal	1. Fundición 2. Mantenimiento 3. Administrativo
Presión arterial sistólica (PAS)	Fuerza que ejercen la sangre sobre las paredes de los vasos en su variante sistólica	Toma de presión arterial con esfigmomanómetro aneroides	Dependiente	Cuantitativa continua	mmHg
Presión arterial diastólica (PAD)	Fuerza que ejercen la sangre sobre las paredes de los vasos en su variante diastólica	Toma de presión arterial con esfigmomanómetro aneroides	Dependiente	Cuantitativa continua	mmHg

Presión arterial media	Promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco. Un incremento en esta refleja aumento de las resistencias periféricas	Se calculó a partir de la fórmula: $((2 \times \text{PAD}) + \text{PAS}) / 3$	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1. Normal <100 mmHg 2. Mayor resistencia periférica >100 mmHg
Hipertensión arterial sistémica	La hipertensión es una elevación crónica de la presión arterial que, a largo plazo causa daño a órganos blanco y resulta en incremento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes que la padecen	Criterios de American Heart Association con el promedio de la presión obtenida de 2 o más lecturas en 2 ocasiones diferentes	Dependiente	Cualitativa ordinal	1. No hipertenso 2. Hipertensión tipo I: PAS 130-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg 3. Hipertensión tipo II: PAS $\geq 140$ mmHg o PAD $\geq 90$
Medicamento antihipertensivo	Tratamiento farmacológico dado a pacientes que padecen hipertensión arterial para el control a largo plazo de las cifras tensionales	Medicamentos pertenecientes a los grupos de: - Diuréticos - Bloqueadores beta - IECA - Antagonistas del calcio - Bloqueadores alfa - ARRA II	Intermedia	Cualitativa dicotómica	1 Los consume 2 No los consume
Plomo en sangre	Concentración de plomo en sangre	La concentración de plomo en sangre fue determinada por voltimetría con un analizador de plomo, modelo 3010B	Independiente	Cuantitativa continua	$\mu\text{g/dL}$
Actividad de enzima ácido $\delta$ -aminolevulínico sintetasa	Actividad de la enzima $\delta$ -ALAD en	Actividad de la enzima estimada espectrofotométricamente (UV/VIS DU 650 Beckman), usando el Método Estandarizado Europeo <sup>14</sup>	Independiente	Cuantitativa continua	nmol/h/mL
Intoxicación por plomo	Exposición repetida a niveles bajos de plomo durante tiempo prolongado que causan daños a la salud	Plomo en sangre $\geq 10 \mu\text{g/dL}$  Y Actividad de $\delta$ -ALAD $\leq 800$ nmol/h/mL	Independiente	Cualitativa dictotómica	1 Intoxicado 2 No intoxicado
Concentración de angiotensinógeno en plasma	Concentración del sustrato angiotensinógeno en plasma	Concentración del sustrato en plasma evaluado por ELISA	Dependiente	Cuantitativa continua	ng/mL
Actividad de renina	Actividad de la enzima renina en plasma	Actividad de la enzima evaluada por ELISA	Dependiente	Cuantitativa continua	ng/ml/hr
Respuesta cardiovascular a la estimulación simpática	Capacidad del sistema cardiovascular de responder a un estímulo que active el sistema simpático	Resultado del test de caminata de 6 minutos	Dependiente	Cualitativa dicotómica	1 Respuesta esperada al ejercicio 2 Respuesta por debajo de lo esperada

## 9.6 Instrumentos

### 9.6.1 Historia clínica

Se utilizaron apartados de la historia clínica académica elaborada por la Facultad de Medicina de la UNAM (Anexo 1) (Facultad de Medicina UNAM, 2006).

### 9.6.2 Historia laboral

Se tomaron apartados de la herramienta 16 de la Organización Panamericana de la Salud, titulada “ficha de medicina ocupacional” (Anexo 2) (PAHO, 2015).

### 9.6.3 Índice tabáquico

Se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$\frac{(\text{cigarros por día})(\text{años fumando})}{20} = \text{paquetes por año}$$

El número de paquetes por año posteriormente se puede traducir en una de las siguientes categorías (CENETEC, 2009):

- <5 paquetes por año: grado leve de tabaquismo.
- 5-15 paquetes por año: grado moderado de tabaquismo.
- >15 paquetes por años: grado intenso de tabaquismo.

### 9.6.4 Cuestionario de Identificación de los Trastornos debidos al Consumo de Alcohol (AUDIT)

El AUDIT fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un método simple de *screening* del consumo excesivo de alcohol y como un apoyo en la evaluación breve. Puede ayudar en la identificación del consumo excesivo de alcohol(Anexo 3) (OMS, 2001).

### 9.6.5 Actividad física

Se evaluará por medio de la versión corta del Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) versión corta, que la clasifica en baja, moderada y alta (Anexo 4) (Junta de Andalucía, 2015)

### **9.6.6 Toma de peso y talla**

La toma de peso se realizó con una báscula Seca modelo 876 y estadímetro Seca modelo 217, por la Maestra en Ciencias de la Nutrición Clínica y Pediátrica Evelia Apolinar Jiménez, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. A partir de estos datos se obtuvo el índice de masa corporal de los sujetos a estudiar.

### **9.6.7 Toma de presión arterial**

La toma se realizó de acuerdo con la guía de la American Heart Association en su edición 2017, que cuenta con la una lista de cotejo (Anexo 5) (American Heart Association, 2017b).

### **9.6.8 Test de caminata de 6 minutos**

El propósito de la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) es medir la distancia máxima que un individuo puede recorrer durante un período de seis minutos caminando tan rápido como le sea posible. De acuerdo con la velocidad a la cual camina una persona, se determinarán los metros recorridos. La PC6M se lleva a cabo en un corredor con longitud de 30 metros, de superficie plana, preferentemente en interiores y evitando el tránsito de personas ajenas a la prueba (Anexo 6). Esta prueba suele considerarse como una prueba submáxima de ejercicio; sin embargo, algunas personas pueden alcanzar su máxima capacidad para ejercitarse (Chetta et al., 2006; Gochicoa-Rangel et al., 2015).

En este caso se usará como “proxy” de la respuesta cardiovascular a la estimulación simpática usando la ecuación de regresión de Enright (Gochicoa-Rangel et al., 2015) para obtener los valores de referencia para la distancia caminada esperada para cada paciente, dando dos posibles resultados:

- Normal: el paciente caminó los metros esperados de acuerdo con el valor obtenido por la ecuación de Enright.
- Anormal: el paciente caminó menos metros de los esperados de acuerdo con el valor obtenido por la ecuación de Enright.

La ecuación se desglosa de la siguiente manera:

Hombres	315	$510 + (2.2 \times \text{estatura cm}) - (0.93 \times \text{peso kg}) - (5.3 \times \text{edad años})$
Mujeres	437	$493 + (2.2 \times \text{estatura cm}) - (0.93 \times \text{peso kg}) - (5.3 \times \text{edad años})$

### 9.6.9 Muestras de sangre

Se obtuvieron muestras de sangre por punción venosa del brazo, previa firma de consentimiento informado. El procedimiento para toma de muestra se realizó con previa asepsia, mediante sistema de aguja y adaptador para tubos "Vacutainer" con vacío, los tubos heparinizados se rotularon previamente de acuerdo con un folio en un expediente personal. Posteriormente se colocaron en orden en gradillas de plástico e introdujeron en cajas de unicel junto con geles previamente congelados para mantener una temperatura aproximada de 4°C. Posteriormente las cajas de unicel fueron selladas perfectamente con cinta adhesiva para conservar las muestras durante su traslado al laboratorio de Bioquímica Médica ubicado en el departamento de Bioquímica del CINVESTAV en la Ciudad de México. A su llegada al laboratorio las muestras se homogenizaron lentamente en un mezclador por 5 minutos y después de 3 a 4 veces manualmente, al terminar se alicuotaron en diferentes tubos Eppendorf de acuerdo con lo indicado por cada protocolo experimental usado para este trabajo.

### 9.6.10 Concentración de plomo en sangre

La concentración de plomo en sangre fue determinada por voltametría con un analizador de plomo, modelo 3010B (ESA) como se reportó por Aguilar-Dorado (Aguilar-Dorado et al., 2014). La concentración es reportada en microgramos sobre decilitro ( $\mu\text{g/dL}$ ). El método se llevó a cabo por la Q.F.I. Margarita Rosas Flores.

### 9.6.11 Actividad de $\delta$ -ALAD

La actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD se determinó espectrofotométricamente con el equipo UV/VIS DU 650 (Beckman), conjuntando los métodos de Burch y Siegel (1971), el Método Estandarizado Europeo descrito por Berlín y Schaller (1974) y Redig (1991) (Aguilar-Dorado et al., 2014). La actividad enzimática se expresa en nmol de porfobilinógeno (PBG) por hora por ml de glóbulos rojos (nmol/hr/mL GR). El método se llevó a cabo por la Mestra en Ciencias Nadia Cristina López Vanegas.

### 9.6.12 Actividad de renina

Se determinó por medio de un kit de inmunoensayo directo en plasma, marca Creative Diagnostics (DEIA2218), el límite inferior de detección para esta prueba es de 0.14 ng/mL/h. La actividad es reportada en nanogramos sobre mililitro por hora.

Una vez obtenidas las lecturas de la placa de ELISA, el primer paso a dar es la realización de una curva de calibración, que es la representación gráfica de una señal que se mide en función de la concentración de un analito. La calibración incluye la selección de un modelo para estimar los parámetros que permitan determinar la linealidad de esa curva. y, en consecuencia, la capacidad de un método analítico para obtener resultados que sean directamente proporcionales a la concentración de un compuesto en una muestra, dentro de un determinado intervalo de trabajo. En el procedimiento se compara una propiedad del analito con la de estándares de concentración conocida del mismo analito.

La etapa de calibración analítica se realiza mediante un modelo de línea recta que consiste en encontrar la recta de calibración que mejor ajuste a una serie de “n” puntos experimentales, donde cada punto se encuentra definido por una variable “x” (variable independiente, generalmente concentración del analito de interés) y una variable “y” (variable dependiente, generalmente respuesta instrumental). La recta de calibración se encuentra definida por una ordenada al origen (b) y una pendiente (m), mediante la ecuación  $y = mx + b$ .

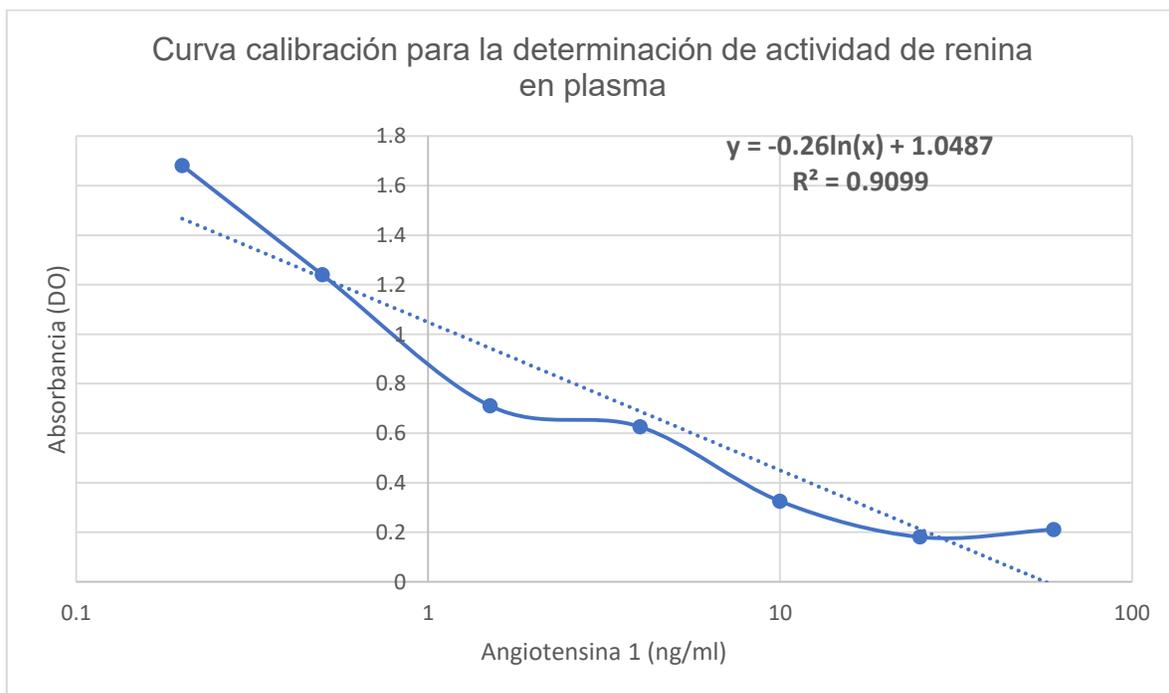
A partir de la curva de calibración (conjunto de concentraciones que describen el intervalo en el cual se deberá cuantificar el compuesto por analizar) y a fin de

asegurar que la recta encontrada con los puntos experimentales se ajuste correctamente al modelo matemático de la ecuación se calculan los valores de la ordenada al origen, la pendiente y el coeficiente de determinación ( $r^2$ ).

En la práctica para construir la curva de calibración se utilizan disoluciones que contienen concentraciones conocidas de analito, llamadas disoluciones patrón o estándar. Los estándares o disoluciones patrón para construir la recta de calibrado deben ser preparadas en forma independiente, a partir de una o varias soluciones madre; el número de puntos a escoger dependerá del uso que se dé a la recta de calibrado.

Si bien con dos puntos se puede construir una curva, estadísticamente se requieren por los menos tres para que la curva sea confiable; este número se suele aplicar a métodos de rutina perfectamente establecidos y validados (Danzon y Currie, 1998).

Se obtuvo la siguiente curva de calibración para el método realizado:



A partir del despeje de la curva obtenida se obtuvo la ecuación por la cual se obtendrá la concentración de angiotensina para la absorbancia obtenida de la lectura de la placa de ELISA:

$$[\text{Angiotensina1}(\text{ng/ml})]=((\text{absorbancia}-1.0487)/-0.26)$$

Gracias a este cálculo se pudo aplicar la ecuación para obtener el valor final de la actividad de renina en plasma:

$$\text{PRA} = \left\{ \frac{[\text{Ang-I (37°C)}] - [\text{Ang-I (0°C)}]}{\text{Time (hrs)}} \right\} \times 1.11$$

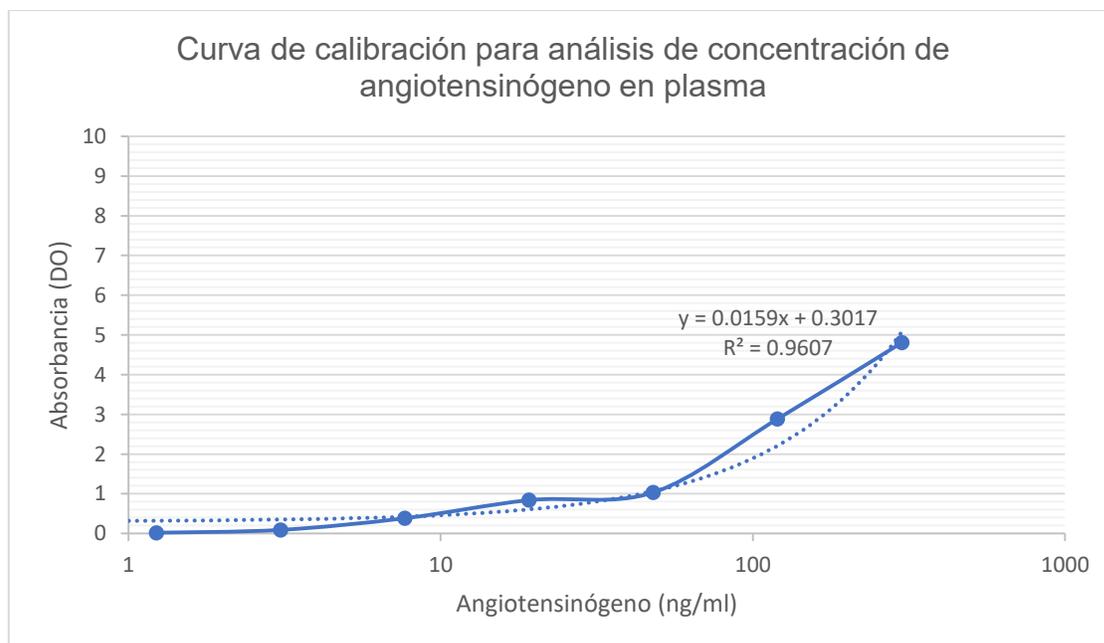
Donde:

- PRA: actividad de renina en plasma
- Ang-I: concentración de angiotensina I (a 37°C y 0°C)
- Time: tiempo de incubación de la muestra

### 9.6.13 Concentración de angiotensinógeno

Se determinó por medio de un kit de ELISA para plasma, marca Sigma-Aldrich (RAB1021), el límite inferior de detección es de 1.22 ng/ml. La actividad se reporta en nanogramos sobre mililitro.

Se obtuvo la siguiente curva de calibración para el kit:



A partir del despeje de la curva obtenida se obtuvo la ecuación por la cual se obtendrá la concentración de angiotensinógeno:

$$[\text{Angiotensinógeno}(\text{ng/ml})]=((\text{absorbancia}-0.3017)/0.0159)$$

### **9.7 Consideraciones éticas**

Los procedimientos propuestos fueron de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki. La información obtenida de los pacientes se presentará de manera anónima. Se cuenta con consentimiento informado de los pacientes en cuestión (Anexo 7). Este proyecto se encuentra aprobado por el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío con el registro CNBCEI-11-CEI-004-20170731.

El procesamiento de los datos se realizó a través de los programas: RStudio, Stata MP versión 14.0 y GraphPad Prism 8.

## 10 Resultados

A continuación, se desglosan los resultados obtenidos de la investigación que se realizó con el fin de estudiar los efectos de la intoxicación crónica de origen laboral sobre la actividad de la renina y la concentración del angiotensinógeno en plasma, como factores asociados al desarrollo de hipertensión arterial.

La muestra estudiada se conforma de 24 trabajadores expuestos a plomo y 10 trabajadores no expuestos a quienes se les aplicaron las pruebas antes mencionadas. Los datos fueron recogidos por la investigadora y el procesamiento de muestras se realizó en colaboración con un equipo de trabajo del laboratorio de Bioquímica Médica del CINVESTAV-IPN Unidad Zacatenco conformado por la M.C. Nadia Cristina López Vanegas y la Q.F.I. Margarita Rosas Flores.

### 10.1 Análisis descriptivo

Se obtuvo edad, peso e índice de masa corporal (IMC) de ambos grupos de exposición, entre ambos grupos de exposición no hay diferencia estadísticamente significativa para estas variables.

<b>Tabla 9. Características socio-demográficas de los trabajadores</b>		
	No expuestos (n=10)	Expuestos (n=24)
Edad (años)	38±13	45±10
Peso (Kg)	72±14	70±9
Talla (cm)	171±6	169±8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25±5	25±3
Años trabajando en la industria del plomo	-	12±6
Los valores son media±DE, p>0.05, t-test		

El promedio de años trabajando en la industria del plomo para los trabajadores expuestos es de 11.6 años y se distribuyen en los puestos de trabajo de acuerdo con lo señalado en la tabla 10.

<b>Tabla 10. Distribución de puestos de los trabajadores expuestos a plomo</b>	
<b>Puesto</b>	<b>n (%)</b>
Administrativo	2, (8.3)
Mantenimiento	15, (62.5)
Fundición	7, (29.2)

Además de las variables mencionadas anteriormente, se exploraron como antecedentes las variables que se desglosan en la tabla 11.

<b>Tabla 11. Antecedentes clínicos de los trabajadores</b>		
	No expuestos (n=10) # (%)	Expuestos (n=24) # (%)
Alcoholismo	2, (20)	2, (8.3)
Tabaquismo	1, (10)	2, (8.3)
Actividad física		
<i>Leve</i>	8, (80)	0, (0) *
<i>Moderada</i>	2, (20)	24, (100) *
<i>Alta</i>	0, (0)	0, (0)
Hipertensos conocidos	0, (0)	3, (12.5)*
Hipertensos detectados por tamizaje	0, (0)	13, (54.2)*
*Diferencia estadísticamente significativa, p<0.05, según $\chi^2$		

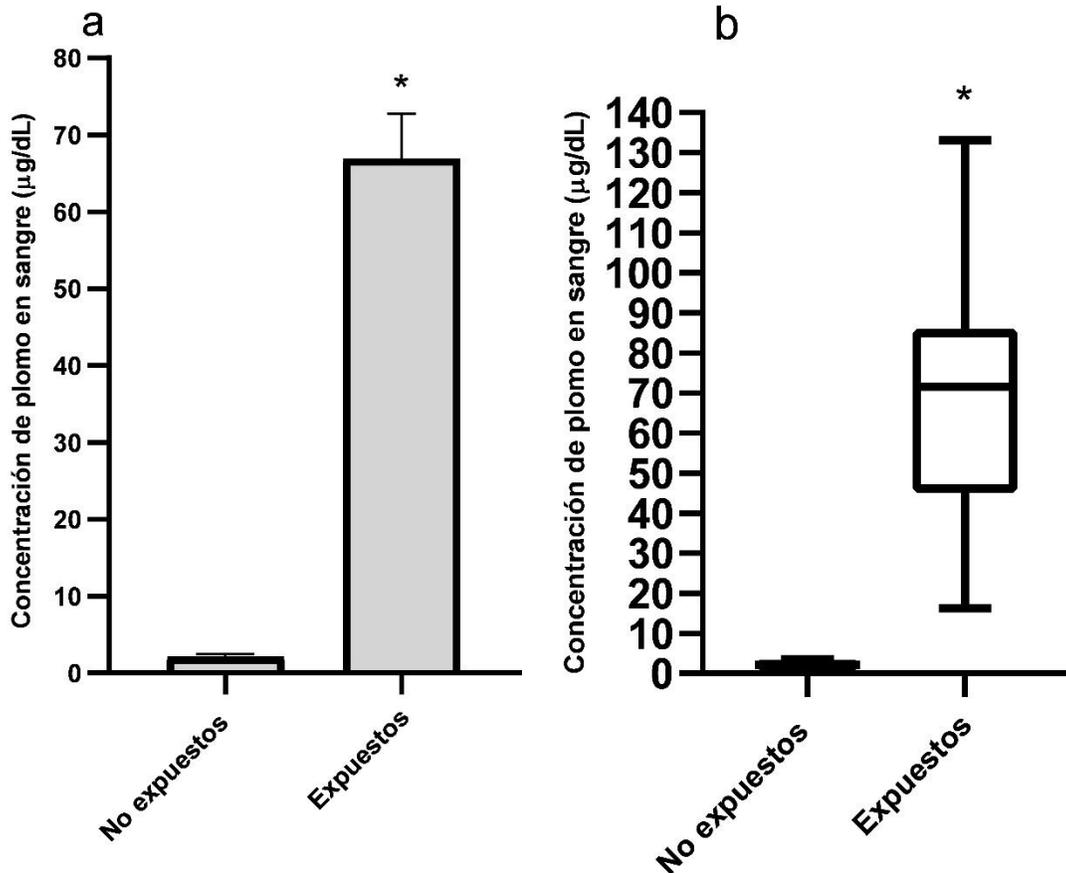
No existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos para las variables alcoholismo, tabaquismo y consumo de antihipertensivos.

## 10.2 Plomo en sangre

El gráfico 1a muestra los valores de la media y el error estándar para la concentración de plomo en sangre del grupo no expuesto ( $2.2 \pm 0.32 \mu\text{g/dL}$ ) y el grupo expuesto ( $66.9 \pm 5.84 \mu\text{g/dL}$ ), este último tiene 30 veces mayor concentración de plomo en sangre y la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0.0001$ ).

En el gráfico box plot 1b se puede observar que el 100% de los trabajadores no expuestos presentaron concentraciones por debajo de  $10 \mu\text{g/dL}$ , mientras que el 100% de los trabajadores expuestos presentaron concentraciones muy por encima

de 10 µg/dL. También se puede observar la dispersión de los datos de las concentraciones de plomo en sangre de ambos grupos, el grupo de trabajadores no expuestos presenta muy baja dispersión sin embargo los trabajadores expuestos muestran gran dispersión en las concentraciones.



Gráfica 1. Concentración de plomo en sangre de trabajadores expuestos (n=24) y no expuestos a plomo (n=10)

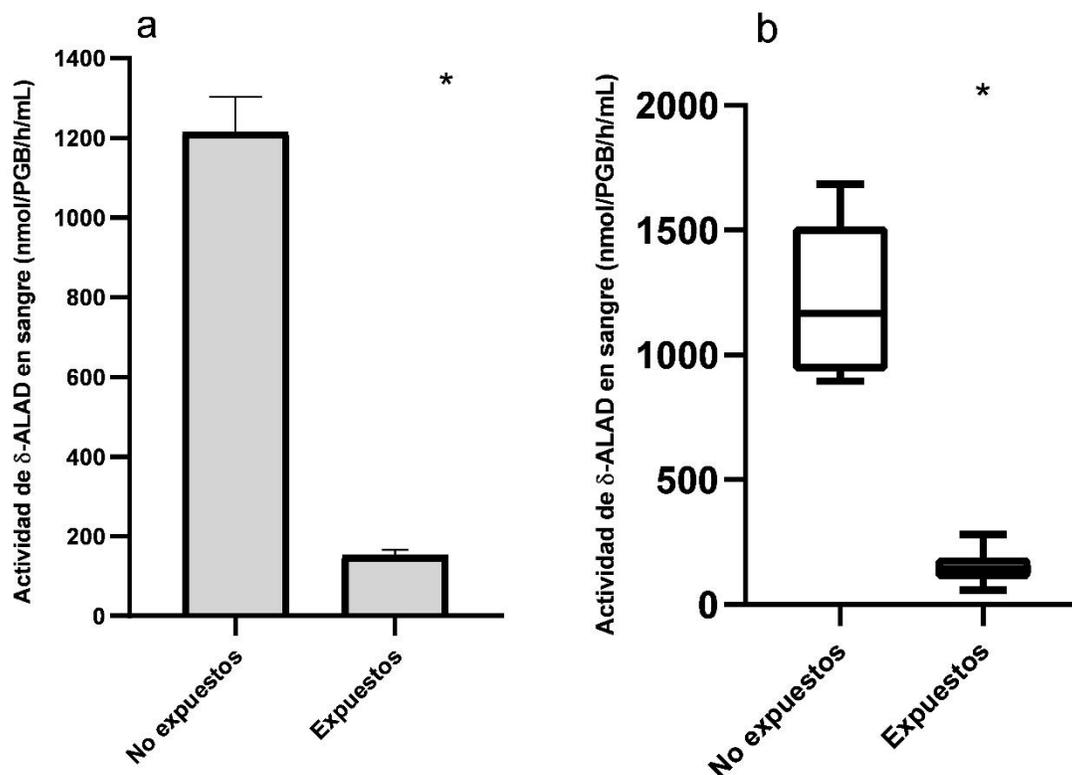
a) Barras con media y error estándar b) Box-plot \*p<0.05, según t-test

### 10.3 Actividad de δ-ALAD

El gráfico de barras 2a muestra los valores de la media y error estándar para la actividad de la enzima δ-ALAD en sangre del grupo no expuesto ( $1,215 \pm 87.7$  nmol PBG/h/mL) y el grupo expuesto ( $153 \pm 12.6$  nmol PBG/h/mL), este último tiene 8

veces menor actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD en sangre y la diferencia es estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0.0001$ ).

En el gráfico box-plot 2b se puede observar que el 100% de los trabajadores no expuestos presentaron actividad por encima de 800 nmol PBG/h/mL, mientras que el 100% de los trabajadores expuestos presentaron concentraciones muy por debajo de 800 nmol PBG/h/mL. También se puede observar la dispersión de los datos en de la actividad enzimática que es grande en el grupo no expuesto.

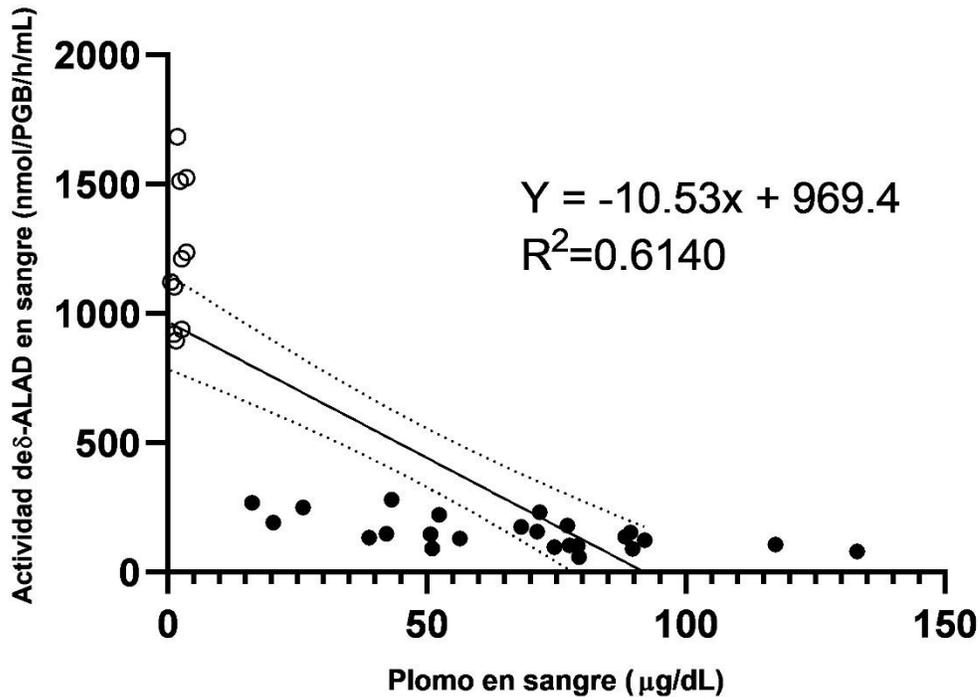


Gráfica 2. Actividad de  $\delta$ -ALAD en sangre de trabajadores expuestos (n=24) y no expuestos a plomo (n=10)

a) Barras con media y error estándar b) Box-plot \* $p < 0.05$ , según t-test

#### 10.4 Plomo y actividad de la enzima $\delta$ -ALAD

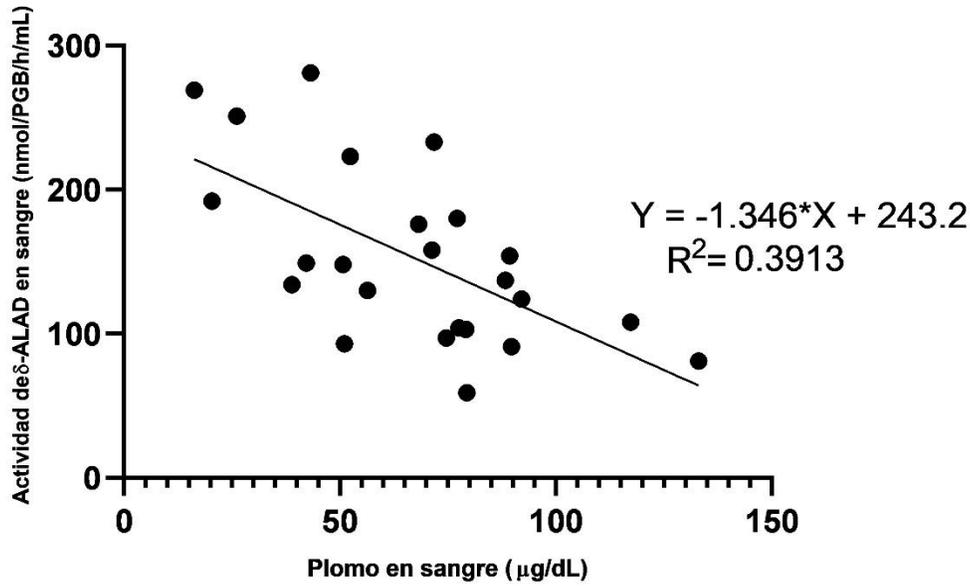
Se hizo una relación entre plomo y la actividad de  $\delta$ -ALAD, para iniciar se hizo un gráfico exploratorio que contiene los datos de los trabajadores expuestos y los no expuestos para ambas variables, y la regresión lineal (gráfico 3).



**Gráfico 3. Regresión lineal plomo-actividad de  $\delta$ -ALAD en trabajadores expuestos (●) (n=24) y no expuestos (○) (n=10)**

La línea sólida muestra la recta ideal, las líneas punteadas el intervalo de confianza al 95%. El coeficiente de correlación  $p < 0.0001$ , según Pearson, se muestra la ecuación de la recta.

La regresión realizada indica que el 61.4% de la variabilidad de la actividad de  $\delta$ -ALAD se explica por la concentración de plomo en sangre, con una  $p < 0.0001$ . Sin embargo, el análisis del gráfico permite observar que la correlación obtenida se adquiere gracias a la gran agrupación de los datos de los trabajadores no expuestos por lo que para conocer la correlación siga solo en el grupo de trabajadores se realizó un análisis donde solo se incluyen a los trabajadores expuestos (gráfico 4).



**Gráfico 4. Regresión lineal plomo-actividad de  $\delta$ -ALAD en trabajadores expuestos (n=24)**

La línea sólida muestra la recta ideal. El coeficiente de correlación  $p < 0.0011$ , según Pearson, se muestra la ecuación de la recta.

Se puede observar que a pesar de que se retiran los trabajadores no expuestos del análisis la  $R^2$  obtenida continúa siendo importante, el 40% de la variabilidad de la enzima  $\delta$ -ALAD es explicada por el plomo ( $p < 0.001$ ).

### 10.5 Concentración de angiotensinógeno en plasma

El gráfico 5 muestra la distribución de valores obtenidos para angiotensinógeno en plasma de los trabajadores expuestos y no expuestos, los trabajadores expuestos tienen concentraciones de angiotensinógeno que varían entre 0.2 ng/mL y 16.08 ng/mL, mientras que los no expuestos varían entre 0.4 ng/mL y 3.9 ng/mL. La media y error estándar para la concentración de esta proteína en el grupo no expuesto es de  $1.4 \pm 0.38$  ng/mL y en el grupo expuesto es de  $3.86 \pm 0.97$  ng/mL. El 50% de los trabajadores expuestos presentan valores por arriba de los no expuestos. Se realizó una prueba no paramétrica de Wilcoxon para evaluar si existe alguna diferencia entre ambos grupos, sin embargo, no se encontraron diferencias.

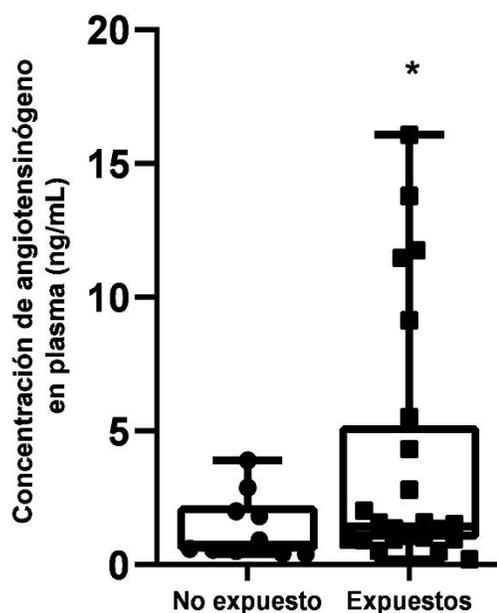


Gráfico 5. Concentración de angiotensinógeno en plasma de trabajadores expuestos (n=24) y no expuestos a plomo (n=10)

\*p>0.05 según Mann-Whitney

Para continuar con el análisis se evaluó por medio de una regresión lineal si existe una correlación entre plomo en sangre y la concentración de angiotensinógeno en plasma sin obtener una correlación (datos no mostrados).

### 10.6 Actividad de renina en plasma

El gráfico 6 muestra la distribución de valores obtenidos para la actividad de renina en plasma de los trabajadores expuestos y no expuestos. La media y error estándar para la actividad de esta enzima en el grupo no expuesto es de  $1.9 \pm 0.5$  ng/mL/h y en el grupo expuesto es de  $2.68 \pm 0.5$  ng/mL/h. Se realizó una prueba no paramétrica de Wilcoxon para evaluar si existe alguna diferencia entre ambos grupos, sin embargo, no se encontraron diferencias.

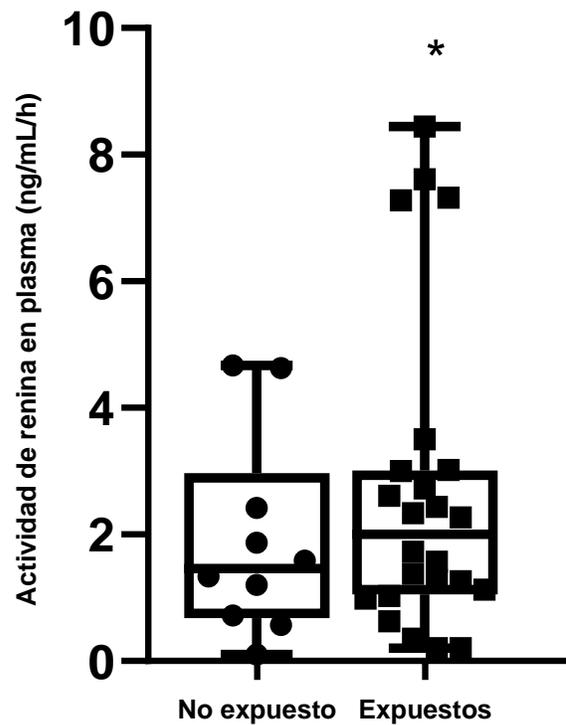


Gráfico 6. Actividad de renina en plasma de trabajadores expuestos (n=24) y no expuestos a plomo (n=10)

\* $p > 0.05$  según Man-Whitney

Para continuar con el análisis se evaluó por medio de una regresión lineal si existe una correlación entre plomo en sangre y la actividad de renina en plasma, sin obtener una correlación (datos no mostrados).

### 10.7 La concentración de angiotensinógeno en plasma respecto a la actividad de renina en plasma

Como se explicó en el modelo propuesto se marca una posible correlación entre la concentración de angiotensinógeno en plasma y la actividad de renina en plasma de los trabajadores expuestos a plomo, el gráfico 7 muestra que no hay correlación.

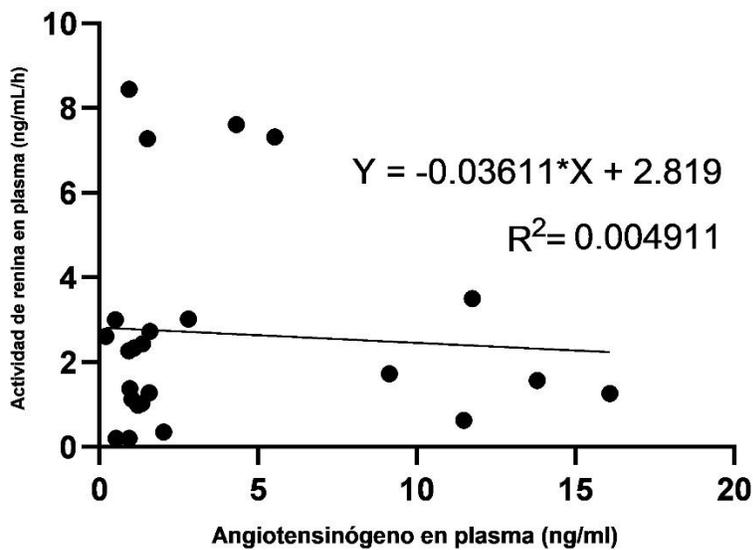
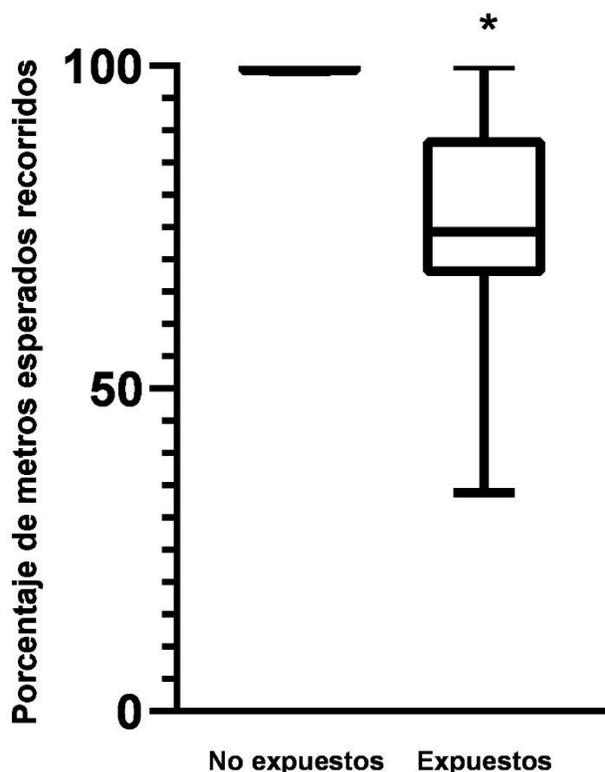


Gráfico 7. Regresión lineal. Concentración de angiotensinógeno en plasma-actividad de renina en plasma trabajadores expuestos (n=24)

La línea sólida muestra la recta ideal. El coeficiente de correlación  $p > 0.05$ , según Pearson, se muestra la ecuación de la recta.

### 10.8 Test de caminata

A partir de esta prueba se pudo determinar que el 100% de los trabajadores expuestos tienen algún nivel de alteración de la prueba realizada, ya que tienen variaciones porcentuales entre los metros que se esperaba caminaran de acuerdo con su sexo, estatura y peso; estos valores alterados varían oscilan entre 33.9% y 100% de los metros esperados, más del 50% de los trabajadores expuestos caminaron 75% o menos de los metros esperados. Mientras que solo 1 paciente no expuesto presentó un valor de 99.1% (gráfico 8).



**Gráfico 8. Prueba de esfuerzo en trabajadores expuestos (n=24) y no expuestos (n=10)**

\* $p > 0.05$  según Mann-Whitney

Se realizó una prueba de correlación entre esta variable y la actividad de renina tal como se planteó en el modelo propuesto, sin que se encontrará correlación (datos no mostrados).

### 10.9 Presión arterial

Los trabajadores expuestos, de acuerdo con los criterios de AHA para diagnóstico de hipertensión, se clasifican 28% en hipertensos tipo I y el 36% son hipertensos tipo II (tabla 12). De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016, se encontró una prevalencia de 25.5% de hipertensión en México (Compatible con Hipertensión tipo 2 de acuerdo con AHA).

Tabla 12. Categorías de presión arterial en adultos de acuerdo a la American Heart Association

Categoría de presión arterial	Presión arterial sistólica		Presión arterial diastólica
Normal	<120 mmHg	y	<80 mmHg
Elevada	120-129 mmHg	y	<80 mmHg
<b>Hipertensión</b>			
Estadio 1	130-139 mmHg	o	80-89 mmHg
Estadio 2	≥140 mmHg	o	≥90 mmHg

En la figura 9 se puede observar la presión arterial sistólica, diastólica y media.

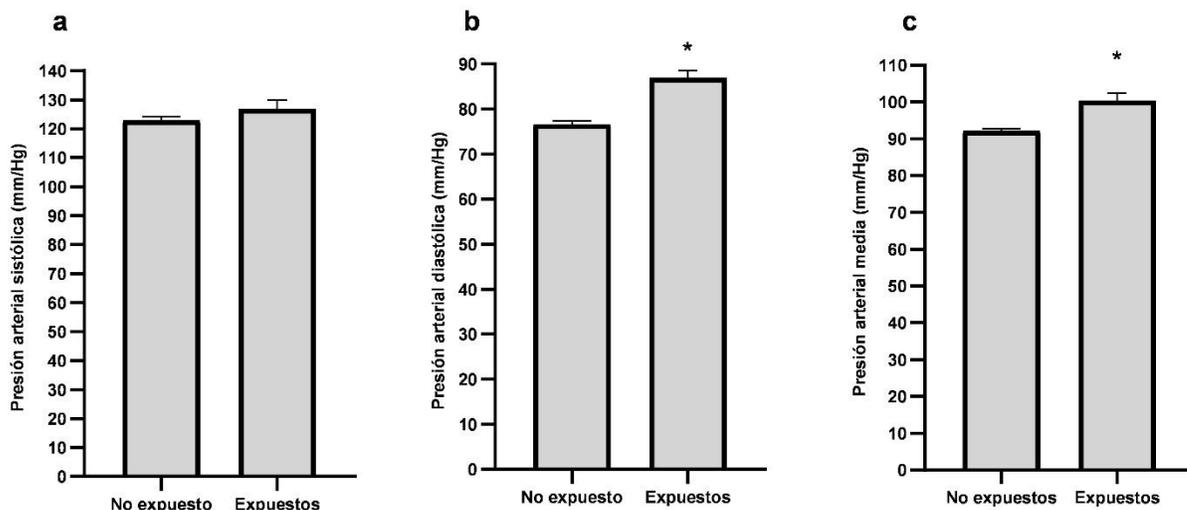


Figura 9. Presión arterial en expuestos (n=24) y no expuestos (n=10)

La presión arterial diastólica y media son estadísticamente diferentes entre ambos grupos. Se hicieron pruebas de correlación entre cada una de estas presiones, y el plomo en sangre, sin embargo, no se encontró correlación (datos no mostrados).

## **11 Discusión**

### **11.1 Intoxicación por plomo de los trabajadores expuestos**

Como se mencionó al inicio de este trabajo los indicadores biológicos de intoxicación por plomo son: la concentración de plomo en sangre y la actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD, la cual permite afirmar que el plomo se está absorbiendo y que ejerce efectos moleculares específicos.

Los trabajadores expuestos presentaron 30 veces mayor concentración de plomo en sangre respecto a los no expuestos, la media fue de  $66.9 \pm 5.84 \mu\text{g/dL}$ , esto confirma la exposición y que sus concentraciones están por encima de los  $30 \mu\text{g/dL}$  que indica la normatividad mexicana (Danzer & Currie, 1998)(Secretaría de Salud., 2011). Lo anterior permite resaltar que no hay vigilancia de la normatividad vigente, no sólo en la empresa estudiada, sino que existen estudios donde se reportan cifras similares a las reportadas en este trabajo para trabajadores expuestos laboralmente a plomo en países en desarrollo (Gottesfeld & Pokhrel, 2011), adicionalmente a que no hay seguimiento por parte de los servicios de medicina laboral o no existe tal servicio en el sitio de trabajo; también podría resaltar un mal funcionamiento del departamento de seguridad industrial o malas prácticas de los trabajadores.

### **11.2 Plomo y actividad de la enzima $\delta$ -ALAD**

El plomo en sangre es la principal prueba para el diagnóstico de intoxicación por plomo, sin embargo, es importante realizar pruebas que reflejen el daño inducido por este, por lo cual la actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD en sangre que participa en la síntesis del grupo hemo en el eritroblasto, es un buen indicador de ello. Estudios en los que se han incubado eritrocitos con bajas y altas concentraciones de diferentes metales como zinc, cadmio, cobre, mercurio y plomo (en un rango de  $10^{-7}$  M hasta  $10^{-2}$  M), se ha observado una disminución de la actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD debido a plomo de manera preferencial (Fujita y Ishihara, 1988a), esto debido a que el plomo tiene más afinidad por los grupos SH del sistema enzimático involucrado (Krajnović-Ozretić y Ozretić, 1980) dando lugar a la formación de mercáptidos. El efecto inhibitor del plomo hacia  $\delta$ -ALAD no es proporcional al tiempo de exposición

ni a la concentración de plomo en la sangre, por ello también debe valorarse el estado de salud médico-clínico, debido a que existe un factor de susceptibilidad individual que debe de ser considerado para el diagnóstico integral del paciente, tanto en la toxicidad como en la evaluación del riesgo (Calderón-Salinas y Maldonado-Vega, 2008). Los trabajadores expuestos presentaron una actividad para a esta enzima 8 veces menor que la de los no expuestos, además el 40% de la variabilidad de la enzima  $\delta$ -ALAD es explicada por el plomo en el grupo de los trabajadores expuestos.

### **11.3 Concentración de angiotensinógeno en plasma**

La concentración de esta proteína en el grupo expuesto es en promedio 1.7 veces mayor que en el grupo no expuesto, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa. Los resultados de la correlación entre plomo en sangre y la concentración de angiotensinógeno en plasma no fue significativa.

A pesar de lo encontrado, se observa en los datos una tendencia del grupo expuesto a tener concentraciones más elevadas de la proteína en cuestión que el grupo no expuesto. Modelos celulares han demostrado que la exposición de células renales a plomo incrementa la expresión de angiotensinógeno (Jiao et al., 2016), sin embargo el mecanismo que lleva a esto no ha sido estudiado.

El angiotensinógeno (AGT) es una glicoproteína que es el único sustrato del sistema renina-angiotensina, es generalmente aceptado que su regulación ocurre a nivel transcripcional. La angiotensina II (ANGII) ha mostrado consistentemente ser retroalimentador positivo de en la producción de AGT. La AgtII regula positivamente la abundancia del RNAm de AGT en los hepatocitos a través de la activación del factor nuclear kappa-B, e incrementa el AGT en plasma vía la acción del transductor de señales y activador de transcripción 3 induciendo la interleucina 6 (Wu, Lu, Cassis, y Daugherty, 2011). Algunos estudios en animales han reportado el aumento de la concentración de ANGI a través del aumento de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina por intoxicación por plomo (Ronacher et al., 2011), lo que podría explicar partiendo de que la AgtII es un regulador positivo del AGT, el aumento de este mismo.

#### **11.4 Actividad de renina en plasma**

La actividad de esta enzima en plasma es 0.4 veces mayor que en el grupo no expuesto, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa. Los resultados de la correlación entre plomo en sangre y la actividad de renina en plasma no fue significativa, tampoco lo fue entre la concentración de angiotensinógeno en plasma y la actividad de renina.

Se han observado aumentos de la actividad de renina en plasma en estudios animales, sin embargo, estudios en humanos han mostrado disminución o ningún cambio de la actividad de renina en plasma, aunque estos últimos han sido realizados solamente en pacientes expuestos a plomo de manera aguda (Campbell Meredith, y Scott, 1985), por lo tanto los resultados obtenidos en este estudio coinciden con los hallazgos de exposiciones agudas. A pesar de tener mayor cantidad de sustrato (AGT) la enzima no modifica su actividad de forma significativa, estadísticamente.

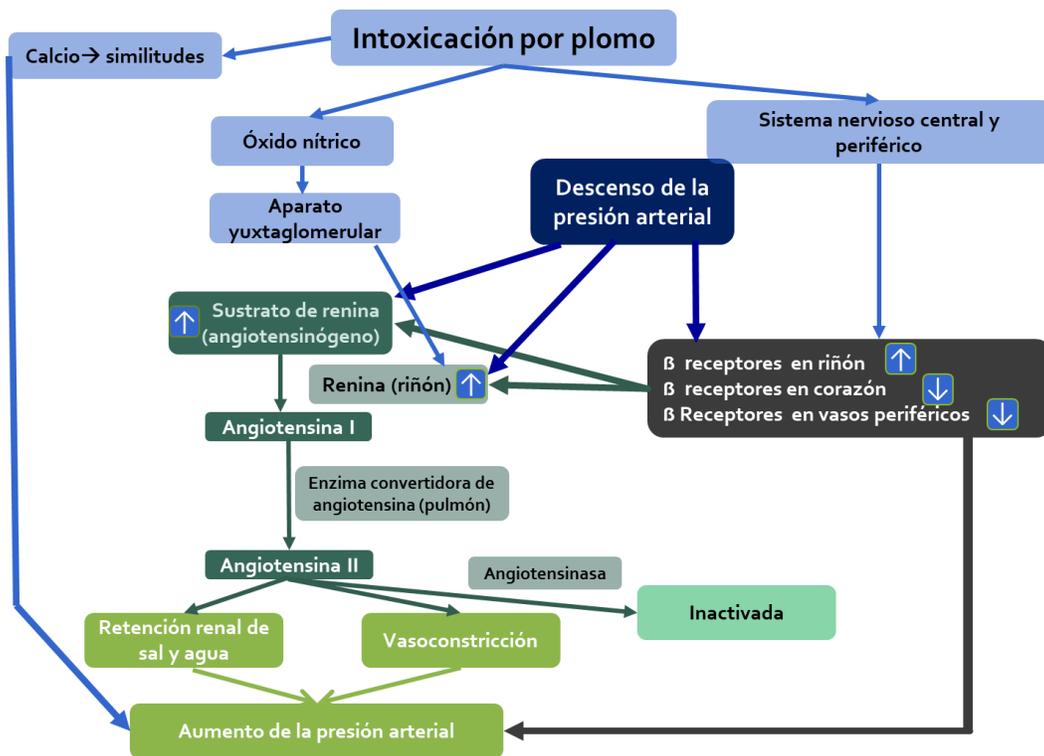
#### **11.5 Test de caminata**

El 100% de los trabajadores no alcanzo a completar la meta de metros esperados para su prueba de caminata, a pesar de ser una prueba indirecta para evaluar la respuesta del sistema  $\beta$ -adrenérgico ante el estímulo del ejercicio, la diferencia entre ambos grupos es contundente, lo cual señala que los trabajadores expuestos efectivamente tienen una marcada incapacidad para desatar la respuesta del sistema adrenérgico ante el ejercicio. La posibilidad de realizar una prueba de esfuerzo con reto farmacológico podría ser una manera menos lejana de evaluar el sistema  $\beta$ -adrenérgico, de manera pura, sin embargo, implica un reto ético y monetario cuyo costo-beneficio debería ser evaluado cuidadosamente.

## 11.6 Presión arterial

- La presión arterial diastólica y media son estadísticamente diferentes entre ambos grupos, siendo mayores en los trabajadores expuestos. Se diagnosticaron 13 nuevos casos de hipertensión arterial de acuerdo con criterios de la AHA. Lo anterior coincide con el amplio espectro de información que indica que la exposición crónica a plomo está asociada al desarrollo de hipertensión (Ronacher et al., 2011; Toxicology Program, 2012). La presión arterial media y la diastólica son las presiones que reflejan mayormente el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular (Sesso et al., 2000), y es justo en estos parámetros donde los trabajadores expuestos tienen cifras estadísticamente más elevadas que los trabajadores no expuestos. Los trabajadores expuestos como se mencionó anteriormente coinciden con algunos puntos del modelo propuesto (figura 9):
- Los trabajadores expuestos muestran una tendencia a presentar concentraciones más elevadas de angiotensinógeno en plasma que los trabajadores no expuestos
- Los trabajadores expuestos muestran menor tolerancia al ejercicio, lo cual puede estar relacionado con una alteración del sistema  $\beta$ -adrenérgico
- Los trabajadores expuestos muestran mayor presión arterial media y diastólica que los trabajadores no expuestos

Figura 9. Modelo teórico propuesto



## 12 Conclusiones

- a) La concentración de plomo en sangre de los trabajadores expuestos es 30 veces mayor que la de los no expuestos. En los trabajadores expuestos es 2 veces mayor que los valores permitidos para personal ocupacionalmente expuesto a plomo de acuerdo con la norma oficial mexicana.
- b) La intoxicación crónica por plomo de los trabajadores expuestos se confirma con una actividad de la enzima  $\delta$ -ALAD 80% menor que en los trabajadores no expuestos.
- c) La concentración de angiotensinógeno en el grupo expuesto es 1.7 veces mayor que en el grupo no expuesto, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa. Por la tendencia a la significancia de los datos se propone una muestra más grande.
- d) La actividad de renina en plasma no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos, es necesario aclarar que el sistema renina-angiotensina-aldosterona, es un sistema que interactúa con muchas variables metabólicas, es posible que la actividad se encuentre modulada por una vía no contemplada en este trabajo.
- e) Todos los trabajadores expuestos tienen una respuesta alterada al ejercicio, dato indirecto de alteración de la respuesta del sistema  $\beta$ -adrenérgico al ejercicio, este hallazgo marca la pauta para estudiar más acerca del papel del plomo en la alteración de este sistema en el humano, y su papel en el desarrollo de hipertensión arterial sistémica.
- f) La presión arterial diastólica y media son estadísticamente más elevadas en el grupo de trabajadores expuestos que en el de los no expuestos, confirmando la hipótesis en la que los trabajadores expuestos a plomo tienen presión arterial más elevada.
- g) La frecuencia de hipertensión arterial sistémica es mayor en los trabajadores expuesto que en los no expuestos, lo cual se puede explicar por algunos puntos del modelo teórico propuesto: mayor concentración de angiotensinógeno en plasma en trabajadores expuestos que en los no expuestos, tolerancia al ejercicio menor en trabajadores expuestos que en

los no expuestos; a pesar de que se necesitan más datos para poder concluir que el plomo altera las vías del sistema renina-angiotensina y el sistema  $\beta$ -adrenérgico para aumentar la presión arterial, los hallazgos sugieren relaciones claras en algunos de los puntos propuestos, lo cual abre la discusión y la investigación futura en estas vías y su relación con la intoxicación por plomo.

## 13 Bibliografía

- Aguilar-Dorado, I. C., Hernández, G., Quintanar-Escorza, M. A., Maldonado-Vega, M., Rosas-Flores, M., & Calderón-Salinas, J. V. (2014). Eryptosis in lead-exposed workers. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 281(2), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.10.003>
- American Heart Association. (2017a). ¿Qué es la presión arterial alta? *American Heart Association*, 1–2. Retrieved from [https://www.heart.org/-/media/data-import/downloadables/whatishighbloodpressure\\_span-ucm\\_316246.pdf](https://www.heart.org/-/media/data-import/downloadables/whatishighbloodpressure_span-ucm_316246.pdf)
- American Heart Association. (2017b). 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(14), 1785–1822. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>
- Breyse, P. N. (2019). Toxicological Profile for Lead. *Patrick N. Breyse*, (C5274127-A), 1–561. [https://doi.org/10.1201/9781420061888\\_ch106](https://doi.org/10.1201/9781420061888_ch106)
- Burger, M., & Román, D. (2010). Plomo salud y ambiente. *Organización Panamericana de La Salud*, 248. Retrieved from [https://www.paho.org/uru/index.php?option=com\\_docman&view=download&category\\_slug=publicaciones-salud-y-ambiente&alias=31-plomo-salud-y-ambiente-experiencia-en-uruguay&Itemid=307](https://www.paho.org/uru/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones-salud-y-ambiente&alias=31-plomo-salud-y-ambiente-experiencia-en-uruguay&Itemid=307)
- Calderón-Salinas, J.-V. ., & Maldonado-Vega, M. (2008). *Contaminación e intoxicación por plomo*. México: Trillas.
- CAMPBELL, B., MEREDITH, P., & SCOTT, J. (1985). Lead exposure and changes in the renin-angiotensin-aldosterone system in man. *Toxicology Letters*, 25(1), 25–32. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(85\)90096-7](https://doi.org/10.1016/0378-4274(85)90096-7)
- CENETEC. (2009). *GPC de prevención, diagnóstico y tratamiento del consumo del tabaco y humo ajeno en el primer nivel de atención*. Retrieved from [www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)
- Chetta, A., Zanini, A., Pisi, G., Aiello, M., Tzani, P., Neri, M., & Olivieri, D. (2006). Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20–50 years old. *Respiratory Medicine*, 100(9), 1573–1578. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2006.01.001>
- Danzer, K., & Currie, L. A. (1998). GUIDELINES FOR CALIBRATION IN ANALYTICAL CHEMISTRY. In *Pure & Appl. Chem* (Vol. 70). Retrieved from <http://www.cma4ch.org/chemo/ftp/7004x0993.pdf>
- Facultad de Medicina UNAM. (2006). *Historia Clínica Académica*. Retrieved from <http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/Doc/manualhistoriaclinicaacademica.pdf>
- Flora, G., Gupta, D., Tiwari, A., & Tech, M. (2012). *Toxicity of lead: A review with recent updates*. <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0009-2>

- Foëx, P., & Sear, J. W. (2004). Hypertension: Pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 4(3), 71–75. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkh020>
- Fujita, N., & Ishihara, H. (1988a). Evidence of the induction of de novo synthesis of 5-aminolaevulinate dehydratase by lead. In *British Journal of Industrial Medicine* (Vol. 45). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1009682/pdf/brjindmed00150-0062.pdf>
- Fujita, N., & Ishihara, H. (1988b). Reduction of 6-aminolevulinate dehydratase concentration by bromobenzene in rats. *British Journal of Industrial Medicine*, 45, 640–644. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1009669/pdf/brjindmed00149-0064.pdf>
- Gochicoa-Rangel, L., Mora-Romero, U., Guerrero-Zúñiga, S., Silva-Cerón, M., Cid-Juárez, S., Velázquez-Uncal, M., ... Torre-Bouscoulet, L. (2015). Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. In *Revisión Neumol Cir Torax* (Vol. 74). Retrieved from [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
- Gordon, R. D., Küchel, O., Liddle, G. W., & Island, D. P. (1967). Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. *The Journal of Clinical Investigation*, 46(4), 599–605. <https://doi.org/10.1172/JCI105561>
- Gottesfeld, P., & Pokhrel, A. K. (2011). Review: Lead exposure in battery manufacturing and recycling in developing countries and among children in nearby communities. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 8(9), 520–532. <https://doi.org/10.1080/15459624.2011.601710>
- Hall, J., & Guyton, A. (2011). *Tratado de fisiología médica (12ava edición)*.
- Ira Fox, S. (2014). *Fisiología humana (13a. ed.)*. McGraw Hill.
- Jiao, J., Wang, M., Wang, Y., Sun, N., & Li, C. (2016). Lead exposure increases blood pressure by increasing angiotensinogen expression. *Journal of Environmental Science and Health - Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*, 51(5), 434–439. <https://doi.org/10.1080/10934529.2015.1120537>
- Junta de Andalucía. (2015). *CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (IPAQ)*. Retrieved from [https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud\\_5af95872aeaa7\\_cuestionario\\_actividad\\_fisica\\_ipaq.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95872aeaa7_cuestionario_actividad_fisica_ipaq.pdf)
- Krajnović-Ozretić, M., & Ozretić, B. (n.d.). The ALA-D Activity Test in Lead-Exposed Grey Mullet Mugil auratus. *Marine Ecology Progress Series*, Vol. 3, pp. 187–191. <https://doi.org/10.2307/24812929>
- Krajnovit-Ozretik, M., & Ozretit, B. (1980). *The ALA-D Activity Test in Lead-*

*Exposed Grey Mullet Mugil auratus* (Vol. 3). Retrieved from <https://pdfs.semanticscholar.org/5197/689660acb17d733752d90785a533107fc1d0.pdf>

La, C. para, & (CCA), C. A. (2003). *Estudio sobre las exportaciones de baterías de plomo-ácido usadas generadas en Estados Unidos y el reciclaje de plomo secundario en Canadá, Estados Unidos y México*. Retrieved from [www.cec.org](http://www.cec.org)

OMS. (2001). Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. *Test de Audit*.

PAHO. (2015). *Ficha de medicina ocupacional*. Retrieved from <http://www.bvsde.paho.org/ssmanual/Spanish/herr16.pdf>

Rendón-Ramírez, A.-L., Maldonado-Vega, M., Quintanar-Escorza, M.-A., Hernández, G., Arévalo-Rivas, B.-I., Zentella-Dehesa, A., & Calderón-Salinas, J.-V. (2014). *ScienceDirect Effect of vitamin E and C supplementation on oxidative damage and total antioxidant capacity in lead-exposed workers*. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.10.016>

Ronacher, M., Es, S., Rio, R., Ribeiro Jú Nior, F., Vinícius, M., Vescovi, A., ... Fioresi, M. (2011). *Acute Lead Exposure Increases Arterial Pressure: Role of the Renin-Angiotensin System*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018730>

Santos, J. L., Fontanellas, A., Batlle, A. M. C., & de Salamanca, R. E. (1998). Reference Values of 5-Aminolevulinatase Dehydrase and Porphobilinogen Deaminase in the Spanish Population from Madrid. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 39(3), 168–171. <https://doi.org/10.1006/eesa.1997.1613>

Secretaría de Salud. (2011). NORMA Oficial Mexicana NOM-047-SSA1- 2011, Salud ambiental-Indices biológicos de exposición para el personal ocupacionalmente expuesto a sustancias químicas. *Diario Oficial*, 5002338, 1–14. Retrieved from [http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5249877&fecha=06/06/2012](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5249877&fecha=06/06/2012)

Secretaría de Salud. (2000). NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-199-SSA1-2000. Niveles de plomo en sangre y acciones como criterios para proteger la salud de la población expuesta no ocupacionalmente. México: Secretaría de Salud\r. *Diario Oficial de La Federación*, 64, 1–6. Retrieved from <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/199ssa10.html>

Secretaría de Salud de México. (2016). *ENSANUT de Medio Camino 2016 (ENSANUT MC 2016)* (Vol. 2016). Retrieved from <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>

Sesso, H. D., Stampfer, M. J., Rosner, B., Hennekens, C. H., Gaziano, J. M., Manson, J. A. E., & Glynn, R. J. (2000). Systolic and diastolic blood pressure, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of cardiovascular disease risk in men. *Hypertension*, 36(5), 801–807. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.36.5.801>

- Toni Ripley, B. L., & Barbato, A. (2018). Hypertension. In *PSAP 2019 BOOK 1 • Cardiology*. Retrieved from [https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2019b1\\_sample.pdf](https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/p2019b1_sample.pdf)
- Toxicology Program, N. (2012). *National Toxicology Program NTP NTP Monograph Health Effects of Low-Level Lead*. Retrieved from [https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/lead/final/monographhealtheffectslowlevellead\\_newissn\\_508.pdf](https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/lead/final/monographhealtheffectslowlevellead_newissn_508.pdf)
- Tsao, D. A., Yu, H. S., Cheng, J. T., Ho, C. K., & Chang, H. R. (2000). The change of  $\beta$ -adrenergic system in lead-induced hypertension. *Toxicology and Applied Pharmacology*. <https://doi.org/10.1006/taap.1999.8871>
- USGS. (2015). Lead Statistics and Information. Retrieved July 2, 2019, from Lead website: <https://www.usgs.gov/centers/nmic/lead-statistics-and-information>
- Vander, A. J. (1988). Chronic Effects of Lead on the Renin-Angiotensin System. In *Environmental Health Perspectives* (Vol. 78). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1474593/pdf/envhper00429-0078.pdf>
- WHO. (2016). Lead poisoning and health. *Fact Sheet, 379*. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lead-poisoning-and-health>
- Wu, C., Lu, H., Cassis, L. A., & Daugherty, A. (2011). Molecular and Pathophysiological Features of Angiotensinogen: A Mini Review. *American Chinese Journal of Medicine and Science*, 4(4), 183. <https://doi.org/10.7156/v4i4p183>

## Anexos

### Anexo 1

#### Historia clínica académica

FOLIO: \_\_\_\_\_

#### FICHA DE IDENTIFICACIÓN

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_  
Apellido paterno                      Apellido materno                      Nombre(s)

Género:            Masculino ( )                      Femenino ( )                      Edad \_\_\_\_\_

Lugar y fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_  
Día/mes/año                      Ciudad                      Municipio                      Estado                      País

#### Antecedentes personales no patológicos:

Uso de tiempo libre (horario de descanso y recreación, deportes y pasatiempos, vacaciones).

Conciencia de enfermedad.

**Antecedentes gineco-obstétricos:** Hipertensión gestacional, preeclampsia

**Antecedentes personales patológicos:** Enfermedades crónico degenerativas (hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica), tumores o malformaciones renales

**Toma de medicamentos:** \_\_\_\_\_

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

##### Signos vitales y somatometría:

Pulso: \_\_\_\_\_ por min    Presión arterial (PA): \_\_\_\_\_ mm.Hg.    Temp. \_\_\_\_\_ °C    Frecuencia respiratoria (FR): \_\_\_\_\_ por min

Frecuencia cardíaca (FC): \_\_\_\_\_ por min    Peso: \_\_\_\_\_ kg    Talla: \_\_\_\_\_ m    Índice de masa corporal: \_\_\_\_\_

## Anexo 2

Historia laboral (orden cronológico)						
Puesto de trabajo	Descripción del puesto	Fecha de ingreso	Fecha de término	Horario	Uso de equipo de protección personal	Identificación de factores de riesgo

## Anexo 3

### Test de Identificación de Trastornos por consumo de alcohol: versión de entrevista.

Lea las preguntas tal como están escritas. Registre las respuestas cuidadosamente. Empiece el AUDIT diciendo «Ahora voy a hacerle algunas preguntas sobre su consumo de bebidas alcohólicas durante el último año». Explique qué entiende por «bebidas alcohólicas» utilizando ejemplos típicos como cerveza, vino, vodka, etc. Codifique las respuestas en términos de consumiciones («bebidas estándar»). Marque la cifra de la respuesta adecuada en el recuadro de la derecha.

<p>1. ¿Con qué frecuencia consume alguna bebida alcohólica?</p> <p>(0) Nunca (Pase a las preguntas 9-10)</p> <p>(1) Una o menos veces al mes</p> <p>(2) De 2 a 4 veces al mes</p> <p>(3) De 2 a 3 veces a la semana</p> <p>(4) 4 o más veces a la semana</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>6. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha necesitado beber en ayunas para recuperarse después de haber bebido mucho el día anterior?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>2. ¿Cuántas consumiciones de bebidas alcohólicas suele realizar en un día de consumo normal?</p> <p>(0) 1 o 2</p> <p>(1) 3 o 4</p> <p>(2) 5 o 6</p> <p>(3) 7, 8, o 9</p> <p>(3) 10 o más</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>7. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>3. ¿Con qué frecuencia toma 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p><i>Pase a las preguntas 9 y 10 si la suma total de las preguntas 2 y 3 = 0</i></p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>8. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque había estado bebiendo?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>4. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año ha sido incapaz de parar de beber una vez había empezado?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>9. ¿Usted o alguna otra persona ha resultado herido porque usted había bebido?</p> <p>(0) No</p> <p>(2) Sí, pero no en el curso del último año</p> <p>(4) Sí, el último año</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>5. ¿Con qué frecuencia en el curso del último año no pudo hacer lo que se esperaba de usted porque había bebido?</p> <p>(0) Nunca</p> <p>(1) Menos de una vez al mes</p> <p>(2) Mensualmente</p> <p>(3) Semanalmente</p> <p>(4) A diario o casi a diario</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>	<p>10. ¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario ha mostrado preocupación por su consumo de bebidas alcohólicas o le han sugerido que deje de beber?</p> <p>(0) No</p> <p>(2) Sí, pero no en el curso del último año</p> <p>(4) Sí, el último año.</p> <p style="text-align: right;"><input type="text"/></p>
<p>Registre la puntuación total aquí <input type="text"/></p>	

## Anexo 4

### CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa → **Pase a la pregunta 3**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

\_\_\_\_\_ horas por día

\_\_\_\_\_ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizo en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

\_\_\_\_\_ días por semana

Ninguna actividad física moderada → **Pase a la pregunta 5**

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No caminó → **Pase a la pregunta 7**

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permanenció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando television.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permaneció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

## Anexo 5

### Lista de cotejo para toma de presión arterial de acuerdo con la American Heart Association

<b>Pasos clave para la adecuada toma de presión arterial</b>	<b>Instrucciones específicas</b>
<i>Paso 1: preparar adecuadamente al paciente</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Tener al paciente relajado, sentado en una silla (con los pies en el suelo y la espalda recargada) &gt;5 minutos</li> <li>2 El paciente debe evitar el consumo de cafeína, ejercitarse y fumar por lo menos 30 minutos antes</li> <li>3 Asegurarse de que el paciente haya vaciado su vejiga</li> <li>4 Ni el paciente ni el observador pueden platicar durante la toma</li> <li>5 Retirar toda prenda de vestir en la zona donde se colocará el brazalete</li> <li>6 Las tomas hechas mientras el paciente está sentado o acostado en una mesa de exploración no cumplen este criterio</li> </ol>
<i>Paso 2: usar la técnica adecuada de medición de la presión arterial</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Usar un dispositivo de toma de presión arterial que haya sido validado, y asegurarse de que hay sido calibrado periódicamente</li> <li>2 Sostener el brazo del paciente (ej. Descansándolo sobre un escritorio)</li> <li>3 Posicionar la mitad del brazalete a la altura del atrio derecho (a la mitad del esternón)</li> <li>4 Usar el tamaño adecuado del brazalete</li> <li>5 Usar un estetoscopio para hacer las lecturas auscultatorias</li> </ol>
<i>Paso 3: tomar las medidas adecuadas para el diagnóstico y tratamiento de la presión arterial elevada</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 En la primera visita tomar la presión en ambos brazos. Usar el brazo que de la medida más alta para subsecuentes tomas.</li> <li>2 Separar por un lapso de 1-2 minutos medidas subsecuentes</li> <li>3 Para las determinaciones auscultatorias, usar un estimado palpatorio de la obliteración del pulso radial para estimar la presión arterial sistólica. Inflar el brazalete de 20 a 30 mmHg para hacer la determinación auscultatoria de la presión arterial</li> <li>4 Para la determinación auscultatoria desinflar el brazalete a un ritmo de 2 mmHg por segundo, y escuchar los ruidos de Korotkoff</li> </ol>
<i>Paso 4: documentar apropiadamente las lecturas de presión arterial</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Escribir la presión arterial sistólica y la diastólica. Para la técnica auscultatoria usar el primer ruido de Korotkoff y cuando desaparecen, registrar el número par más cercano</li> <li>2 Anotar la hora de la toma del medicamento más recientemente ingerido</li> </ol>
<i>Paso 5: promediar las lecturas</i>	Usar el promedio de 2 o más lecturas obtenidas en 2 o más ocasiones diferentes para estimar la presión arterial del individuo
<i>Paso 6 comunicar al paciente sus lecturas</i>	Comunicarle al paciente sus lecturas de manera verbal y escrita

*Adaptado de: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults*

## Anexo 6

### Test de caminata de 6 minutos(PC6M)

#### Requerimientos:

1. 1 El pasillo debe estar en interiores, de superficie plana, lo suficientemente ancho para permitir el libre

2. El pasillo deberá ser exclusivo para la realización de la PC6M. El sujeto que está siendo evaluado es la única persona que puede desplazarse por el pasillo.
3. La longitud del pasillo debe ser de 30 metros (puede realizarse en pasillos de menor longitud; sin embargo, el estándar actual establece que debe ser de 30 metros).
4. Debe existir una señal o marca sobre el piso que indique el lugar en el que inicia y termina la distancia de 30 metros. La señal debe ser visible para el personal que realiza la prueba y para el paciente.
5. Sobre el piso o la pared, deben realizarse marcas visibles cada 3 metros con el fin de que la medición de la distancia recorrida por el paciente sea lo más exacta posible.
6. Contar con un cronometro y un contador de vueltas.

*Procedimiento:*

1. 1 Explicar al paciente el objetivo de la prueba. La frase más sencilla recomendada es la siguiente: “El objetivo de esta prueba es caminar tanto como sea posible durante 6 minutos. Usted va a caminar de ida y de regreso en este pasillo tantas veces como le sea posible en seis minutos. Yo le avisaré el paso de cada minuto y después, al minuto 6, le pediré que se detenga donde se encuentre. Usted va a caminar de un cono al otro sin detenerse, debe dar la vuelta rápidamente para continuar con su caminata. Yo le voy a mostrar cómo lo debe hacer, por favor observe cómo doy la vuelta sin detenerme y sin dudar”.
2. Solicitar al paciente que permanezca en posición sedente al menos 15 minutos antes de la prueba.
3. Verificar que el contador de vueltas se encuentre en cero y el cronómetro programado para seis minutos.
4. Colocar al paciente en la línea de inicio e indicar «Comience».
5. Iniciar el cronómetro tan pronto como el paciente empiece a caminar.
6. Observar al paciente atentamente.

7. No caminar con el paciente o atrás de él.
8. Al completar 6 minutos y el paciente se haya detenido, se debe acercar una silla e indicarle que se siente.
9. Marcar el punto donde el paciente se detuvo.
10. Registrar el número de vueltas marcadas en el contador así como los metros recorridos al final (en la última vuelta parcial).
11. Calcular la distancia total caminada.
12. Anotar los metros caminados, redondeando al metro más cercano

## **Anexo 7**

### **CARTA DE INFORMACIÓN**

#### **FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título: **EVALUACIÓN BIOQUÍMICA Y TOXICOLÓGICA DE TRABAJADORES EXPUESTOS A PLOMO**

Número de protocolo:

Registro: CNBCEI-11-CEI-004-20170731

Lugar: Centro de Investigación y Estudios Avanzados-IPN y Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío/Universidad de Guanajuato.

Dirección: Blvd. Milenio No. 130, San Carlos la Roncha, León, Guanajuato, C.P. 37660.

Investigadores: Dr. José Víctor Calderón Salinas y Dra. María Maldonado Vega

Teléfono y correo electrónico de los investigadores: 57473955 jcalder@cinvestav.mx y 477 2340-890 vega.maldonado.m@gmail.com

La exposición a plomo es un problema ambiental y laboral. La intoxicación por plomo puede ser evaluados a través de sangre y orina con pruebas especializadas. En el Centro de Investigación y Estudios Avanzados-IPN (CINVESTAV-IPN) y el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) desarrollamos evaluaciones de salud con estudios bioquímicos y clínicos. Usted podrá participar donando un poco de sangre (aproximadamente 10 mL) y orina, además de realizarle pruebas clínicas y de gabinete; determinando actividades enzimáticas, componentes de membranas, procesos metabólicos e indicadores moleculares de daño y de defensa. Este trabajo cuenta con la autorización por el comité de Ética del HRAEB.

Usted puede hacer las preguntas que considere necesarias, nosotros tenemos la obligación de explicarle a satisfacción lo que usted requiera. Su participación es completamente voluntaria y usted puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin que esto tenga ninguna repercusión. Toda la información que se obtenga en este estudio será manejada de manera confidencial, anónima y será utilizada únicamente con fines científicos-académicos y en su propio beneficio.

**Procedimientos de la investigación.** Si acepta participar en este trabajo de investigación, se le realizarán tomas de muestra de sangre aproximadamente cada 6 meses y las siguientes acciones: 1) Obtener su consentimiento Informado. 2) Generar su historia clínica y familiar. 3) Realizar pruebas fisiológicas de esfuerzo. 3) Obtener un electrocardiograma. 4) Prueba de capacidad respiratoria, espirometría. Una vez con los datos analizados e integrados a su expediente, Usted será informado de los resultados y, en su caso, de la necesidad de requerir atención especializada.

**Si así lo decido, ¿a qué me comprometo al participar en esta investigación?** Si usted acepta participar en este trabajo, usted será citado con antelación en el espacio asignado para la toma de muestra de sangre o pruebas especiales programadas. Si usted decide participar en esta investigación no recibirá ningún pago por ello.

**¿Cuáles son los beneficios que obtendré al participar en esta investigación?** El beneficio para Usted de participar en este estudio de investigación radica en que obtendrá información y orientación de su estado de salud, se le expondrán acciones que debe seguir para mejorarla. Los procedimientos y análisis realizados durante el estudio no tendrán costo alguno para usted.

**Confidencialidad de la información.** Su identidad será protegida en todo momento, para ello su nombre y toda información que pudiera ser utilizada para identificarle será cuidadosamente resguardada y únicamente se mantiene hasta que sus resultados son entregados personalmente. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad.

#### **DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de la presente, yo \_\_\_\_\_ acepto participar en el trabajo de investigación biomédica titulado: EVALUACIÓN BIOQUÍMICA Y TOXICOLÓGICA DE LA EXPOSICIÓN LABORAL A PLOMO; registrado ante el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del HRAEB, que evalúa la exposición e intoxicación por plomo, a través de determinar algunas enzimas en mi sangre, así como componentes de membranas y la relación de procesos metabólicos e indicadores

de daño para evaluar mi condición de salud, por ello es importante que la atención que me ofrecen pueda ser estudiada en diferentes tiempos. El investigador principal me ha informado que mi participación es completamente voluntaria y que puedo retirarme del estudio en caso de que así lo desee en cualquier momento durante el curso del mismo, sin que esto tenga ninguna repercusión; así mismo, se me ha informado que los datos que se obtengan en dicho estudio serán manejados de manera confidencial y únicamente utilizados con fines científicos.

Los investigadores principales de este proyecto, Dr. José Víctor Calderón Salinas y la Dra. María Maldonado Vega pueden ser localizados en los teléfonos 5514818364 y 477 2340-890 en caso de requerir información respecto al estudio.

Participante:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Firma o huella dactilar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Primer testigo:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Segundo testigo:

Nombre y Apellidos: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Relación con el participante: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Investigador del estudio o responsable de llevar a cabo el proceso de consentimiento informado:  
He explicado al (la) participante este estudio de investigación. He respondido a todas las preguntas  
del participante.

Nombre y Apellidos: Dra. María Maldonado Vega

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Matrícula o cédula o sello: \_\_\_\_\_