



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez"
División de Estudios de Posgrado

TESIS

“ANÁLISIS DE PATRONES ALIMENTARIOS Y SU ASOCIACIÓN CON
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE OCRATOXINA A EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL EN ESTADIOS 3, 4 Y 5 DE CLASIFICACIÓN DE KDIGO.”

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A

Licenciada en Nutrición Humana

Adriana Reynoso Magaña

Directora de tesis

Doctora en Ciencias Farmacéuticas

Virginia Angélica Robinson Fuentes

Co- director de tesis

Médico Especialista en Nefrología

Israel David Campos González

Morelia Michoacán México, Agosto 2021

El Comité Tutorial designado por la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Aprobó la tesis presentada por

Licenciada en Nutrición Humana ADRIANA REYNOSO MAGAÑA

Doctora en Ciencias Biológicas

Martha Eva Viveros Sandoval

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Doctora en Ciencias Biológicas

Ana Edith Higareda Mendoza

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Doctora en Ciencias en la especialidad de Farmacología

Marcia Yvette Gauthereau Torres

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Esta tesis fue realizada en el Programa de Posgrado

Maestría en Ciencias de la Salud de la

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Acreditado en el Programa Nacional de Posgrado de Calidad – CONACYT como
programa consolidado.



La autora de esta tesis, estudiante de la

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Agradece al CONACYT la beca que le fue otorgada para la realización de la

Maestría en Ciencias de la Salud

Registro de becaria: 732120

AGRADECIMIENTOS

La gratitud es un hermoso valor relativamente fácil de demostrar, expresado plenamente del corazón y reservado para aquellas personas que acompañaron o estuvieron presentes en nuestra vida.

Quiero expresar mi total agradecimiento a mi directora de tesis Virginia Robinson, quien me acompañó durante el proceso de elaboración de esta tesis, y quien me apoyó incondicionalmente sin importar día y hora, además de ser una excelente profesora es un muy buen ser humano.

También agradezco al doctor Israel Campos por su participación en este trabajo y orientación dentro del Hospital Civil, de la misma manera agradezco a las doctoras, Marcia, Edith y Martha quienes integran mi comité tutorial, por todo su apoyo, tiempo dedicado, consejos y gran aporte en pro del mejoramiento de esta tesis.

El amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que cada día se preocupaban mis padres por mi avance y desarrollo de esta tesis, es simplemente único y se refleja en la vida de un hijo. Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, Yolanda Magaña y Urbano Reynoso; gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, gracias a mi madre por estar dispuesta a acompañarme cada larga y agotadora noche de estudio, noches en las que su compañía y frases motivadoras recargaban mi energía; gracias a mi padre por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron y formaron durante la vida creando lo que ahora soy.

Agradezco a mi hermana Claudia Reynoso, quien siempre tiene una palabra de aliento para mí, quien me motiva cada día para continuar superándome, ella quien es un gran ejemplo, tanto en el ámbito profesional, asimismo la persona más noble y amable, quien siempre está dispuesta a dar lo mejor de ella, la mejor hermana que la vida me pudo regalar.

Gracias a la vida por este nuevo triunfo, gracias a todas las personas que me apoyaron y creyeron en la realización de esta tesis.

Abreviaturas

ASN	Sociedad Americana de Nutrición
CAM	Cuestionario de Antecedentes Médicos
CFCA	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DPE	Desgaste Proteico Energético
ELISA	Ensayo por Inmunoadsorción Ligado a Enzimas
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCEND	Enfermedad Renal Crónica de Etiología no Determinada
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura
HD	Hemodiálisis
HPCL	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
HTA	Hipertensión Arterial
IDC	Ingesta Diaria Continua
IDT	Ingesta Diaria Tolerable
IID	Índice Inflamatorio Dietético
IMC	Índice de Masa Corporal
INSP	Instituto Nacional de Salud Pública
IPDT	Ingesta Provisional Diaria Tolerable
MIS	Tamizaje de Malnutrición e Inflamación (Malnutrition Inflammation Score)
MS	Espectrometría de masas
NEB	Nefropatía Endémica de los Balcanes

PCR	Proteína C Reactiva
SNUT	Sistema de Nutrimientos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OTA	Ocratoxina A
R24	Recordatorio de 24 horas
TFG	Tasa de Filtrado Glomerular

ÍNDICE

1. RESUMEN DEL PROYECTO	9
2. ABSTRACT	11
3. MARCO TEÓRICO	12
Micotoxinas	12
1. Ocratoxina A	12
2. Toxicocinética de la OTA	15
3. Toxicodinamia de OTA	17
4. Panorama y clasificación de la Enfermedad Renal Crónica.....	18
5. Enfermedad Renal Crónica de Etiología no Determinada.....	19
5.1 Nefropatía Endémica de los Balcanes	20
5.2 Nefropatía Mesoamericana, nefropatía por tóxicos.....	20
5.3 Daño renal asociado a ocratoxina A	21
6. Reglamentación del contenido de OTA.....	22
7. Técnicas de determinación de OTA	24
7.1 Determinación de OTA en la ingesta diaria de alimentos	25
7.2 Determinación de OTA en matrices biológicas.....	26
8.1 Índice Inflamatorio Dietético (IID)	28
4. JUSTIFICACIÓN.....	30
5. HIPÓTESIS	31
6. OBJETIVO GENERAL	32
6.1 Objetivos específicos:	32
7. MATERIAL Y MÉTODOS	33
7.1 Estrategia experimental	33
7.2 Tipo y clasificación del estudio	33

7.3 Universo o población.....	34
7.4 Muestra	34
7.5 Definición de las unidades de observación.....	34
7.6 Criterios de inclusión:.....	34
7.7 Criterios de exclusión:	34
7.8 Criterios de eliminación:	34
7.9 Definición de los grupos:.....	35
7.10 Definición de variables y unidades de medida:	35
7.11 Técnicas y procedimientos de recolección de la información.	37
7.12 Etapa de muestreo.....	42
7.13 Análisis de resultados:	44
7.14 ASPECTOS ÉTICOS	45
8. RESULTADOS	47
8.1 Tamizaje sobre inflamación y malnutrición (MIS)	56
8.2 Albúmina como indicador del estado nutricional.....	57
9.3 Índice Inflamatorio Dietético.....	61
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	67
10. CONCLUSIONES.....	75
11. PERSPECTIVAS	76
12. REFERENCIAS	77
13. ANEXOS.....	82

1. RESUMEN DEL PROYECTO

INTRODUCCIÓN: La enfermedad renal crónica de etiología no determinada es un diagnóstico cotidiano en centros de referencia para la atención de enfermos renales. Las causas habituales no son encontradas en esta población y los estadios de enfermedad al momento de su valoración son avanzados. La presencia de toxinas ambientales puede estar relacionada con esta entidad. La ocratoxina A (OTA) es una micotoxina que se encuentra frecuentemente en alimentos de uso cotidiano en la población mexicana. No se tiene un registro de los niveles de consumo de estos alimentos en esa población. **OBJETIVO:** Establecer la asociación entre el patrón de consumo de alimentos y las concentraciones séricas de OTA en pacientes con enfermedad renal en estadios 3, 4 y 5 en clasificación KDIGO. **MÉTODOS:** Muestra no probabilística por temporalidad que incluye pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3, 4 y 5 y pacientes sanos; se aplicó un cuestionario de antecedentes médicos y uno de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) del INSP y el software SNUT versión 3.0, se registró peso y altura de cada paciente y se tomó una muestra sanguínea de 5 mL. El análisis estadístico fue mediante una prueba T de Student o U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. La correlación entre los valores séricos de OTA y de toxinas urémicas se realizó mediante análisis de correlación de Pearson. Todo el estudio estuvo en apego a las normas éticas vigentes para la investigación en humanos y previo consentimiento informado aprobado por cada participante. **RESULTADOS:** Se reclutaron 54 pacientes: 22 sanos, 18 con nefropatía diabética y 14 con enfermedad renal crónica de etiología no determinada. Los principales lugares de residencia de los pacientes con ERC (Enfermedad Renal Crónica) fueron: Ciudad Hidalgo 21.9%, Álvaro Obregón 12.5%, Morelia 12.5%, Pátzcuaro 9.4%. El 70% de la población estudiada con ERC presentó sobrepeso o algún grado de obesidad; teniendo una media de 34.63% de grasa corporal, cifra por encima de lo reportado por ASN; la masa muscular tuvo una media en el grupo de pacientes con ERC de 25.44%, cifra por debajo de lo reportado por ASN. En cuanto a los patrones de consumo alimentario del grupo con ERC, se tuvo una ingesta elevada de grasa (35%), una ingesta diaria de fósforo elevada (1006.7 mg), elevada ingesta de potasio (2321 mg) y baja ingesta de vitamina D (115.6 UI); se analizaron algunos antioxidantes ingeridos a través de la dieta y se observó que los pacientes con ERC tienen ingesta deficiente de vitamina C (34.83 mg) y de vitamina E (6.43 µg). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el MIS y la etiología, tampoco entre IID y etiología. Nos encontramos ante una población con obesidad 70%, inflamación en 81% de los pacientes, y con desnutrición energético proteica en el 50% de los pacientes. En cuanto a la determinación de OTA en suero, más de la mitad de los pacientes estudiados resultaron positivos a esta micotoxina, los niveles encontrados en los pacientes del presente estudio (76.3 ng/mL) fueron inferiores a lo encontrado en la NEB, donde se encontraron niveles de hasta 1800 ng/mL. Se comprobó la hipótesis planteada, ya que los pacientes con ERCEND tuvieron mayores concentraciones de OTA

en suero que los pacientes con nefropatía diabética, existe una diferencia estadísticamente significativa, teniendo una $p=0.006$.

PALABRAS CLAVE: COMIDA, RIÑONES, MEDICACIÓN, TÉCNICAS, OTA

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) is a daily diagnosis in reference centers for kidney patients. The usual causes are not found in this population and the disease stages at the time of its evaluation are advanced. The presence of environmental toxins may be related to this entity. Ochratoxin A (OTA) is a mycotoxin that is frequently found in everyday foods in the Mexican population. There is no record of the levels of consumption of these foods in this population. **OBJECTIVE:** To establish the association between the pattern of food consumption and serum concentrations of OTA in patients with kidney disease, stages 3, 4 and 5 in the KDIGO classification. **METHODS:** Non-probabilistic sample by temporality that includes patients with stage 3, 4 and 5 chronic kidney disease and healthy patients; a medical history and a Food Consumption Frequency (CFCA) questionnaire of the INSP and the SNUT version 3.0 software were applied, each patient's weight and height were recorded and a 5 mL blood sample was taken. Statistical analysis was performed by Student's T test or Mann-Whitney U test according to the distribution of the variables. The correlation between serum OTA and uremic toxin values was performed using Pearson's correlation analysis. The entire study was in compliance with current ethical standards for research in humans and with prior informed consent approved by each participant. **RESULTS:** 54 patients were recruited: 22 healthy, 18 with diabetic nephropathy and 14 with chronic kidney disease of undetermined etiology. The main places of residence of patients with CKD were: Ciudad Hidalgo 21.9%, Álvaro Obregón 12.5%, Morelia 12.5%, Pátzcuaro 9.4%, 70% of the population studied with CKD was overweight or had some degree of obesity; having an average of 34.63% body fat, a figure above that reported by ASN; muscle mass had an average in the group of patients with CKD of 25.44%, a figure below that reported by ASN. Regarding the dietary consumption patterns of the group with CKD, there was a high fat intake (35%), a high daily phosphorus intake (1006.7 mg), a high potassium intake (2321 mg) and a low vitamin D intake (115.6 UI); some antioxidants ingested through the diet were analyzed and it was observed that CKD patients had a deficient intake of vitamin C (34.83 mg) and vitamin E (6.43 µg). No statistically significant differences were found between MIS and etiology, nor between IID and etiology. We are faced with a population with 70% obesity, inflammation in 81% of the patients, and protein-energy malnutrition in 50% of the patients. Regarding the determination of OTA in serum, more than half of the patients studied were positive for this mycotoxin, the levels found in the patients of the present study (76.3 ng/mL) were lower than those found in the NEB, where found levels were up to 1800 ng/mL. Hypothesis was verified, since patients with ERCEND had higher concentrations of OTA in serum than patients with diabetic nephropathy, there is a statistically significant difference, $p = 0.006$.

3. MARCO TEÓRICO

Micotoxinas

Las micotoxinas son compuestos tóxicos producidos de forma natural por algunos tipos de hongos filamentosos. Los hongos productores de micotoxinas crecen en numerosos alimentos, tales como cereales, frutas desecadas, frutos secos y especias. Su crecimiento puede tener lugar antes o después de la cosecha, durante el almacenamiento o en el mismo alimento en entornos cálidos y húmedos. La mayoría de las micotoxinas son químicamente estables y persisten tras el procesamiento de los alimentos (1).

1. Ocratoxina A

Hay varios tipos de ocratoxinas: A, B, y C, de las cuales, la ocratoxina A (OTA) es la más tóxica. Es una micotoxina nefrotóxica, inmunosupresora, genotóxica, carcinógena y teratogénica que contamina alimentos de consumo humano, principalmente cereales y derivados, bebidas alcohólicas y productos de molienda, como el café y el cacao. Los hongos *Aspergillus ochraceus*, *Penicillium verrucosum* y *P. viricatum*, se consideran los principales productores de ocratoxina A en alimentos, debido a su gran facilidad de dispersión y crecimiento. *Aspergillus* crece en un intervalo de temperatura comprendido entre 12-37 °C y se asocia a climas cálidos y tropicales, detectándose sobre todo en alimentos almacenados. Esta micotoxina está relacionada con la Nefropatía Endémica de los Balcanes (NEB); razón por la que sería interesante determinar si existe una relación entre los niveles séricos de OTA con el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes (1).

La ocratoxina A (OTA), aislada por primera vez a partir de cultivos de *Aspergillus ochraceus* (1), es una molécula formada por un anillo de 3,4- dihidro metil isocumarina unido, por medio de su grupo carboxilo y a través de un enlace tipo amida, a una molécula de fenilalanina (Fig. 1). Es muy estable, incolora, soluble en

disolventes orgánicos polares, poco soluble en agua, con características de ácido débil y capaz de emitir fluorescencia al ser excitada con luz ultravioleta (2).

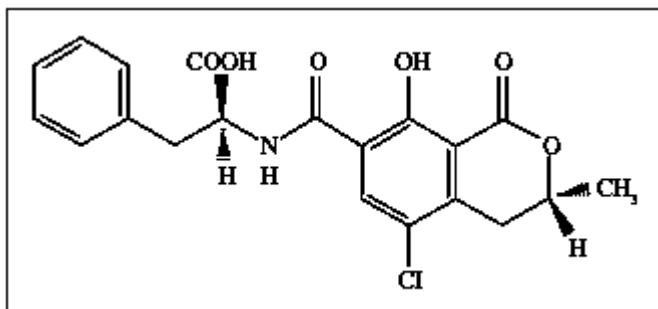


Figura 1. Estructura química de la OTA (3).

La OTA está presente en muchos productos vegetales contaminados por hongos, de regiones geográficas tanto templadas, como frías y húmedas. Puede considerarse como una de las micotoxinas más frecuentes en la contaminación de los granos (3). Los hongos que la producen crecen en diferentes climas, como las zonas frías de Europa del Norte y Canadá, hasta climas más cálidos y tropicales, como Centroamérica y México (4).

La FAO (“Food and Agriculture Organization” de las Naciones Unidas) estima que de los 2,527 millones de toneladas de granos que se producen a nivel mundial (cifra de 2015), un 25% se encuentra contaminado por micotoxinas. Esta cifra es alarmante debido a que el consumo de cereales y derivados representan el grupo de alimentos de mayor consumo humano, sobre todo en países en vías de desarrollo, donde una persona ingiere un promedio de 300 g de cereal al día (5); por lo tanto, la suma de la ingesta de micotoxinas en una dieta rica en cereales, aunada al consumo de productos de origen animal contaminados, representa una exposición considerable del ser humano a micotoxinas y probablemente a OTA.

Se estima que la ingesta diaria de OTA en humanos se encuentra entre 0.7 y 4.7 nanogramos por kilogramo de peso corporal; de ésta, cerca del 50% es atribuida al consumo de cereales y sus productos derivados (6). El estudio de la presencia de OTA en alimentos se centra en países europeos y de Asia occidental (Fig. 2) (7, 31).

En Latinoamérica, únicamente en Costa Rica, Chile, Panamá, Brasil y Argentina se han realizado estudios, por la importancia económica de productos de exportación, como el vino y el café (8,9). La mayoría de estos productos tienen un control de calidad exhaustivo y por lo tanto cumplen con la normativa internacional.

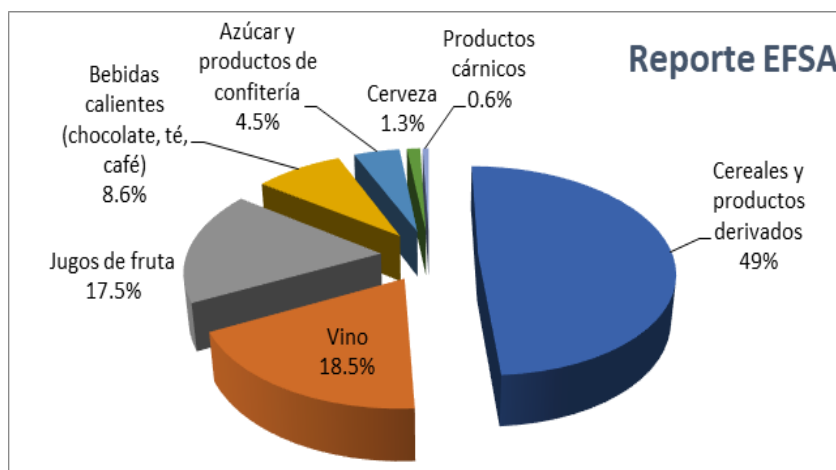


Figura 2. Gráfica ilustrativa de la presencia de OTA en alimentos, basada en el reporte de la “European Food Safety Authority” (EFSA, 2006) de alimentos contaminados con OTA (31).

Existen estudios que reportan presencia de OTA y otras micotoxinas en café, maíz, trigo, cacahuate y alimentos de uso pecuario (10). Los resultados de estos estudios concluyen que al menos un 50% de las muestras analizadas presentaban alguna cantidad detectable de micotoxinas y, específicamente de OTA, la cual se destaca como la micotoxina de mayor incidencia en la mayoría de los estudios, con hasta un 100% de muestras positivas y hasta un 60% de muestras con concentraciones por arriba de lo establecido en la normativa (Tabla 1). En un trabajo reciente de Michoacán (9), se muestrearon alimentos de elevado consumo en la población: maíz y algunos derivados, café y cerveza. El 100% de las muestras analizadas contenían concentraciones detectables de OTA, y aunque en el café y en la cerveza no se excedieron los límites permitidos por la Unión Europea (UE), los productos de maíz sí los rebasaron considerablemente (Tabla 2) (9).

Tabla 1. Concentración promedio de OTA por grupos de muestras (9).

Alimento	Estado	Intervalo (µg/kg)*	*Ocurrencia	% que excedió los límites*
Maíz forrajero	Jalisco	1-352	14/35	57
Granos de uso pecuario	México en general	2-77	60/92	11.6
Sorgo	Chiapas	1-353	15/45	60
Maíz (<i>Zea mays</i>)	Nayarit	7-122	32/49	6.2
Granos verdes de café	Nayarit	1-90	17/43	0
Trigo	Chiapas	ND**	0/12	0
Cacahuete	Chiapas	2-110	54/83	3.7

* muestras detectadas con OTA / total de muestras

**ND: no se detectó OTA

Tabla 2. Concentración promedio de OTA por grupos de muestras de maíz de consumo humano (9).

Producto	N° de muestras positivas	Porcentaje de contaminación	Contaminación promedio (µg/kg)	Mínimo (µg/kg)	Máximo (µg/kg)	Límite permitido por la U.E (µ/kg)
Granos de maíz	18	100.00%	3.415	2.732	4.163	5
Cereales para el desayuno	4	100.00%	3.509	3.197	3.69	3
Frituras de maíz	7	100.00%	3.219	2.991	6.51	3
Harinas de maíz	2	100.00%	3.381	2.989	3.44	3

2. Toxicocinética de la OTA

Debido a sus propiedades, la OTA se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal, teniendo una biodisponibilidad superior al 50% en mamíferos. Después de su absorción, la OTA pasa a la circulación, detectándose en sangre y tejidos. Las concentraciones más altas se detectan en los órganos de mayor actividad metabólica, como riñón, hígado, músculo y grasa (6, 12). Durante su distribución, la OTA tiene una alta capacidad de fijación a las proteínas plasmáticas, y presenta una semivida de eliminación larga, con valores en el cerdo de 72-120 horas y en el hombre de 35 días (12).

La unión de la OTA a proteínas plasmáticas es importante porque determina su eliminación. Un estudio con ratas normales frente a ratas deficientes en albúmina, demostró que la concentración de OTA en la orina y bilis de ratas carentes de albúmina es 20-70 veces mayor que en ratas normales (6). En cuanto a humanos, la excreción renal parece ser el principal mecanismo de eliminación, condicionado por la unión de la OTA a proteínas plasmáticas (14).

El riñón es altamente susceptible al daño inducido por la ocratoxina A, ya que es su principal vía de eliminación. Estudios *in vitro* han demostrado que, en el riñón, la ocratoxina A interactúa con el mismo sistema de transporte que otros aniones orgánicos (15), por lo que puede causar diversos síndromes túbulo-intersticiales crónicos, incluida la nefropatía de los Balcanes (16). La ocratoxina A tiene una alta unión a albúmina, extendiendo así su vida media y prolongando su excreción (17); como resultado, la filtración glomerular de ocratoxina A es escasa, lo que resulta en acumulación de la toxina, permitiéndole ejercer sus efectos tóxicos sobre los túbulos renales, lo que a su vez afecta el funcionamiento del riñón. Estudios en modelos animales e *in vitro* sugieren que los mecanismos de nefrotoxicidad incluyen principalmente la inducción del estrés oxidativo (18), alteración de la regulación transcripcional (19), inhibición de la síntesis de proteínas, interferencia de enzimas metabólicas (20), alteración en la señalización celular para la homeostasis del calcio, detención del ciclo celular e inducción de la apoptosis (18). Estos mecanismos interactúan potenciando su efecto incluso entre distintos tipos de ocratoxinas y sus metabolitos (Fig. 3).

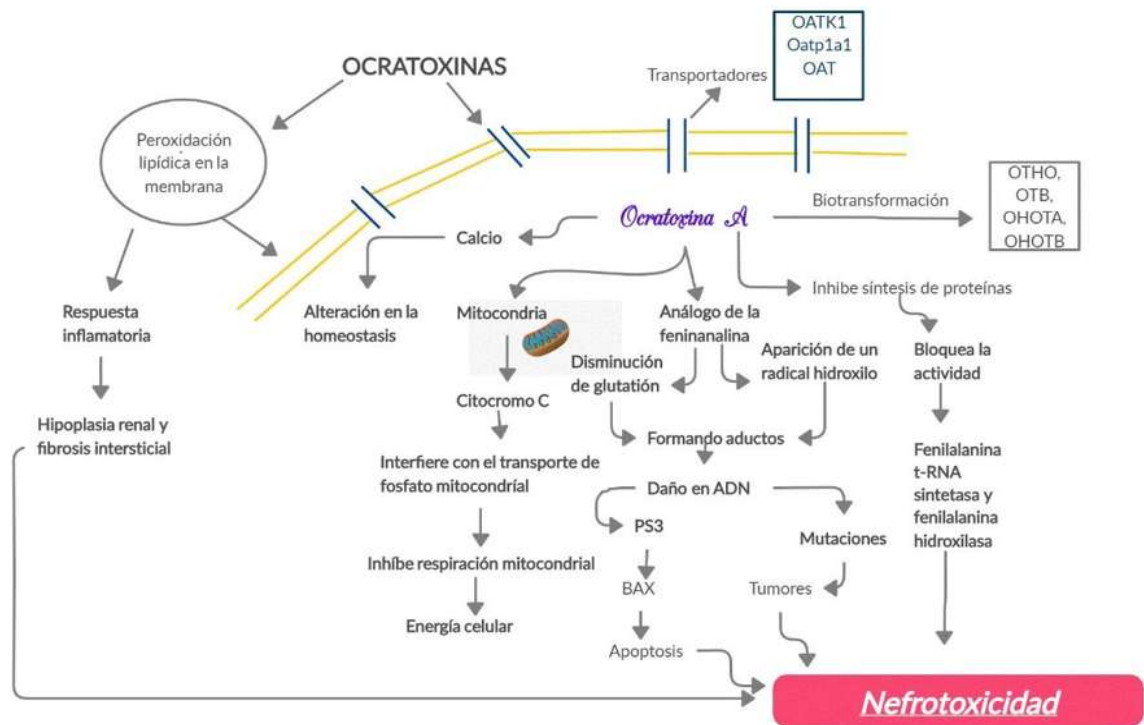


Figura 3. Mecanismos de nefrotoxicidad por ocratoxina A (18 - 20).

3. Toxicodinamia de OTA

Cuando un tóxico interacciona con los componentes de la membrana plasmática de las células renales altera tanto la permeabilidad de la membrana como la actividad de sus sistemas de transporte, esto provoca cambios en la concentración citosólica de iones y otras sustancias. La unión del tóxico a las membranas también puede originar la activación de las enzimas asociadas a ellas. Así, se destaca la fosfolipasa A2, cuya activación induce las síntesis de eicosanoides y del factor activador de las plaquetas (PAF), la activación de las fosfolipasas de la membrana plasmática provoca cambios en los fosfolípidos, lo que desencadena mecanismos de nefrotoxicidad en la membrana, alterando la actividad enzimática de la misma y la permeabilidad. Este daño se ve agravado porque la actividad de las fosfolipasas también aumenta la producción y liberación de ácidos grasos y de lisofosfolípidos, que tienen actividad detergente y desnaturalizan las membranas (16, 19, 21).

El principal mecanismo de acción implicado en la toxicidad de la OTA es la inhibición de la síntesis de proteínas. La OTA inhibe la síntesis proteica a nivel post-transcripcional por inhibición competitiva de la Phe-tRNA sintetasa. La OTA compete con la Phe en la unión con su correspondiente RNA de transferencia, reacción catalizada por la Phe tRNA sintetasa. Inhibe las dos reacciones catalizadas por la Phe-tRNA sintetasa: la activación de la Phe y su fijación sobre el tRNA. Este mecanismo provoca una gran variedad de efectos tóxicos, como la inhibición de la síntesis de proteínas (Fig. 3). Estudios *in vitro* con células renales demuestran un efecto inductor de la OTA sobre la caspasa y la proteína-cinasa que conlleva a alteraciones en el proceso de traducción de polipéptidos. A pesar de que la afinidad de la OTA por la Phe-tRNA sintetasa es mucho menor que la que presenta la propia Phe, la OTA es probablemente muy efectiva cuando se acumula en las células, ya que la concentración intracelular de Phe es pequeña. De este modo, experimentalmente la inhibición proteica competirá mediante la adición de OTA y Phe en el medio de cultivo (17, 21, 24).

4. Panorama y clasificación de la Enfermedad Renal Crónica

La Encuesta Nacional realizada por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que es la Institución en la cual recae la mayor parte del peso de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en México, detectó una incidencia de 377 pacientes por millón de habitantes con ERC, pero al contrastar con la población abierta, arrojó una prevalencia mayor a 1,142 pacientes por millón de habitantes (22).

Por otra parte, de acuerdo con las cifras reportadas por la Fundación Mexicana del Riñón, existen actualmente en México 8.3 millones de personas con insuficiencia renal leve, 102 mil personas con ERC y 52,000 en terapias sustitutivas, de los cuales 80% se atienden en el IMSS. Aproximadamente 66% están en diálisis peritoneal y 34% en hemodiálisis (22).

El género masculino es el más afectado, con un porcentaje de 55%, situación más o menos similar a la de EE. UU (53%), afectando mayormente al grupo de edad de 45-65 años.

La ERC es la disminución de la función renal, expresada por una tasa de filtración glomerular (TFG) $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ o como la presencia de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones de sedimento urinario o alteraciones en la prueba de imagen) de forma persistente durante al menos tres meses (23).

La “National Kidney Foundation” (NKF) jerarquiza la ERC mediante la clasificación KDIGO, en cinco niveles ordenados por grado de intensidad o gravedad de la patología; el pronóstico de la ERC va en función de la filtración glomerular y de la categoría de albuminuria (Figura 4). El color verde indica un riesgo bajo (siempre que no existan otros marcadores de enfermedad renal, ausencia de ERC); el amarillo indica un riesgo moderadamente alto; el naranja, un riesgo alto; el rojo, un riesgo muy alto, que puede conducir a la muerte, a no ser que se inicie la diálisis, hemodiálisis o el trasplante (23).

Pronóstico de ERC según las categorías de FG Albuminuria: KDIGO 2018				Categorías de albuminuria Persistente Descripción y Rango		
				A1	A2	A3
				Incremento de normal a ligero	Incremento moderado	Incremento severo
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de FG (ml/min/1,73 m ²) Descripción y Rango	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Descenso ligero	60-89			
	G3a	Descenso ligero-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-severo	30-44			
	G4	Descenso Severo	15-29			
	G5	Fallo Renal	<15			

Figura 4. Guía KDIGO 2018, pronóstico de enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y albuminuria (23).

5. Enfermedad Renal Crónica de Etiología no Determinada

Las causas tradicionales de la ERC reportadas mundialmente son la diabetes mellitus (DM) (30% a 40%) y la hipertensión arterial (HTA) (25% a 30%), asociadas principalmente con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y el envejecimiento (> 60 años) (17).

En México, las causas de la ERC son diabetes mellitus (43%), hipertensión arterial (17%), glomerulopatías crónicas (14.4%), causas no determinadas (9.2%), riñones poliquísticos (4.7%), malformaciones congénitas de la vía urinaria (4%), nefropatía lúpica (3.3%) y otras (4.4%) (22).

El 9.2% del total de la población con enfermedad renal se adjudica a causas no determinadas, donde no se conoce información concluyente al respecto; sin embargo, se han propuesto como causas factores tóxico-ambientales y ocupacionales, los cuales pudieran constituir un riesgo para la ERC, ejemplos de estas causas incluyen:

- Las exposiciones a metales pesados (plomo, cadmio, arsénico, mercurio y uranio).

- Exposiciones a los productos agroquímicos y a sustancias nefrotóxicas, tales como el ácido aristolóquico, asociado a la nefropatía endémica de los Balcanes y hallado en la fruta carambola (*Averrhoa carambola* L.) o “fruta estrella” y en algunos remedios herbolarios chinos.

Otros factores de riesgo descritos para la ERC son el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)(24).

5.1 Nefropatía Endémica de los Balcanes

La Nefropatía Endémica de los Balcanes (NEB) fue descrita por primera vez a finales de 1950 y consiste en una insuficiencia renal crónica bilateral frecuentemente asociada a uroteliomas y carcinoma renal (12, 15). Los síntomas suelen ser anemia, proteinuria, amarilleamiento de la piel, dolor de cabeza, anorexia y uremia. Los signos patológicos hallados en los enfermos fallecidos como consecuencia de NEB son: una marcada reducción del tamaño del riñón y ciertos cambios en el córtex renal, como fibrosis intersticial, hialinización glomerular, degeneración del epitelio tubular y pérdida del borde en cepillo del túbulo renal (15). Se trata de una enfermedad endémica de zonas generalmente rurales en regiones como Croacia, Bosnia, Herzegovina, Serbia, Rumanía y Bulgaria. Es una enfermedad estacionaria, familiar pero no hereditaria, que afecta por igual a emigrantes como a inmigrantes y que se presenta, casi exclusivamente, en individuos de edades comprendidas entre 35 y 55 años. A pesar de que se han barajado diversas hipótesis, incluyendo una etiología viral que posteriormente fue rechazada, en 1974 se propuso la hipótesis de una causa fúngica en el desarrollo de la enfermedad, llamando la atención principalmente sobre la OTA (15, 21, 26). La OTA y la citrinina se han asociado con la NEB debido, por un lado, a la similitud entre los síntomas de esta enfermedad y los provocados por la OTA en la nefropatía porcina y también porque en las zonas en que la enfermedad es endémica se han encontrado niveles elevados de OTA en alimentos, plasma y orina (26).

5.2 Nefropatía Mesoamericana, nefropatía por tóxicos.

Una forma no descrita de la ERC se encontró hace alrededor de dos décadas en Centroamérica; por su presencia en esta región, se le bautizó años después como

nefropatía mesoamericana (MeN). La MeN afecta con más frecuencia a hombres jóvenes de las regiones pobres y agrícolas de la costa del Pacífico en Centroamérica (21, 25).

Los hallazgos histológicos en las muestras de biopsias renales practicadas a algunos pacientes con MeN en El Salvador y Nicaragua muestran una lesión de predominancia túbulo-intersticial (atrofia y fibrosis) acompañada de signos de isquemia y esclerosis glomerular y algunos cambios inflamatorios, aunque con la notable ausencia de alteraciones vasculares crónicas. De forma interesante, los hallazgos histológicos descritos suelen mostrar un daño tisular más extenso que el sospechado para los niveles de creatinina sérica de los pacientes (25). Se han planteado diversas hipótesis para explicar la causalidad de la MeN; sin embargo, la fisiopatología de la misma continúa sin esclarecerse.

5.3 Daño renal asociado a ocratoxina A

Existe una relación entre la ingestión de alimentos contaminados con OTA, aunque siempre con dosis menores de 0.2 mg/kg de peso corporal, durante periodos inferiores a 4 meses, con la aparición de un efecto tóxico renal en todas las especies de mamíferos monogástricos (26). La nefrotoxicidad provocada por el consumo de OTA presenta las siguientes características: poliuria, glucosuria, proteinuria y enzimuria. Se han realizado numerosos experimentos de toxicidad subcrónica en cerdos y aves, especies en las que con frecuencia se producen intoxicaciones por causas naturales. Los cerdos son especialmente susceptibles a los efectos de la OTA que, en unión con la citrinina (21, 27), se considera como factor determinante en la etiología de la nefropatía porcina, enfermedad identificada por primera vez en Dinamarca hace 70 años (10). Los cerdos a los que se les administran dosis de entre 0.2 y 4 mg de OTA/kg de peso corporal, equivalentes a los niveles encontrados en alimentos contaminados, desarrollan al cabo de 3-4 meses una nefropatía idéntica a la detectada en animales que la padecen de modo natural (10, 12). Se ha encontrado OTA en los riñones de cerdos con síntomas de nefropatía porcina, en el 24% de los analizados en Polonia y en el 100% de los analizados en Suecia. Desde el punto de vista fisiológico, algunos efectos se pueden explicar por el daño en el túbulo

contorneado proximal, pero otros como la disminución de la tasa de filtración glomerular, poliuria y descenso de la osmolaridad de la orina, no pueden ser interpretados como una simple consecuencia de la lesión tubular proximal (20). Por lo tanto, parece ser que la OTA puede afectar a diferentes partes de la nefrona dependiendo de la dosis y el tiempo de exposición (12).

Durante una exposición aguda, sería el túbulo colector la porción más afectada, dando lugar a una alteración en la excreción de electrolitos. Probablemente, el mecanismo en este caso sea el bloqueo de la conductividad de aniones a través de la membrana plasmática (16). En cambio, la exposición crónica afectaría tanto la hemodinamia renal como la función secretora del túbulo proximal, con un mecanismo en el que parece jugar un papel importante la angiotensina II. Tanto por exposición aguda como crónica, la ingesta de OTA altera la acidificación urinaria al aumentar el pH de la orina, debido a que la toxina inhibe la reabsorción de HCO_3^- en los túbulos y modifica el pH en el intersticio de la papila renal (10). Algunos autores han propuesto mecanismos que implican procesos oxidativos en la nefrotoxicidad, en los cuales se generan frecuentemente radicales libres (16).

6. Reglamentación del contenido de OTA.

La reglamentación que establece los intervalos permitidos de OTA en los alimentos es variada, ya que depende del organismo que los fije. Existen varios reglamentos sobre ello, los primeros son los reglamentos de la Unión Europea (CE) 1881/2006 y 576/2006, donde se establecen los límites permitidos de OTA en distintos piensos para ingesta animal (Tabla 3) y para consumo humano (Tabla 4) (31, 34). Las concentraciones máximas permitidas están bien especificadas para cereales y sus derivados, uvas de cualquier tipo, vino en general, jugos y néctares, alimentos infantiles, alimentos de uso médico, frutos secos, cacao, productos cárnicos y especias. En el caso de otros productos, como la cerveza, no existe normativa que regule las concentraciones de OTA (29 - 31). Por lo general, se detectan pérdidas significativas de OTA en las operaciones de malteado y elaboración del mosto, por ello la mayoría de los países europeos consideran para la cerveza el límite

establecido para cereales y derivados reparando en que incluso debería ser menor, puesto que en el proceso de elaboración de la cerveza se incluyen múltiples etapas que reducen la concentración de OTA en el producto final (29). Es por ello que países como Alemania y Bélgica determinan como reglamentación para la cerveza el límite de OTA establecido para vinos, que es menor al de cereales y derivados (29). En la reglamentación de la Unión Europea, la carne y otros tejidos comestibles se encuentran englobados como productos cárnicos; sin embargo, la misma comisión permite que cada país establezca los límites de OTA que considere prudentes para productos de origen animal específicos, tal es el caso de Italia y Dinamarca, que cuentan con reglamentación propia para concentraciones de OTA en carne y órganos de cerdos, incluida la sangre (31). Los productos alimenticios para consumo humano realizados a partir de sangre de cerdos o aves pueden suponer un problema de salud, ya que la concentración de OTA en estos tiende a ser alta debido a la unión de la OTA con las proteínas plasmáticas (33). Finalmente, en el caso de los huevos no hay ningún tipo de legislación para residuos de OTA, pues la tasa de transferencia es muy baja; asimismo para leche y derivados lácteos, ya que en rumiantes se destruye la mayoría de la OTA antes de ser absorbida, así que el paso de esta toxina a la leche es muy bajo (33, 40).

Organismos internacionales se han encargado de fijar los valores máximos de exposición a OTA en seres humanos, con recomendaciones de Ingesta Diaria Tolerable (IDT) expresada en nanogramos de OTA por kilogramos de peso corporal al día (ng/kg p.c./ día). “The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food and Additives” (JECFA) en 2007, estableció una IDT de 17 ng/kg p.c./día (30). “The European Food Safety Authority” (EFSA) en 2020, estableció una IDT de 5 ng/kg p.c./día para población en general, puntualizando que en el caso de niños menores de 12 años la IDT debe ser menor a los 5 ng/kg p.c./día (31).

Posteriormente, el “Scientific Committee for Food” de la Unión Europea estableció una IDT de 5 ng/kg p.c./día. El Consejo Nórdico de Ministros propuso una Ingesta Provisional Diaria Tolerable (IPDT) de 5 ng/kg p.c./día, similar a la IPDT establecida en Canadá (1.2 – 5.7 ng/kg p.c./día). También sugirió que en recién nacidos hasta el año de edad, la ingesta diaria semanal sea máximo de 20 ng/kg

p.c./semana, es decir, una IDT de: 2.8 ng/kg p.c./día (28). En México, aunque existen normas oficiales que reglamentan aflatoxinas en alimentos (NOM 188-SSA1-2002), no se cuenta con contenidos máximos permitidos en alimentos ni con valores de IDT de OTA.

Tabla 3. Límites máximos de contenido de OTA en productos alimenticios para alimentación animal. Reglamento (C.E.) 576/2006 (31).

Producto	Contenidos máximos ppm (mg/kg)
Materias primas para piensos, cereales y productos a base de cereales	0.25
Piensos complementarios y complementos	
- para cerdos	0.05
- para aves de corral	0.10

Tabla 4. Límites máximos de contenido de OTA en productos alimenticios para consumo humano. Reglamento (CE) 1881/2006 y posteriores modificaciones (105/2010 y 594/2012) (31).

Producto	Contenidos máximos ppb (µg/kg)
Cereales en grano sin transformar (incluidos arroz y alforfón)	5.00
Productos derivados de los cereales (incluidos productos transformados a base de cereales y cereales de grano destinado a consumo humano directo)	3.00
Uvas pasas (corinto, sultanas y otras)	10.00
Café tostado en grano y molido	5.00
Café soluble (instantáneo)	10.00
Vino (tinto, blanco, rosado, espumoso) y otras bebidas a base de vino y cocteles aromatizados de productos vinícolas.	2.00
Jugo de uva y otras bebidas, incluidos néctar y jugo reconstruido.	2.00
Mosto de uva (incluido mosto reconstruido para consumo humano directo)	2.00
Alimentos a base de cereales y alimentos infantiles	0.50
Alimentos dietéticos destinados a uso médico y alimentos para lactantes	0.50
Café verde, frutos secos (excepto uvas pasas), cacao, productos cárnicos y especias (incluidas especias desecadas)	15.00
Regaliz (ingrediente para infusiones)	20.00
Extracto de regaliz para uso en bebidas y confitería	80.00
Gluten de trigo no destinado a la venta directa al consumidor	8.00

7. Técnicas de determinación de OTA

En la actualidad, las técnicas analíticas para la determinación y cuantificación de OTA en diferentes matrices buscan facilitar la preparación de la muestra, automatizar los procedimientos y alcanzar una alta sensibilidad al analito (32, 33). Es por ello que se han usado técnicas como: la cromatografía líquida de alta

resolución (HPLC) acoplada a la espectrometría de masas (MS), la HPLC acoplada a un detector de fluorescencia, la técnica cualitativa y cuantitativa del ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y la detección de metabolitos fúngicos con actividad tóxica mediante bioensayos sobre *Artemia salina* (36, 37) .

La HPLC es la única técnica certificada por la Asociación de Químicos Analíticos Oficiales (AOAC) para la determinación y cuantificación de micotoxinas (37, 38), pero tiene la desventaja de que sus equipos y disolventes son muy costosos, además de requerir personal altamente capacitado (36, 37). Este hecho ha potenciado el desarrollo y comercialización de otros métodos de análisis más económicos, como ELISA, que permiten su uso para fines de control y en aquellas situaciones en las se requiere tomar decisiones rápidas (36). Por tanto, a la hora de seleccionar el método para el análisis de OTA, es necesario considerar el propósito del estudio, la matriz que se va analizar, el límite de detección requerido, la experiencia, la infraestructura y el personal disponible.

7.1 Determinación de OTA en la ingesta diaria de alimentos

Para estimar la exposición a OTA a partir de la ingesta es necesario contar con concentraciones de OTA en alimentos, de preferencia propios de la población en estudio. En caso de no disponer de datos de alimentos locales pueden usarse como referencia las concentraciones reportadas en la bibliografía de alimentos similares (28, 42). También se requiere de los indicadores dietéticos para conocer los patrones y cantidades de consumo de alimentos en la población. Las herramientas más utilizadas para este fin son: el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) y el recordatorio de 24 horas (43, 44). De los anteriores, el CFCA es el más utilizado para dicho estudio, ya que es un cuestionario validado, en el cual se evalúa la reproducibilidad y validez, y es un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, para ser utilizado en estudios epidemiológicos sobre enfermedades crónicas. Para evaluar la reproducibilidad del cuestionario de frecuencia de consumo, se comparó el resultado obtenido al aplicar la encuesta a 134 mujeres residentes de la ciudad de México, en dos tiempos

separados por 12 meses. Para evaluar la validez del cuestionario, se compararon los resultados obtenidos a partir de su aplicación, con el promedio de 16 recordatorios de 24 horas, los cuales se obtuvieron en el transcurso de 12 meses; asimismo, se utilizaron modelos de regresión y correlación de Pearson. Para evaluar la reproducibilidad, estimaron la correlación intraclase entre los cuestionarios de frecuencia de consumo. Las ingestas promedio diarias estimadas por los cuestionarios de frecuencia de consumo fueron similares; sin embargo, las medias estimadas mediante los recordatorios de 24 horas fueron significativamente menores, por lo que el CFCA es más preciso. Las correlaciones ajustadas por calorías entre el primer cuestionario y la media de los recordatorios variaron entre 0.12 para ácidos grasos poliinsaturados y 0.67 para ácidos grasos saturados. En el análisis de regresión se observaron asociaciones estadísticamente significativas para casi todos los nutrientes, excepto para grasas poliinsaturadas, ácido fólico, vitamina E y zinc. Por lo anterior, este cuestionario es útil para evaluar la ingesta dietética y es muy útil en poblaciones con enfermedades crónicas. Dicho cuestionario arroja datos tales como calorías totales, hidratos de carbono, proteínas, proteínas animales, grasas totales, grasas animales, grasas saturadas, monosaturadas, poliinsaturadas, colesterol, fibra, retinol, betacarotenos, vitaminas B1, B2, B6, B12, ácido fólico (B9), vitaminas C, D, E, calcio, hierro, magnesio, potasio y zinc (44).

7.2 Determinación de OTA en matrices biológicas

Debido a su toxicodinamia, las matrices biológicas utilizadas para la determinación de OTA son: sangre (suero o plasma) y orina. Estas matrices funcionan como posibles indicadores de riesgo o de enfermedad presente (41, 42). En el caso de la determinación de OTA en sangre, se han reportado concentraciones desde no detectables hasta excepcionalmente altas, como las encontradas en pacientes con NEB de hasta 1800 ng/mL (15); igualmente en orina, hay reportes de concentraciones de OTA desde no detectables hasta mayores a 300 ng/mL (15). Sin embargo, debido a los intervalos tan amplios de concentraciones de OTA encontrados en estudios con diversas poblaciones de distintos países y con

características tan particulares como edad, género, antecedentes patológicos personales e incluso estación del año, no se han podido establecer el límite para concentraciones de OTA en sangre ni en orina (30). Por lo tanto, sólo se puede estimar la Ingesta Diaria Consumida (IDC) en función de datos farmacocinéticos y para ello, la mayoría de los estudios utilizan la ecuación de Klassen (28), que calcula la ingesta diaria consumida, utilizando en su fórmula la concentración plasmática o en suero de OTA, la depuración plasmática o filtración renal y la biodisponibilidad, como se muestra a continuación:

$$K_o = \frac{CLP (C_s)}{A} \qquad K_o = \frac{0.99 (C_s)}{0.5}$$

Donde:

- Ko IDC de OTA (ng/kg p.c./día).
- CLP Aclaramiento renal (mL/kg p.c./día) = 0.99 (constante para personas sanas con peso promedio de 70 kg)
- Cs Concentración en suero de la OTA (ng/mL).
- A Biodisponibilidad de la OTA= 0.5 (constante de biodisponibilidad considerada al 50%)
- PC peso corporal (kg)

8. Inflamación en pacientes con ERC

La inflamación inicia y sostiene una respuesta inmunitaria y curativa mediante destrucción, dilución o secuestro, tanto de los agentes agresores como del tejido dañado (16). Si la inflamación se prolonga en el tiempo, se denomina reacción de fase crónica y puede conducir a consecuencias adversas, como disminución del apetito, hipercatabolismo, disminución de las reservas grasas y musculares, daño endotelial y aterosclerosis (13). Se reconoce entonces a la inflamación como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular y nutricional y a la proteína C reactiva (PCR) como el marcador inflamatorio más frecuentemente utilizado en la clínica, probablemente porque también se ha demostrado que es parte activa en el mecanismo patogénico de la aterosclerosis (46). Además, los mediadores inflamatorios generan una alteración en el metabolismo hepático de las proteínas séricas. Los reactantes de fase aguda positivos, como la PCR y la ferritina, son

marcadores séricos que se elevan durante el episodio agudo de inflamación, mientras que los reactantes de fase aguda negativos, como albúmina y transferrina, disminuyen (45, 46). Además, la coexistencia de desnutrición e inflamación en los pacientes con ERC podría ser una de las causas de la alta tasa de mortalidad que se observa (47).

La malnutrición e inflamación es una condición común en estados de enfermedad crónica como la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardíaca crónica. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica es multifactorial en la afección renal, y constituye la principal causa de muerte, por lo cual en estos últimos años se ha puesto especial interés en buscar la explicación a su elevada prevalencia, en aras de identificar y tratar más tempranamente a los pacientes en mayor riesgo. Se ha descrito como síndrome MIA (malnutrición, inflamación y aterosclerosis), tratando de enfatizar la influencia de estas condiciones en el riesgo cardiovascular (47). También se ha acuñado la denominación MICS (*malnutrition inflammation complex syndrome, complejo de desnutrición-inflamación*), también conocido como síndrome de desnutrición-inflamación-caquexia, para describir el complejo síndrome de desnutrición e inflamación que tienen estos pacientes (48). Como consecuencia de esta asociación entre marcadores de desnutrición e inflamación se hace difícil encontrar una forma de medir el pronóstico de los pacientes que tengan una o ambas condiciones. Esto ha hecho que surgiera la inquietud acerca de encontrar la forma de llegar a un diagnóstico temprano que permita un tratamiento precoz de estados de desnutrición-inflamación, en el intento de moderar la mortalidad. Con esta motivación nació el MIS (*malnutrition inflammation score* o *score* de desnutrición e inflamación) (49).

8.1 Índice Inflamatorio Dietético (IID)

El índice inflamatorio dietético (IID®) fue específicamente desarrollado para capturar el potencial inflamatorio de la dieta, y proporciona información cuantitativa sobre este potencial inflamatorio (50). Se ha utilizado en diversas poblaciones para

predecir niveles de marcadores inflamatorios que incluyen la proteína C reactiva y la interleucina-6 (50). Hasta el momento, no existen estudios sobre la asociación entre IID y la enfermedad renal crónica.

4. JUSTIFICACIÓN

El consumo crónico de micotoxinas, como la ocratoxina A, se considera un factor de riesgo importante que afecta la salud humana. En México no existen datos sobre la exposición al consumo de OTA en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC); sin embargo, se tienen algunos datos sobre la presencia de OTA en ciertos alimentos, como los cereales. Esto es importante porque la dieta mexicana está basada en estos alimentos.

La información en México respecto a la incidencia y los niveles de contaminación por micotoxinas en los alimentos está limitada por muchos factores (1). A pesar de que se cuenta con estudios que confirman la presencia de OTA en algunos productos alimenticios (9,11), la legislación mexicana no fija concentraciones permitidas en alimentos ni valores de ingesta diaria tolerable (IDT). Tampoco existen estudios de exposición humana a OTA, de manera que se desconoce el impacto de la misma en la salud de la población. Sin embargo, se puede inferir que, la población mexicana es susceptible a tener OTA en el organismo, debido a que la dieta del mexicano se conforma aproximadamente por un 64% de cereales (43) y, como se sabe, es un grupo de alimentos positivo a contaminación por OTA.

Existe un número elevado de pacientes con ERC, de los cuales la causa no es conocida y un porcentaje alto (alrededor de 40%) se presenta en jóvenes. La enfermedad renal de etiología no determinada (ERCEND) es un reto para el diagnóstico temprano y es un problema de salud pública por los costos asociados a su atención. La mayoría de los pacientes que acuden a consulta por ERCEND son diagnosticados en etapas avanzadas de ERC, por lo que tienen que ser sometidos a terapia de reemplazo renal.

Este estudio permitirá conocer el grado de exposición de pacientes con ERC a la OTA de acuerdo a su patrón de consumo de alimentos y, sobre todo, por sus niveles séricos. La información aquí obtenida, representa un primer estudio de este tipo aplicado en esta población del estado de Michoacán. Esto servirá como apoyo en el escrutinio de enfermedad renal en población abierta, sobre todo en el grupo de pacientes en los cuales la etiología de la enfermedad renal no es conocida.

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con ERCEND tienen mayores concentraciones de OTA en suero que los pacientes sanos o con ERC de etiología determinada.

6. OBJETIVO GENERAL

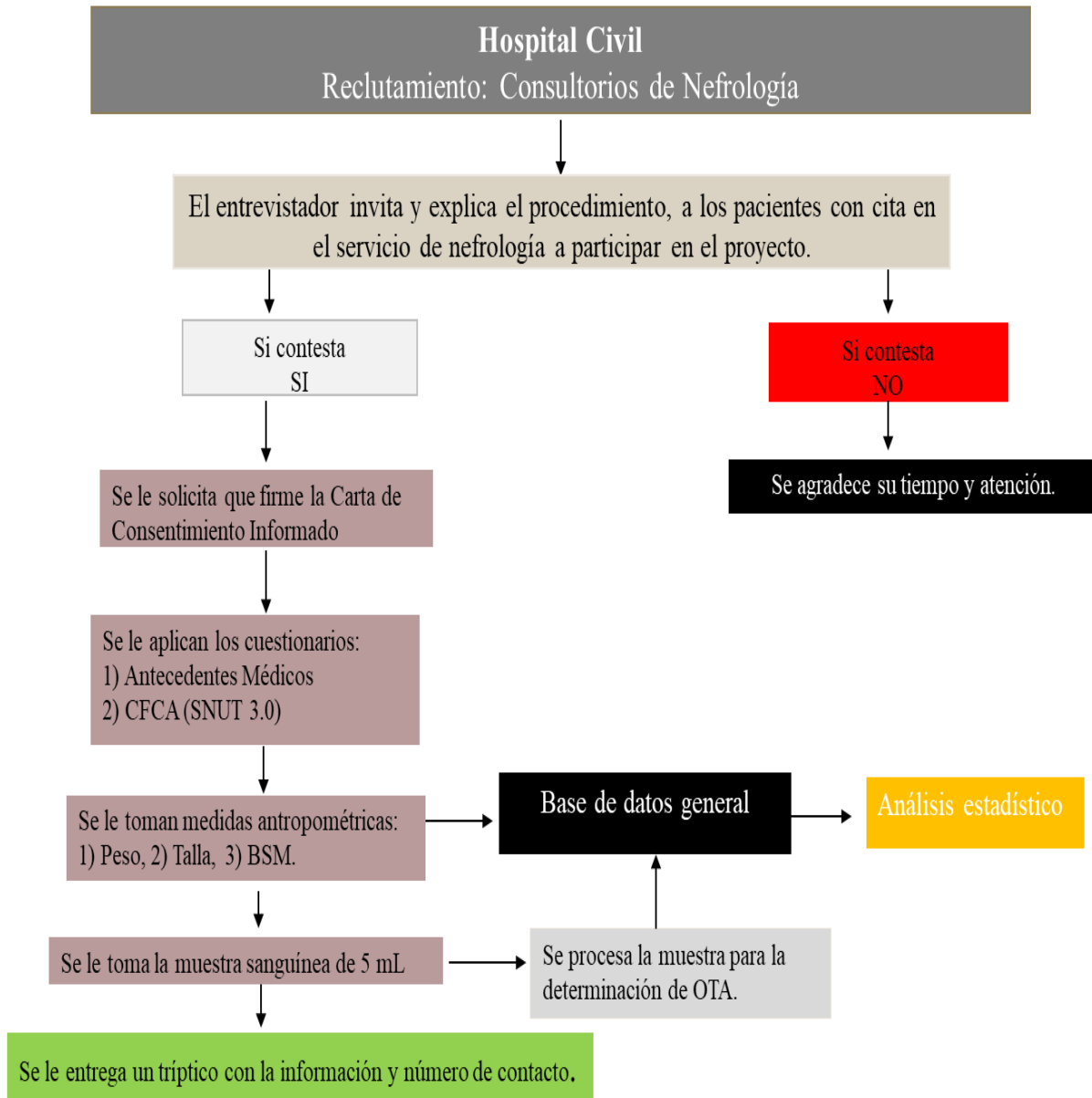
Establecer la asociación entre el patrón de consumo de alimentos y las concentraciones séricas de OTA en pacientes con enfermedad renal en estadios 3, 4 y 5 en clasificación KDIGO.

6.1 Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y sociodemográficas de la población estudiada.
- Determinar las concentraciones séricas de ocratoxina A en pacientes con enfermedad renal crónica y en sujetos sanos.
- Analizar las diferencias en concentraciones séricas de ocratoxina A en pacientes con enfermedad renal y sujetos sanos.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Estrategia experimental



7.2 Tipo y clasificación del estudio

Estudio prospectivo, observacional, comparativo y transversal.

7.3 Universo o población

Pacientes con enfermedad renal crónica, secundaria a nefropatía diabética y de etiología no determinada, que acuden a consulta de Nefrología del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y sujetos sanos.

7.4 Muestra

No probabilística a conveniencia por temporalidad: de septiembre 2019 a noviembre de 2020. Todos los sujetos con enfermedad renal crónica grado 3, 4 y 5 de etiología no determinada, sujetos con enfermedad renal crónica grado 3, 4 y 5 secundaria a nefropatía diabética y sujetos sanos.

7.5 Definición de las unidades de observación

Sujetos con enfermedad renal crónica 3, 4 y 5 de etiología no determinada y sujetos con enfermedad renal crónica grado 3, 4 y 5 secundaria a nefropatía diabética que acudan a la consulta externa de Nefrología del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

7.6 Criterios de inclusión:

1. Pacientes con enfermedad renal crónica 3, 4 y 5 de etiología no determinada o sujetos con enfermedad renal crónica grado 3, 4 y 5 secundaria a nefropatía diabética.
2. Mayores de 18 años.
3. Género indistinto.
4. Que firmen consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

7.7 Criterios de exclusión:

1. Sujetos en terapia de reemplazo renal.
2. Pacientes con criterios de gravedad que requieran hospitalización.
3. Embarazo.

7.8 Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no contestaron correctamente el Cuestionario de Antecedentes Médicos.
2. Pacientes que no respondieron correctamente el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos.

3. Ausencia de estudios de laboratorio en el expediente clínico en el último mes previo a su reclutamiento.

7.9 Definición de los grupos:

Grupo 1. Pacientes con nefropatía diabética.

Grupo 2. Pacientes con enfermedad renal crónica de etiología no determinada.

Grupo 3. Pacientes sanos.

7.10 Definición de variables y unidades de medida:

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Definición operacional	Unidades de medición
Describir las características clínicas y sociodemográficas de la población estudiada.	Edad	Cuantitativa continua	Edad en años cumplidos al momento de ingresar al estudio.	Años
	Tiempo con enfermedad renal crónica	Cuantitativa discreta	Tiempo desde el diagnóstico de enfermedad renal crónica en expediente clínico.	Meses
	Diabetes mellitus	Cualitativa dicotómica	Presencia de diagnóstico de Diabetes Mellitus en expediente clínico	Sí, no
	Tiempo de Diabetes Mellitus	Cuantitativa discreta	Tiempo desde el diagnóstico de Diabetes Mellitus reportado en expediente clínico	Años
	Lugar de procedencia	Cualitativa nominal	Espacio geográfico donde reside	Nombre del municipio
	Género	Cualitativa dicotómica	Si pertenece al género masculino o femenino	F y M
	Peso	Cuantitativa continua	Cantidad de kilogramos al momento de la intervención	Kilogramos
	Talla	Cuantitativa continua	Estatura del individuo	Metros
	Creatinina	Cuantitativa continua	Niveles de creatinina en sangre	mg/dL
	Nitrógeno ureico en sangre (bun)	Cuantitativa continua	Nitrógeno ureico en sangre	mg/dL
Tasa de filtrado glomerular	Cuantitativa continua	Función renal	mL/min	

	Ácido úrico	Cuantitativa continua	Niveles de ácido úrico en sangre	mg/dL
	Glucosa	Cuantitativa continua	Niveles de glucosa en sangre	mg/dL
	Triglicéridos	Cuantitativa continua	Cantidad de triglicéridos en sangre	mg/dL
	Colesterol	Cuantitativa continua	Cantidad de colesterol total en sangre	mg/dL
	HDL	Cuantitativa continua	Lipoproteínas de alta densidad en sangre	mg/dL
	LDL	Cuantitativa continua	Lipoproteínas de baja densidad en sangre	mg/dL
	Proteinuria en examen general de orina	Cuantitativa continua	Cantidad de proteínas excretadas por la orina	g/dL
	Tamaño renal promedio	Cuantitativa continua	Dimensiones renales	cm
	Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Relación del peso con la talla	kg/m ²
	Índice de masa grasa	Cuantitativa discreta	Porcentaje de masa grasa corporal total	%
	Índice de masa magra	Cuantitativa discreta	Porcentaje de masa magra corporal total	%
	Sobrehidratación	Cuantitativa continua	Cantidad de agua excedente	L
	Agua corporal total	Cuantitativa discreta	Porcentaje de agua corporal total	%
	Etiología de la insuficiencia renal	Cualitativa politómica	Etiología de la enfermedad renal reportada en el expediente clínico	Nefropatía diabética Etiología no determinada Glomerulopatía primaria Tubulopatía obstructiva
Explorar las concentraciones séricas de ocratoxina A en pacientes con enfermedad renal crónica y en sujetos sanos	Concentraciones séricas de OTA	Cuantitativa continua	Niveles de OTA en el plasma de los sujetos estudiados	ng/mL
Analizar la asociación entre los patrones de consumo alimentario, las concentraciones séricas de ocratoxina A y la tasa de filtrado glomerular en pacientes	Hidratos de carbono	Cuantitativa continua	Se determinará la cantidad de hidratos de carbono que consumió cada paciente durante un año mediante el programa SNUT	Gramos

con enfermedad renal crónica.	Proteínas	Cuantitativa continua	Se determinará la cantidad de proteínas que consumió cada paciente durante un año mediante el programa SNUT	Gramos
	Lípidos	Cuantitativa continua	Se determinará la cantidad de lípidos que consumió cada paciente durante un año por medio del programa SNUT	Gramos

7.11 Técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Este estudio se realizó en el servicio de Nefrología del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

El estudio consistió en los siguientes procedimientos:

El paciente fue abordado durante una cita habitual al servicio de nefrología. Se explicó el estudio ampliamente y se solicitó su consentimiento (Carta de Consentimiento Informado, **ANEXO 1**)

1.- Cuestionario de Antecedentes Médicos (CAM).

Para conocer datos demográficos e información sobre el estado general de salud de los participantes, se utilizó el Cuestionario de Antecedentes Médicos (basado en el Cuestionario de Antecedentes Médicos del Hospital General de México con modificaciones de acuerdo al interés del presente estudio) (**ANEXO 2**), en el que se recabó: a) información general: nombre, edad, lugar de origen, domicilio y el no. de registro, b) el peso y la talla medidos, así como el IMC calculado, c) los antecedentes patológicos personales, d) antecedentes de conductas sociales: consumo de alcohol y tabaquismo.

2.- Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA). Para conocer los patrones de consumo de alimentos y estimar la ingesta diaria promedio de alimentos susceptibles de estar contaminados con OTA, se utilizó el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA) del Instituto Nacional de Salud Pública y el software SNUT versión 3.0 (Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y Consumo de

Nutrimentos) (48) creados y validados en mujeres mexicanas (**ANEXO 3**). Dichas herramientas evalúan la cantidad y calidad de la dieta.

El cuestionario consta de 12 secciones, en donde se interroga la frecuencia de consumo de alimentos durante el último año, de un total de 104 alimentos. Dichas secciones son las siguientes: 1) Productos lácteos, 2) Frutas, 3) Huevo, carnes y embutidos, 4) Verduras, 5) Leguminosas, 6) Cereales, 7) Golosinas, 8) Bebidas, 9) Aceites, 10) Antojitos, 11) Otros alimentos, 12) Azúcares, sal y suplementos nutricionales.

Los resultados del procesamiento de dicho cuestionario arrojan datos exactos de los macronutrientes (proteínas, lípidos, hidratos de carbono), así como de micronutrientes consumidos en la dieta de los pacientes, de esta manera fue posible realizar la relación de los niveles séricos de la OTA con el consumo de alimentos, principalmente hidratos de carbono (cereales derivados del maíz, bebidas alcohólicas, antioxidantes, etc.) que son en los que presumiblemente se encuentra la ocratoxina A en cantidades más elevadas.

3.- Tamizaje de malnutrición e inflamación (MIS).

El tamizaje de malnutrición e inflamación (MIS, por sus siglas en inglés Malnutrition Inflammation Score) fue desarrollado por Kalantar Zadeh en 2001 (49), se trata de un score que presenta asociación significativa con tasas de hospitalización, mortalidad, estado nutricional, inflamación y anemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Dicho tamizaje tiene su origen en la Evaluación Global Subjetiva (VGS) y el Dialysis Malnutrition Score, el tamizaje de malnutrición en diálisis (DMS). El MIS es un test cuantitativo que valora el estado de nutrición y grado de inflamación; está compuesto por 10 componentes, 7 de la valoración global subjetiva (VGS); además se agregan comorbilidades y niveles de albúmina y transferrina. Entre las comorbilidades se incluyen: enfermedades cardíacas, enfermedades pulmonares, neurológicas, también considera el índice de masa corporal (IMC) y 2 datos de laboratorio: la albúmina y la capacidad total de fijación del hierro (TIBC).

Cada uno de los 10 componentes del MIS tiene 4 niveles de gravedad que van de 0 (normal) a 3 (muy grave); la suma de todas las puntuaciones determina el grado de nutrición del paciente, la puntuación máxima indicativa de la mayor gravedad es 30 (49)

ANEXO 6.

4. Índice Inflamatorio Dietético (IID)

El desarrollo del índice inflamatorio dietético se realizó en el Programa de prevención y control del cáncer de la Universidad de Carolina del Sur en Columbia, Carolina del Sur, EE. UU., de 2011 a 2012. Es una puntuación basada en una revisión extensa de la literatura publicada desde 1950 hasta 2010, que incluye 1943 artículos hasta un total de 45 parámetros de alimentos que comprenden varios macronutrientes, micronutrientes, flavonoides y alimentos individuales (ANEXO 7). Fue desarrollado para describir las características inflamatorias de la dieta, considerando el efecto de cada parámetro en seis biomarcadores inflamatorios (IL-1b, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α y proteína C reactiva). En este sentido, cuanto mayor es la puntuación IID, más proinflamatoria es la dieta. Los valores más negativos representan dietas más antiinflamatorias. La validación de la construcción del IID se realizó utilizando los datos del estudio SEASONS (50), que contenía información sobre la ingesta dietética de dos encuestas dietéticas distintas (varios días de recordatorios de 24 horas y una frecuencia de consumo dietético), encontrando una sensibilidad alta cuando se relacionaba con la proteína C reactiva (PCR) en suero, por lo que se tomó como indicador validador de la construcción del IID. Posteriormente, se relacionó con las demás citocinas proinflamatorias, así como con otras condiciones como la obesidad (51) y varias enfermedades relacionadas con la inflamación. El efecto de la dieta en la inflamación se evaluó para su posible inclusión en un algoritmo de puntuación. Los alimentos elegidos se puntuaron según si cada parámetro de la dieta aumentaba (+1), disminuía (-1) o no tenía efecto (0) en los seis biomarcadores inflamatorios.

Por lo tanto, la suma del IID de cada alimento individual incluido, genera un resultado final que puede ir de -10 a 10. Este resultado es clasificado cuantitativamente para la medición final de la inflamación inducida por la dieta. De acuerdo con los objetivos del investigador, puede clasificarse por percentiles, cuartiles o terciles, según permita el análisis de resultados (Tabla 5).

Tabla 5. Valores representativos del índice inflamatorio dietético (IID) mundial simulado. Desarrollo del IID, Universidad de Columbia, US.

Dietas calificadas según su potencial inflamatorio	IID
Máximo	7.98
90 percentil	4
75 percentil	1.9
Media	0.23
25 percentil	-2.36
10 percentil	-3.37
Mínimo	-8.87

5. Proteína C Reactiva

Se tomó la cifra de PCR de los estudios de laboratorio del expediente de cada paciente, que no tuvieran una antigüedad mayor a 6 meses.

6. Instrumentos para la antropometría

Se tomaron las medidas antropométricas de peso corporal y talla según las técnicas descritas en el Manual de procedimientos para proyectos de nutrición del Instituto Nacional de Salud Pública. Las técnicas se citan a continuación:

Condiciones necesarias para la toma de medidas antropométricas:

- a) La exploración se realizará en una estancia suficientemente amplia y a una temperatura confortable.
- b) El material deberá ser el mismo cada vez y deberá encontrarse calibrado y comprobada su exactitud antes de iniciar la toma de las medidas.
- c) La exploración se iniciará marcando los puntos anatómicos y las referencias antropométricas necesarias para el estudio.
- d) Las medidas se tomarán siguiendo un orden práctico y cómodo para el estudiado.
- e) Las mediciones deberán llevarse a cabo por el mismo evaluador previamente capacitado.

a) **Peso corporal**

- *Instrumental:* Báscula marca Omrom® Hcf-514c doble medidor. La medida del peso corporal se expresó en kilogramos (kg).
- *Técnica:* El sujeto se situó de pie en el centro de la plataforma de la báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo esté en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente a ambos lados del cuerpo. La medida se realizó sin zapatos ni adornos personales y por duplicado.

b) **Estatura:**

- *Instrumental:* Estadímetro SECA® portátil. La medida de la estatura se expresa en centímetros (cm), con una precisión de 1 mm.
- *Técnica:* El sujeto se coloca de pie, completamente estirado, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior y de forma que el borde interno de los pies forme un ángulo de aproximadamente 60 grados. Los glúteos y la parte alta de la espalda contactan con la tabla vertical del estadiómetro. El antropometrista coloca la cabeza del estudiado en el plano de Frankfort y realiza una tracción de la cabeza a nivel de los procesos mastoides, para facilitar la extensión completa de la columna vertebral. Se indica al sujeto que realice una inspiración profunda sin levantar la planta de los pies y manteniendo la posición de la cabeza. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadiómetro hasta contactar con la cabeza del estudiado, ejerciendo una suave presión para minimizar el efecto del pelo. En esta medida el sujeto deberá estar descalzo. Se realizó por duplicado.

c) **IMC (índice de masa corporal)**

- Se calcula según la expresión matemática.

$$- \text{IMC} = \frac{\text{Peso en Kg}}{\text{Talla en m}^2}$$

d) **BCM (Body Composition Monitor) (Monitor de composición corporal)**

En la actualidad, BCM es el estándar de oro para la medición de composición corporal, dividido en: masa grasa, masa magra en general y por segmentos corporales y agua corporal total, incluyendo sobrehidratación.

7.12 Etapa de muestreo

Esta etapa fue a conveniencia por temporalidad, de septiembre de 2019 a noviembre de 2020. Se invitó a los pacientes que acudieron a su cita de control en el servicio de nefrología, donde después de informárseles el procedimiento, y si accedieron a participar, firmaron la Carta de Consentimiento Informado (Anexo 1). Posterior a ello, se llevó a cabo la aplicación del cuestionario de antecedentes médicos, el cuestionario de frecuencia de alimentos y la toma de muestra sanguínea. También se les explicó de manera práctica y con lenguaje de fácil comprensión lo que implica el proyecto de manera resumida.

- Una vez que firmaron la Carta de Consentimiento informado, se procedió a la aplicación de las herramientas de medición:
 - CAM: 3 minutos aproximadamente
 - CFCA: 25 minutos aproximadamente
- El paciente se abordó mientras esperaba su turno de pasar a la consulta, así se optimizó el tiempo y se procedió a la toma de muestra sanguínea, para lo cual se solicitó al médico pasante que extrajera 5 mL de sangre venosa con material nuevo estéril, la cual se colocó en tubos BD Vacutainer SST ® MORADO para plasma.
- Los tubos con la muestra sanguínea se almacenaron en una hielera con Gel Packs® (bolsas plásticas llenas de gel refrigerante) para mantener las muestras a una temperatura de refrigeración de 4°C y posteriormente fueron transportadas al Laboratorio de Desarrollo Analítico de la Facultad de Medicina de la UMSNH, en un plazo no mayor a 4 horas.
- Posterior a la toma de muestra sanguínea y si no se concluyó la parte 3 del CAM, se le pidió al participante que pasara al pesaje a una báscula Omrom®portatil, así como a la medición de estatura con un estadímetro marca SECA® portátil con capacidad de 220 kg y longitud de 2 m con precisión de 100 g y 5 mm, respectivamente. Para toma de medidas antropométricas se estimó un tiempo de:
 - Peso: 30 segundos aproximadamente. Por duplicado
 - Talla: 30 segundos aproximadamente. Por duplicado
 - Se realizó la bioimpedancia eléctrica multifrecuencia mediante el dispositivo BCM (Fresenius Medical Care).
 - Tiempo promedio de muestreo: 5 minutos

- Por último, se le entregó una copia de la Carta de Consentimiento Informado con los datos del contacto para que el participante pudiera solicitar información posteriormente, si así lo deseara.

Tratamiento de la muestra:

Una vez que se transportaron las muestras sanguíneas al laboratorio de Desarrollo Analítico, el suero se separó por medio de centrifugación a 1372 G por 10 minutos a temperatura ambiente. Esta velocidad, tiempo y temperatura de centrifugación reduce la contaminación con plaquetas. El suero correspondió a la parte superior del tubo centrifugado. El suero obtenido se tuvo en almacenamiento en microtubos a -25°C hasta su análisis por método de ELISA.

Preparación de muestra: Extracción de OTA

- Para el análisis de las muestras se debió realizar una extracción de ocratoxina A para poder aplicar el método de ELISA y determinar la concentración de la toxina en ng/mL. El método de extracción de OTA se describe a continuación:
- A 250 µl de suero se le agregaron 750 µl de metanol absoluto, se mezcló vigorosamente y se dejó reposar por 5 minutos a temperatura ambiente. Se centrifugó a 1372 G por 5 minutos hasta que clarificó y se utilizó el sobrenadante para la prueba de ELISA.

Determinación de OTA por ELISA:

- Para medir las concentraciones de OTA en suero se siguieron las instrucciones del fabricante utilizando el Kit comercial: Ocratoxin A ELISA Kit 96-well kit (Helica Biosystems, Inc., Santa Ana, CA 92704 USA). Los viales cuentan con diluciones en serie conocidas de OTA en 70 % de metanol, que sirve como estándar de calibración. Todas las muestras se realizaron por duplicado. Las densidades ópticas (DO) de las soluciones de ensayo se midieron utilizando un espectrofotómetro lector de ELISA, Thermo scientific, modelo multiskan FC, con lectura de 96 pocillos y con un filtro de longitud de onda 405 nm, el cual pertenece a la D en C. Martha Eva Viveros. Una curva dosis-respuesta de DO frente a la concentración de

OTA se construyó a partir de los estándares. La ecuación estándar se establece con la estimación de la curva. Luego se calcularon las concentraciones en suero (ng/mL) por interpolación de la ecuación usando la medición de las densidades ópticas. La media de cada muestra duplicada fue calculada y reportada.

Determinación de la relación entre presencia de OTA en suero e ingesta alimenticia.

Ecuación de Klassen

La ecuación de Klassen permite estimar farmacocinéticamente a través de los siguientes parámetros, la relación entre el consumo de OTA por alimentos (k_0 , ng/kg/día) y la cantidad de OTA en suero (C_p , ng/mL), además del aclaramiento renal (Cl_{renal} , mL/kg/día) y la biodisponibilidad (A , fracción de la toxina absorbida en el intestino).

$$K_0 = \frac{C_p \times Cl}{A}$$

Aclaramiento renal

Se estima el aclaramiento renal de la OTA para pacientes en 0.99 mL/kg pc/día, (constante para personas sanas con peso promedio de 70 kg).

7.13 Análisis de resultados:

- Los datos arrojados por el Cuestionario de Antecedentes Médicos se registraron en una base de datos del software Microsoft Excel ®, asignándole a cada participante un número de registro para su posterior análisis estadístico.
- Los datos arrojados por el CFCA se registraron en una base de datos del programa de cómputo del Instituto Nacional de Salud Pública SNUT ® para su posterior análisis estadístico.
- El peso, la talla, el IMC y los datos bioquímicos, se registraron en el Cuestionario de Antecedentes Médicos, para posteriormente vaciarse a una hoja de cálculo.
- Los datos arrojados de las determinaciones de ocratoxina A en suero por ELISA se concentraron en una base de datos de software Microsoft Excel ®, para su posterior análisis estadístico.
- Se calculó una Ingesta Diaria Promedio (IDP) de ocratoxina A en nanogramos de

OTA por kilogramo de peso corporal al día (ng/kg pc/día). Para esto se requirió obtener un peso promedio de la población del estudio.

- Se realizaron las correlaciones estadísticas entre los datos obtenidos del CFCA y la determinación de OTA en suero.
- Se realizaron las comparaciones de las concentraciones de OTA en suero sanguíneo y las IDT obtenidas del estudio con los límites internacionales establecidos.

La información obtenida fue analizada en el paquete estadístico SPSS Versión 21, en Excel y en el paquete R Studio. Se utilizó estadística descriptiva para analizar frecuencias. Para la comparación entre grupos se usó la prueba T de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de las variables. Para analizar la distribución de las variables se realizaron pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Para realizar el análisis de correlación de variables numéricas se usó la prueba de correlación de Pearson. Para la comparación entre grados de enfermedad renal 3, 4 y 5 se hicieron test de ANOVA, con corrección post hoc. El valor que se consideró estadísticamente significativo fue $p < 0.05$.

7.14 ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación se realizó con pleno cumplimiento de las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en la NOM-012-SSA3-2012, en apego al Código de Nuremberg y en total respeto de la Declaración de Helsinki.

En este proyecto de investigación se realizaron en todo momento las siguientes acciones:

- Se mantuvo en confidencialidad la identidad y datos personales de los participantes.
- El estudio no incluyó procedimientos invasivos que pudieran comprometer la integridad y salud del paciente.
- Dicho estudio no interfirió en absoluto con el tratamiento del paciente.
- La participación del paciente en el protocolo no le generó ningún tipo de gasto.
- Previo a la realización de las pruebas, se le informó de los riesgos y beneficios de su participación en el estudio y se le explicó con detalle en qué consistía su

participación, se le solicitó una carta de consentimiento informado, y se le proporcionó una copia de la misma.

- Se respetó en todo momento la decisión que tomara el paciente respecto al protocolo.

El investigador principal se comprometió a proporcionar la información oportuna sobre cualquier procedimiento al paciente, así como a responder cualquier duda que se presentara con respecto al procedimiento que se llevó a cabo.

Es un estudio de riesgo mínimo para el paciente. El protocolo se presentó ante el servicio de enseñanza del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y posteriormente se evaluó ante el comité de bioética de dicha institución, así como también fue sometido y aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, con la finalidad de proseguir con la investigación.

8. RESULTADOS

Se reclutó un total de 54 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: 22 corresponden al grupo control, aparentemente sanos; 18 al grupo de nefropatía diabética y 14 al grupo de ERCEND.

Descripción de la muestra.

En la figura 5 se observa la distribución según el sexo, donde se aprecia que la mayor parte de la población estudiada son mujeres.

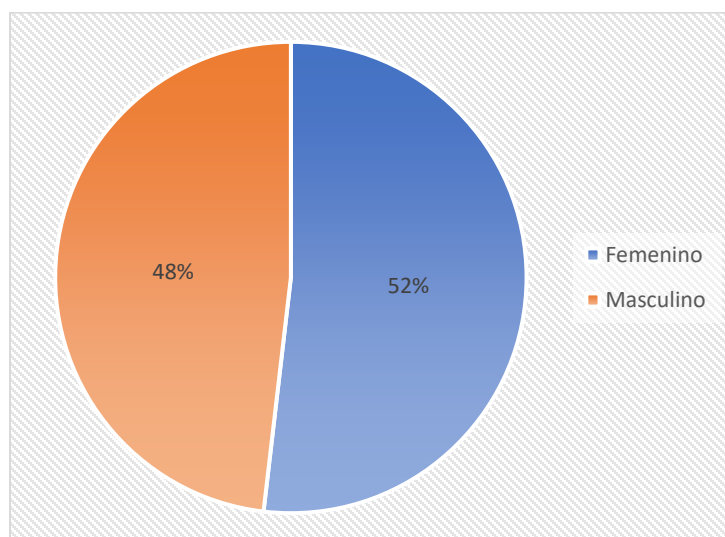


Figura 5. Gráfica del porcentaje de pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC,) según el sexo.

Al analizar el lugar de procedencia de los participantes, Morelia está en primer lugar, esto debido a que el grupo control pertenece a esta ciudad capital; sin embargo, Ciudad Hidalgo ocupa el primer lugar como el municipio con más pacientes con ERC (21.9%), ya sea de etiología no determinada o por nefropatía diabética; seguido de Álvaro Obregón (12.5%), Morelia (12.5) y Pátzcuaro (9.4), municipios que canalizan gran parte de los pacientes con dichas patologías.

El total de los pacientes con ERC, se clasificó en los estadios 3, 4 y 5 de la clasificación KDIGO; de los cuales, el 40% están en estadio 3, 47% está en el estadio 4 y el 13% en el estadio 5 (figura 6). En la figura 7, se observa que el estadio 3 está conformado por 8 pacientes con ERCEND y 5 de nefropatía diabética, el estadio 4 cuenta con 5 pacientes con

ERCEND y 10 de DM2, y por último el estadio 5 tiene 3 pacientes con DM2 y 1 con ERCEND.

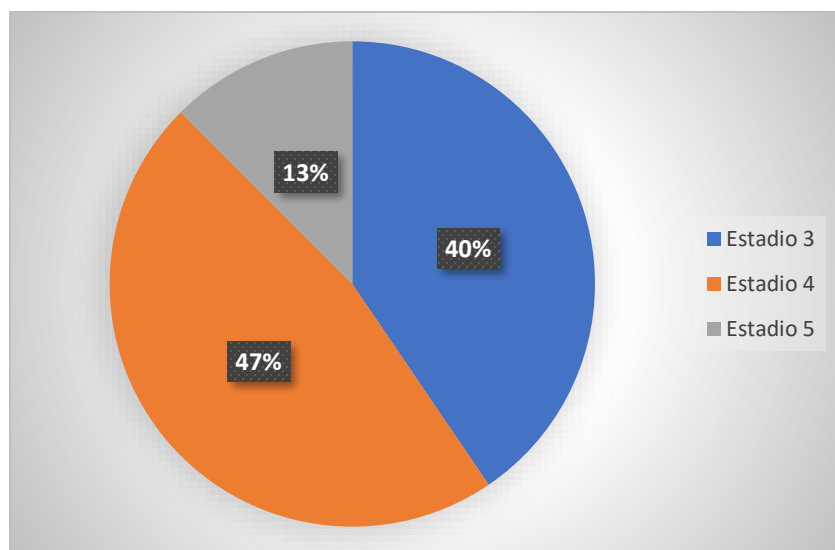


Figura 6. Estadio en el que se encuentran los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC).

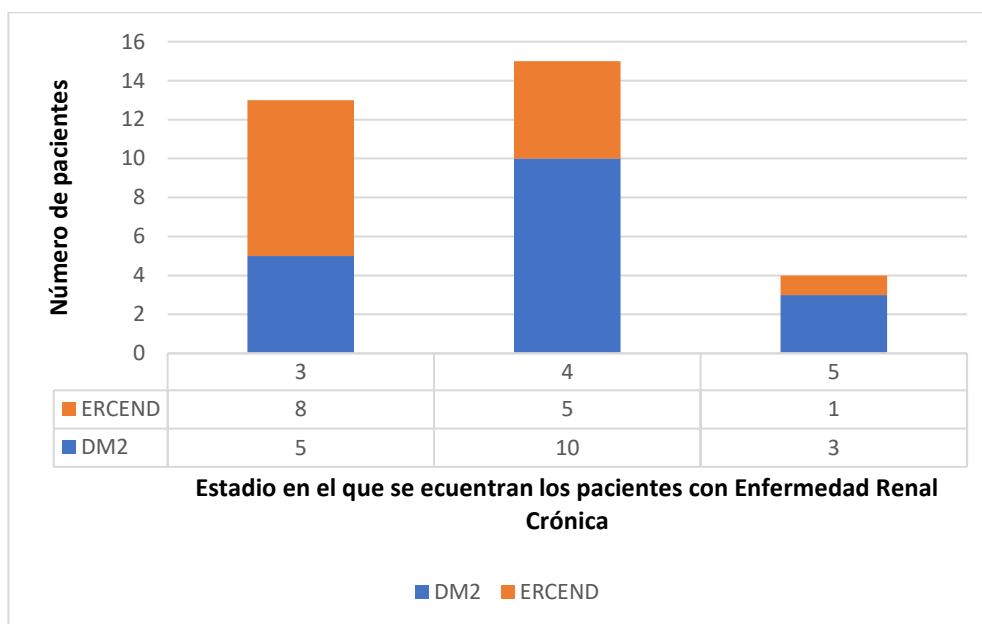


Figura 7. Estadio de la enfermedad en el que se encuentran los pacientes según el grupo de estudio al que pertenecen.

En la figura 8 se muestra que el 26% de los pacientes reclutados pertenecen al grupo de Enfermedad Renal Crónica de Etiología No Determinada, el 33.3% corresponde a los

pacientes que tienen Enfermedad Renal Crónica secundario a Diabetes Mellitus tipo 2, y el 40.7% restante corresponde al grupo control o de sujetos sin ERC.

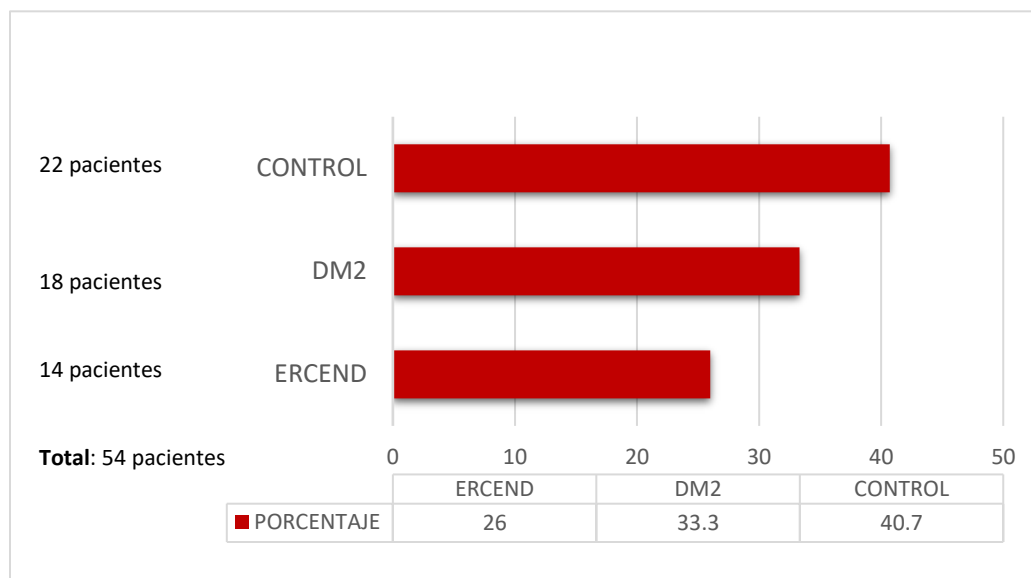


Figura 8. Número de pacientes incluido en cada uno de los grupos de estudio según la etiología de Enfermedad Renal Crónica (ERC) y sanos.

En cuanto a los datos antropométricos, se midió peso y talla, con los cuales se calculó el IMC de los participantes, dando como resultado que sólo el 30% del total tenía un IMC adecuado o normal, referenciado en las recomendaciones de la OMS, el 37% tiene sobrepeso, 26% obesidad grado 1, 5% obesidad grado dos y 2% cursa con obesidad grado 3, esto se ilustra en la figura 9. Estos datos son alarmantes, ya que el 70% de la población estudiada cursa con sobrepeso u obesidad.

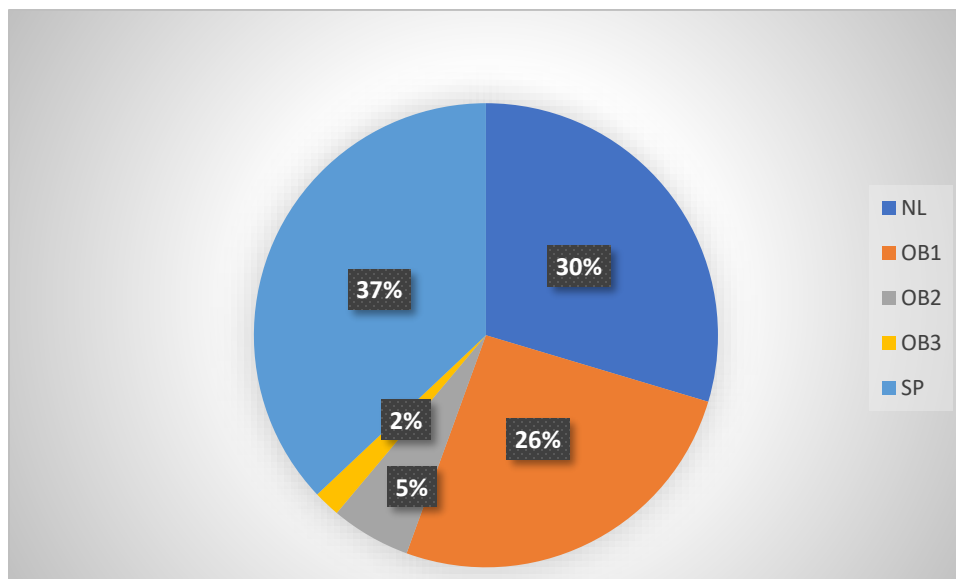


Figura 9. Distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) del total de pacientes estudiados, clasificación obtenida de Organización Mundial de la Salud (OMS), NL normal, OB1 obesidad grado 1, OB2 obesidad grado 2, OB3 obesidad grado 3, SP sobrepeso.

La figura 10 panel A muestra que la media del porcentaje de grasa es de 34.63%, valor alto para mujeres y muy alto para hombres. En la misma figura panel B se elaboró una gráfica de caja y bigotes con estos datos, donde se puede observar que existe mayor porcentaje de masa grasa en el grupo de ERCEND, siendo el grupo control el que cuenta con menor porcentaje de grasa corporal, sin existir diferencia estadísticamente significativa.

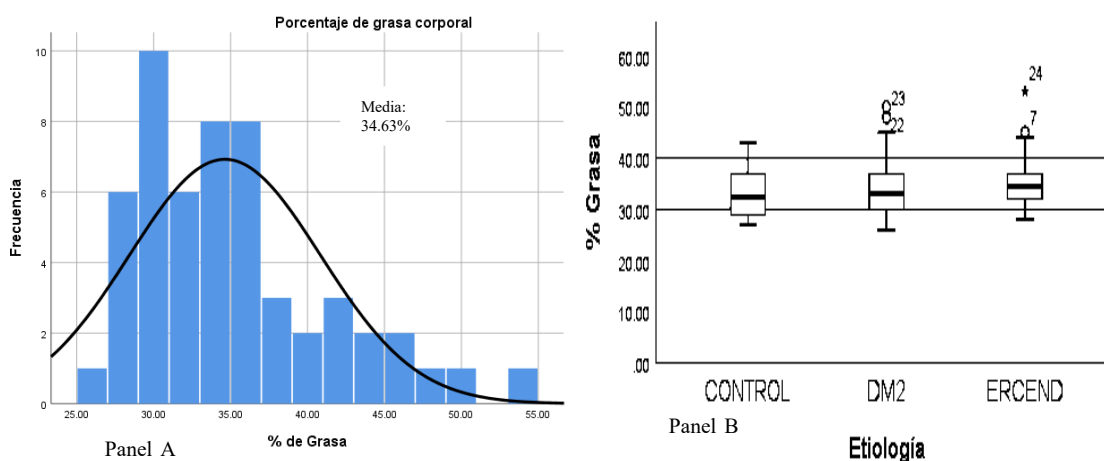


Figura 10. A. media del porcentaje de grasa de la muestra estudiada. B. Comparación de porcentaje de grasa corporal total y errores estándar entre los diferentes grupos de estudio, de acuerdo a su etiología.

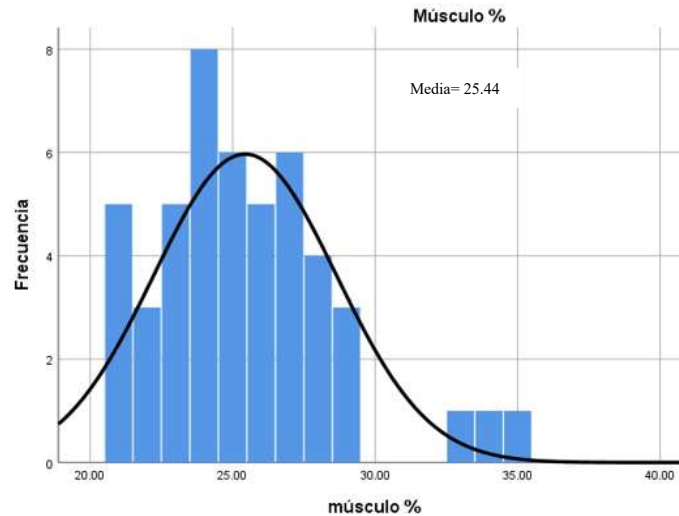


Figura 11. Distribución del porcentaje de músculo corporal total en la población de estudio.

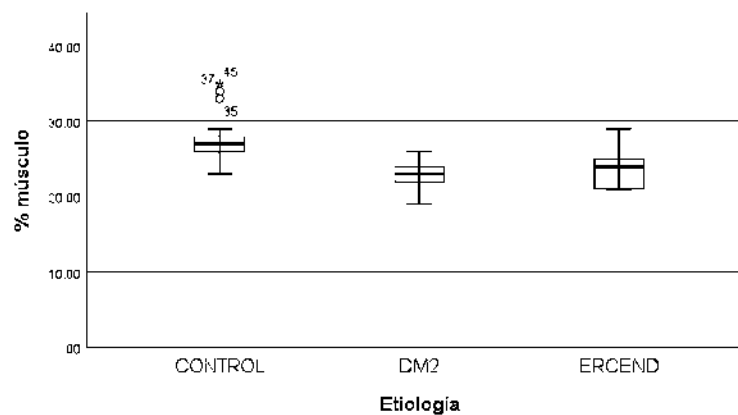


Figura 11A. Comparación de porcentaje de músculo entre los diferentes grupos incluidos en el estudio, de acuerdo a su etiología.

En la figura 11 se representa otro compartimento corporal, que es el músculo; la medición tuvo un comportamiento normal, con media de 25.44%, lo que representa un valor normal en la población femenina y bajo en la población masculina. Al realizar la comparación entre grupos, se puede observar que el grupo control cuenta con mayor proporción muscular, siendo el grupo de nefropatía diabética los que tienen menor cantidad de músculo (figura 11A).

En la figura 12, se representa la circunferencia de cintura, teniendo como media 91 cm. Este valor es normal para hombres y elevado para la población de mujeres.

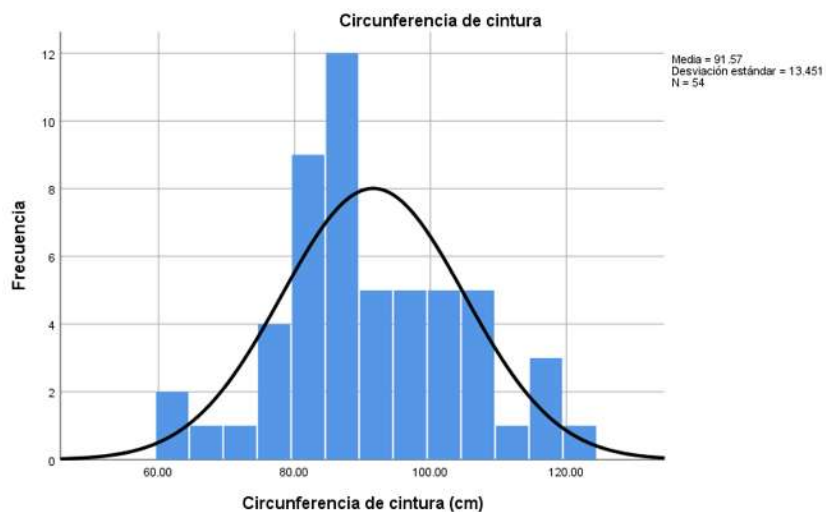


Figura 12. Distribución de la circunferencia de cintura, en centímetros, para el total de la población estudiada.

Análisis Nutricional.

Este análisis se realizó después de la obtención de datos dietéticos obtenidos del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos (CFCA), el cual es un instrumento validado. Los datos dietéticos se analizaron con el software SNUT versión 2.1, del cual se obtuvieron diferentes variables dietéticas que se discutirán en los siguientes párrafos.

El consumo total de kilocalorías, representado en la figura 13, tiene un valor promedio de 1954 para todos los grupos, el cual está dentro de las recomendaciones; sin embargo, el grupo de mayor consumo calórico fue el grupo control, el de menor consumo calórico es el grupo de nefropatía diabética, sin existir diferencia estadísticamente significativa $p= 0.49$ (figura 13A).

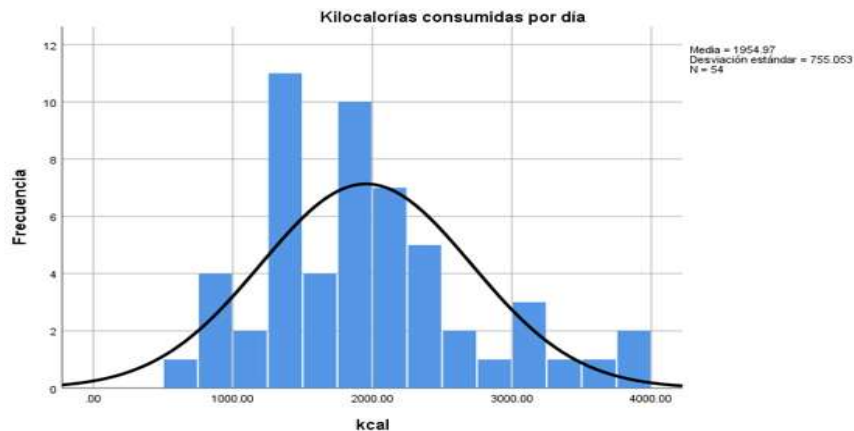


Figura 13. Distribución de las kilocalorías consumidas por día por el total de la población estudiada.

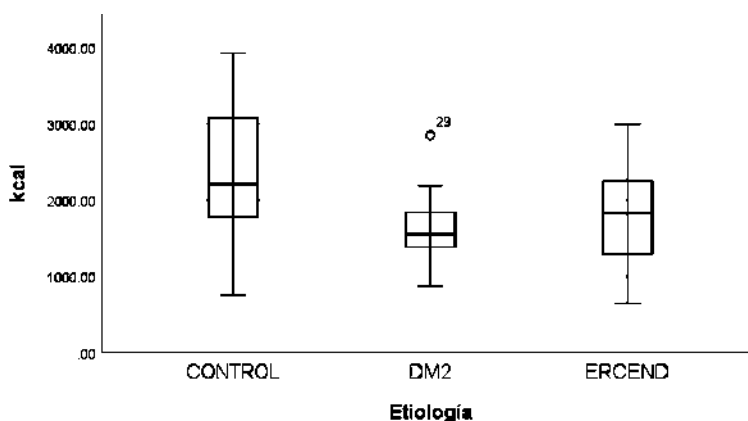


Figura 13A. Comparación del consumo total de kilocalorías consumidas por día por cada grupo estudiado.

En la tabla 6, se muestran las medias obtenidas para cada uno de los macronutrientes de la población en general; además del consumo calórico, también se muestra el porcentaje de consumo de cada uno de los macronutrientes de acuerdo al 100% de la ingesta calórica.

Los hidratos de carbono son la primera fuente de energía, la media correspondiente a este macronutriente es de 251.91 g/día; en cuanto al porcentaje, la recomendación va del 50 – 60% de la ingesta total, por lo que se encuentra dentro del parámetro normal en la población, ya que tiene 50% del total. Por otro lado, el aporte proteico medio encontrado fue de 89.20 g/día, correspondientes al 15% de la ingesta calórica total, lo cual se encuentra dentro del 15 – 20% de la recomendación. La media de grasa es de 78.52 g/día, que corresponde al 35% del total de la ingesta calórica, lo cual está por encima del límite del intervalo de la recomendación, que va del 25-30%. Sin embargo, aunado a esto, la mayor

cantidad de grasa que se consume es a partir de aceites para cocinar, como el aceite de maíz, girasol y soya (fuentes de omega-6), seguido de alimentos ricos en grasas saturadas como chorizo, chicharrón, leche entera, quesos y crema; además de un gran consumo de alimentos denominados “antojitos”, por ejemplo: tamales, tacos, corundas, golosinas (dulces), pastelillos, refrescos o frituras, que se caracterizan por tener gran cantidad de grasa saturada e hidratos de carbono simples que no son benéficos para la salud.

Tabla 6. Media de macronutrientes y calorías, así como el porcentaje derivado del 100% de la ingesta calórica para población en general.

	Media	%	% Recomendado
Kcal	1954.9678	100	NA
Proteína	89.1993 g	15	15-20 %
Hidratos de Carbono	251.9128 g	50	50-60 %
Grasa	78.5170 g	35	25-30 %

Tabla 7. Consumo de vitaminas y minerales por la población de estudio, que incluye los consumos mínimos, máximo y media.

	Mínimo	Máximo	Media	IDR
Fósforo	448.06	5652.00	1267.9298	664 mg
Potasio	1018.25	6542.00	2650.8539	3500 mg
Sodio	118.41	3842.00	1394.9937	1600 mg
Colesterol	55.20	751.00	255.1267	300 mg
Vitamina C	26.97	498.66	137.2000	75 mg
Vitamina D	30.27	1073.62	170.0970	400 UI
Vitamina E	2.18	122.43	9.0413	15 µg
Hierro	4.41	30	12.15	18 mg

Las vitaminas y minerales son de vital importancia para el buen funcionamiento del organismo. En la tabla 7, se muestran algunos minerales que se encuentran relacionados con el funcionamiento del riñón, como el fósforo; la media de la ingesta diaria de fósforo fue de 1267 mg (603 mg por arriba de la Ingesta Diaria Recomendada (IDR)), al realizar el análisis entre grupos de estudio (tabla 8) se observó que la ingesta de este mineral disminuyó considerablemente tanto en el grupo de DM2 como en el de ERCEND, pero aun así rebasando los límites permitidos, teniendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.008$); la ingesta media de potasio fue de 2650.85 mg (IDR es de 3500 mg) en población normal, siendo 2000 mg la IDR para pacientes con enfermedad renal crónica, la cual se excedió en los tres grupos de estudio, reportando una diferencia

estadísticamente significativa entre los tres grupos de estudio ($p=0.001$); 1394.9 mg de sodio (adecuado) en población en general, al analizarlo por grupos, el control rebasa la IDR, y existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio ($p=0.003$).

En cuanto a la ingesta de colesterol, en el grupo de sanos la media fue de 344.25 mg, cifra mayor a lo recomendado (IDR <300 mg), los otros dos grupos estuvieron dentro del parámetro, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.001$). Dada la importancia de los antioxidantes en la prevención o modulación de los efectos dañinos de las micotoxinas, se verificó la ingesta de dos micronutrientes con potente efecto antioxidante: la vitamina C, que tuvo una ingesta media en general de 137.2 mg (mayor a la IDR); sin embargo, al realizar el análisis por grupos se observó que el grupo control consume mucha más cantidad de ácido ascórbico y los grupos, tanto DM2 como ERCEND, tenían un consumo bajo de esta vitamina, 26.9 mg y 42.69 mg, respectivamente, (IDR de 75 mg), teniendo una diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($p=0.018$). Por otra parte, la vitamina E, que tuvo un consumo medio de 9.04 μg (IDR es de 15 μg), no mostró diferencia significativa entre grupos ($p=0.290$); entonces, la vitamina C es el único antioxidante que logró cubrir el requerimiento diario, pero únicamente en el grupo control. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en individuos sanos y en el deterioro renal y cardiovascular acelerado en ERC; la media de ingesta fue de 170.1 UI (IDR es de 400 UI), existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio ($p=0.018$); la media del consumo de hierro en la población fue de 12.5 mg, estando por debajo de la IDR que es de 18 mg; el grupo de nefropatía diabética tuvo la menor ingesta de hierro: 9.8 mg, y tras el análisis estadístico entre grupos se arroja una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$).

Tabla 8. Consumo promedio de micronutrientes con intervalo por grupo de estudio con IDR para pacientes con ERC (Enfermedad Renal Crónica)

	Sanos mg	DM2 mg	ERCEND mg	IDR	Valor p
Fósforo	1646.49 (456-5652)	1014.36 (623-1465)	999.05 (448-1590)	800 mg	.008
Potasio	3287.85 (1213-6542)	2122.60 (1018-3086)	2520.88 (1062-3583)	2000 mg	.001
Sodio	1727.47 (613-3842)	1111.55 (118-1725)	1229.23 (417-2558)	1500 mg	.003
Colesterol	344.25 (133-751)	200.37 (86-498)	220.76 (55-507)	300 mg	.001
Vitamina C	179.71 (43-498)	26.97 (8-42)	42.69 (6-70)	75 mg	.018
Vitamina D	244.70 (45-1073)	140.81 (7.5-364)	90.50 (6.5-207)	400 UI	.018
Vitamina E	13.18 (4-122)	5.98 (2-10)	6.45 (2-9)	15 µg	.290
Hierro	15.16 (6-30)	9.8 (5.38-14)	10.41 (4.41-22.6)	18 mg	.001

8.1 Tamizaje sobre inflamación y malnutrición (MIS)

Este score se aplicó en la población estudiada con enfermedad renal crónica de etiología no determinada y nefropatía diabética (figura 14), el puntaje arrojado representa el estado de malnutrición e inflamación de los pacientes; los valores indican lo siguiente: normal 0 puntos, de 1-9 pts desnutrición leve, de 9-19 pts desnutrición moderada, de 19-30 pts desnutrición grave. Los resultados obtenidos son interesantes, ya que a pesar de que el 70% de la población estudiada presenta algún grado de sobrepeso u obesidad, de acuerdo a los valores calculados del MIS se tiene una muestra en la cual el 22% de los pacientes estudiados tienen desnutrición leve, el 28% presenta desnutrición moderada y la mitad tienen un estado de nutrición adecuado, lo cual confirma una vez más que no está relacionado de ninguna manera el sobrepeso u obesidad con el adecuado estado nutricional. Entonces, se cuenta con una población que además de estar obesa, está desnutrida.

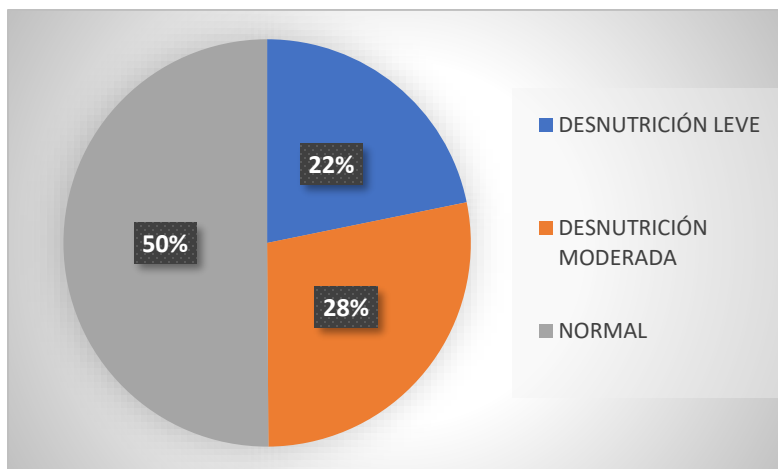


Figura 14. Estado nutricional de pacientes con ERC según puntaje arrojado por el malnutrition inflammation score (MIS).

8.2 Albúmina como indicador del estado nutricional.

La albúmina se ha usado ampliamente para la valoración nutricional en pacientes con y sin ERC, a pesar de sus conocidas limitaciones. Es un dato interesante tanto como indicador del estado nutricional y como elemento predictor de la mortalidad, ya que en el presente estudio, como se muestra en la figura 15, el 59 % de los pacientes tienen niveles adecuados de albúmina (>3.5 g/dL), el 34% del total de los pacientes tienen niveles bajos de esta proteína (3-3.5 g/dL), esto incrementa el riesgo de mortalidad y habla de una desnutrición leve, el 7% tiene un descenso mayor (2.5-2.9 g/dL), lo que representa un grado más alto en el riesgo de mortalidad y un grado de desnutrición moderado.

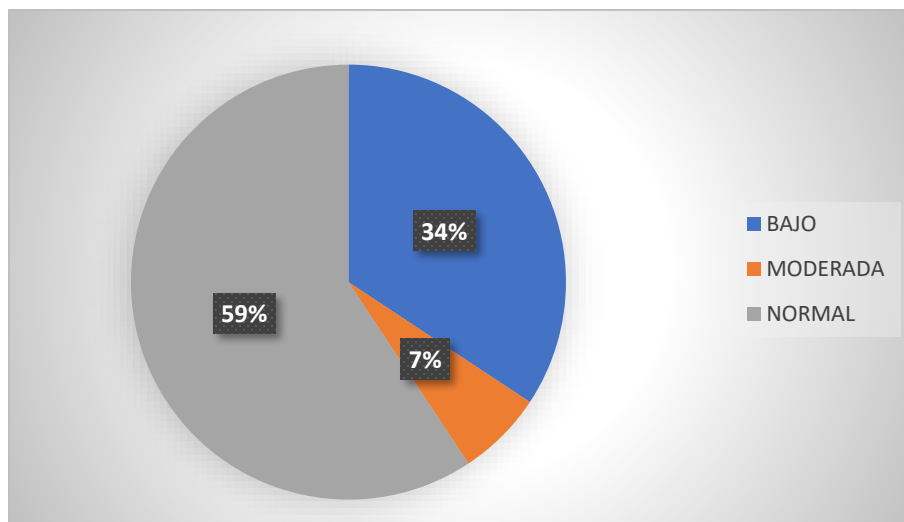


Figura 15. Estado nutricional evidenciado por las concentraciones de albúmina sérica de pacientes con ERC.

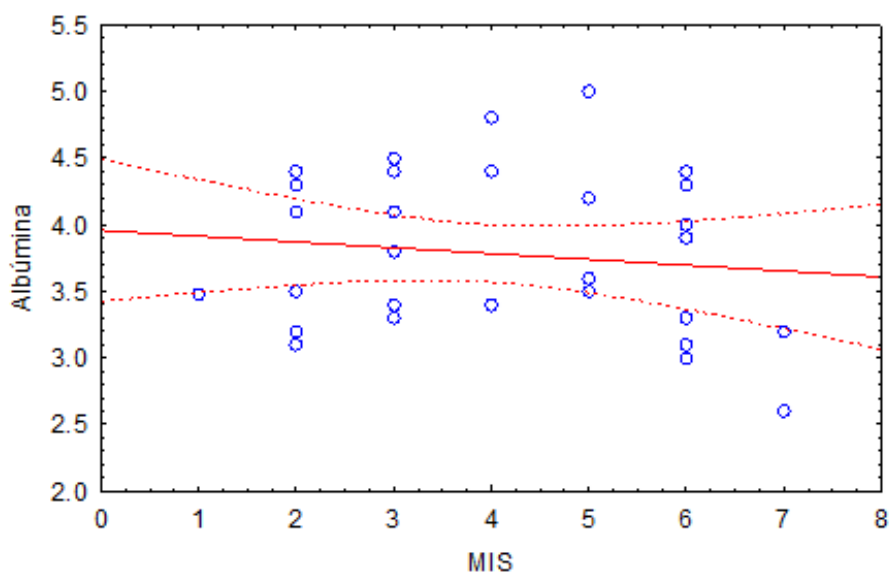


Figura 15A. Correlación entre la albúmina y el malnutrition inflammation score (MIS).

En cuanto a la relación entre las variables del tamizaje MIS y la albúmina, ésta es débil con una $r = -.13$. Cuando no existe asociación, el aumento o disminución de una variable no nos dice nada sobre el comportamiento de la otra variable (Figura 15A).

La proteína C reactiva (PCR) es producida por el hígado. El nivel de PCR se eleva cuando hay inflamación en todo el cuerpo. Ésta es una de un grupo de proteínas llamadas "reaccionantes de fase aguda", que aumentan en respuesta a la inflamación. Valores

elevados obligan a descartar procesos inflamatorios-infecciosos por el riesgo de desnutrición y el riesgo cardiovascular que implica a medio-largo plazo el desarrollo del síndrome de malnutrición inflamación aterosclerosis (MIA). Si hay aumento de PCR, la albúmina pierde la especificidad como parámetro nutricional (54), por lo que no es un examen específico. Eso significa que puede revelar si existe una inflamación en alguna parte del cuerpo, pero no puede señalar la localización exacta.

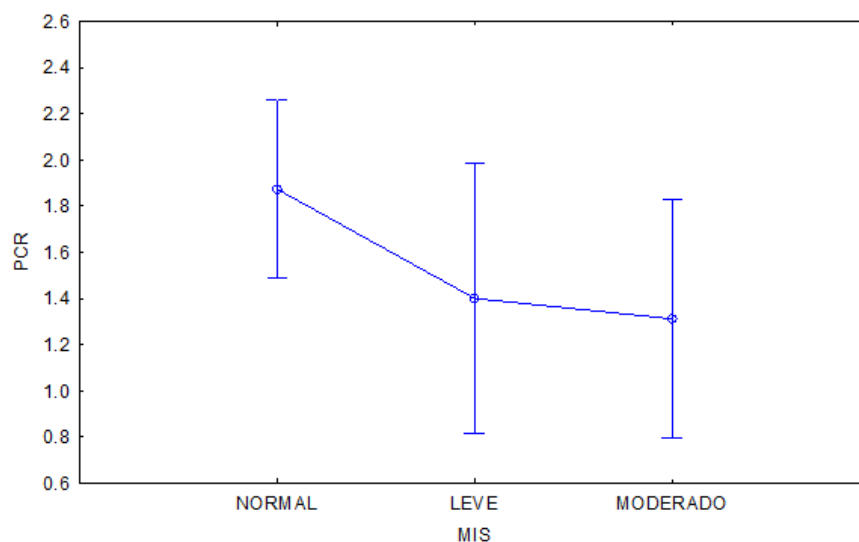


Figura 16. ANOVA entre la Proteína C Reactiva (PCR) y tamizaje malnutrition inflammation Score (MIS) se muestra que la PCR no se ve influenciada por el MIS.

Con una $p=0.16$ en el ANOVA de la proteína C reactiva (PCR) y el “malnutrition inflammation score” (MIS), se asume que no existen diferencias estadísticamente significativas (figura 16). La PCR no se ve influenciada por el MIS. Asimismo, con una $p=0.57$ en el ANOVA del PCR y la etiología se asume que no existen diferencias estadísticamente significativas. La PCR no se ve influenciada por la etiología de la enfermedad. Sin embargo, al analizar la PCR de manera individual y clasificar los resultados indicativos del nivel de inflamación: normal <0.3 mg/dL, inflamación leve $0.3-1$ mg/dL, moderada $1-3$ mg/dL y grave >4 mg/dL, se puede observar en la figura 17 que solo el 3% de los pacientes estudiados no tienen inflamación y el 97% de la población tiene algún grado de inflamación, siendo inflamación moderada la de mayor prevalencia, representado con el 81% del total de los pacientes.

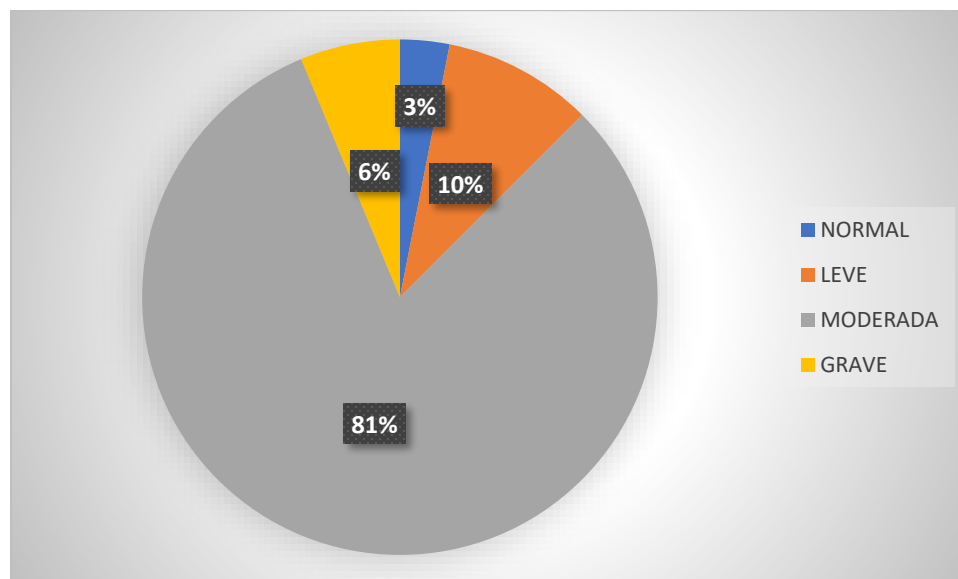


Figura 17. Grado de inflamación en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC), según niveles de Proteína C Reactiva (PCR) en suero.

8.3 Análisis comparativo entre hemoglobina en suero e ingesta de hierro en la dieta.

Se analizaron los niveles de hemoglobina en sangre de los pacientes, los cuales fueron obtenidos de los expedientes clínicos, y la ingesta de hierro en la dieta, dada mediante el CFCA, todo esto en pacientes con ERC. La media de hemoglobina fue de 12.5 g/dL en DM2 y 13.7 g/dL en ERCEND, siendo los niveles normales de 13-16 g/dL, Observando que existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.009$). La cantidad de hierro recomendada en la dieta es de 18 mg. En cuanto al consumo de hierro en la dieta de nuestra población, se observó que no existía diferencia estadísticamente significativa entre grupos: $p=0.663$ (Tabla 10). Se observa según los niveles de hemoglobina sérica, que existe mayor prevalencia de anemia en los pacientes con nefropatía diabética en comparación con los pacientes con ERCEND.

Tabla 10. Tabla de resultados media, mínima y máxima, hemoglobina en suero y consumo de hierro en la dieta.

	DM2	ERCEND	p
Hemoglobina (g/dL)	12.5 (10.5 – 15.1)	13.7 (11.2 - 16)	.009

Consumo de hierro (mg)	9.8 (5.38 - 14)	10.4 (4.4 - 22.6)	.663
------------------------	--------------------	----------------------	------

9.3 Índice Inflamatorio Dietético

En cuanto al IID que se utiliza para evaluar el potencial inflamatorio de la dieta y proporciona información cuantitativa sobre este potencial de inflamación, arrojó que los pacientes estudiados tienen una dieta antiinflamatoria con una media de -2.60; se realizó un ANOVA del IID y la etiología, para saber si existía alguna diferencia entre los grupos estudiados, dando una $p=0.71$, por lo que se asume que no existen diferencias estadísticamente significativas. El IID no se ve influenciado por la etiología de la enfermedad (figura 18).

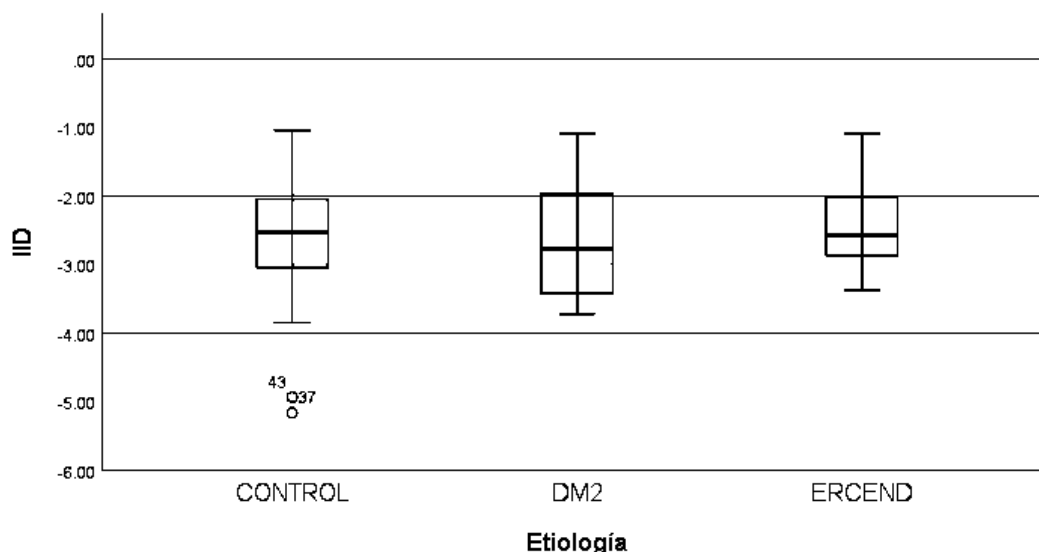


Figura 18. Índice inflamatorio dietético (IID) por grupos de estudio, mostrando que los pacientes estudiados tienen una dieta antiinflamatoria y no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre grupos, mostrando error estándar en el grupo control. DM2 (Diabetes Mellitus), ERCEND (Enfermedad Renal Crónica de Etiología No Determinada).

8.4 Determinación de OTA en suero

La determinación de ocratoxina A en la población estudiada mediante ELISA descrita anteriormente mostró que más de la mitad, el 52% del total de los pacientes, dieron positivo a la presencia de OTA en suero (figura 19), teniendo una media de 76.3 ng/mL, siendo el mínimo de 4.2 ng/mL y el máximo de 124.6 ng/mL. En la figura 20 se observa la

concentración de OTA en suero dividida por grupos de estudio, siendo el grupo control el que tiene mayor cantidad de OTA en suero, seguido del grupo de ERCEND; se realizó un ANOVA que dio un valor de $p=0.006$, por lo que se asume que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (figura 20).

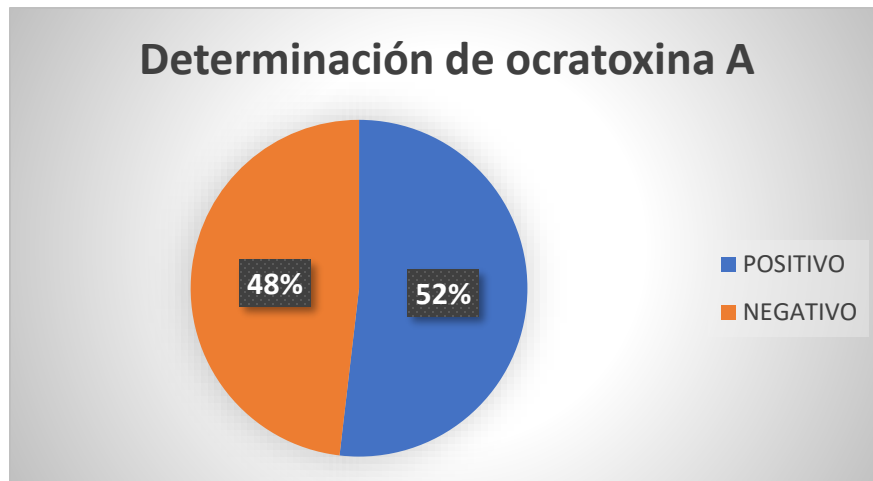


Figura 19. Gráfica de la distribución de pacientes con presencia de ocratoxina A en suero.

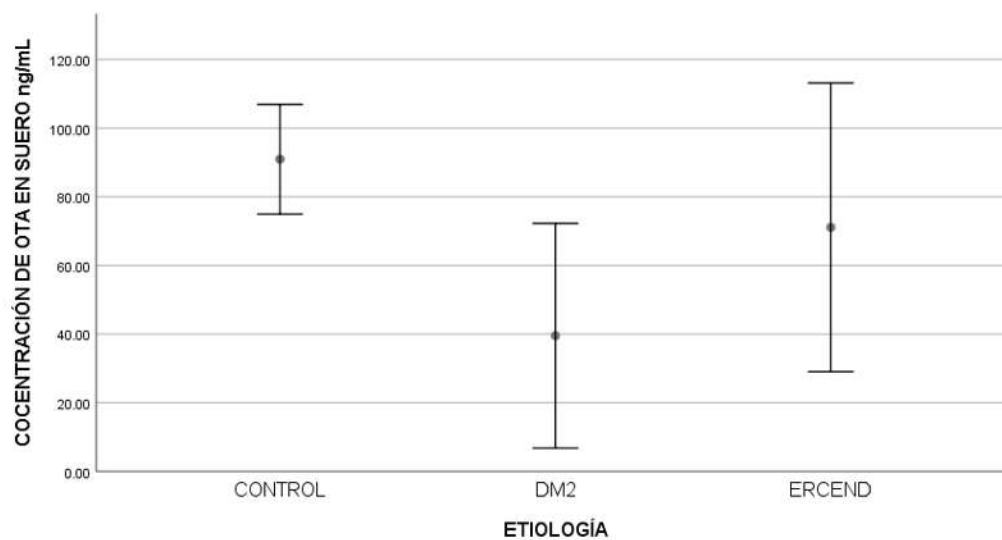


Figura 20. Concentración de OTA en suero de los pacientes estudiados por grupo de estudio mostrando que el grupo control tiene mayores concentraciones de OTA en suero. DM2 (Diabetes Mellitus), ERCEND (Enfermedad Renal Crónica de Etiología No Determinada).

8.5 Determinación de la relación entre presencia de OTA en suero e Ingesta Diaria Continua (IDC) alimenticia por ecuación de Klaassen.

Para estimar la ingesta de OTA a partir de concentraciones de OTA en suero sanguíneo se utilizó la fórmula de Klassen, esta ecuación permite estimar el consumo de OTA en alimentos, usando parámetros farmacocinéticos, en relación con las siguientes variables:

Consumo de OTA por alimentos (k_0 ng/kg pc/día)

1. Cantidad de OTA en suero (C_p , ng /mL) = **76.3**
2. Aclaramiento renal* (Cl_{renal} , mL/kg/día) = **0.68**
3. Biodisponibilidad (A, fracción de la toxina absorbida en el intestino) = **50%**

Sustituyendo: $k_0 = 0.68 \times \frac{76.3}{0.5}$

Consumo de OTA por día en la población estudiada = **103.7 ng/ kg pc/ día**

*Aclaramiento renal

Se estimó el aclaramiento renal de la OTA para sujetos sanos en 0.99 y para pacientes con ERC se calculó de manera individual en cada paciente debido a la falla renal presente, tomando en cuenta las variables: edad, creatinina y peso corporal.

8.5.1 Determinación de Ingesta Diaria Continua (IDC) de OTA a partir de la concentración de OTA en maíz en Morelia, Michoacán

La fórmula de IDC permite estimar el consumo de OTA a partir de su concentración en un alimento específico, en este caso el maíz.

$$IDC = \sum \frac{Ci(Li)}{1000} / P_c = \mu g / kg / día$$

Donde:

IDC: Ingesta Diaria Continua

Ci: Cantidad consumida del alimento i (g/persona/día), CFCA (tortillas) **180** (g/persona/día) para 7 piezas

Li: Concentración del contaminante en el alimento, **3.415** (g/kg) (61)

PC: Peso corporal promedio (kg), **72.35** CAM

IDC por consumo de maíz en la población estudiada = **8.5 ng/kg/día**

En la figura 21 se observa la distribución de la IDC según el sexo de los pacientes estudiados, teniendo una media de 49.8 ng/kg/día en el sexo femenino y mayor en hombres; 59.1 ng/kg/día, sin que se observe una diferencia estadísticamente significativa $p=0.683$.

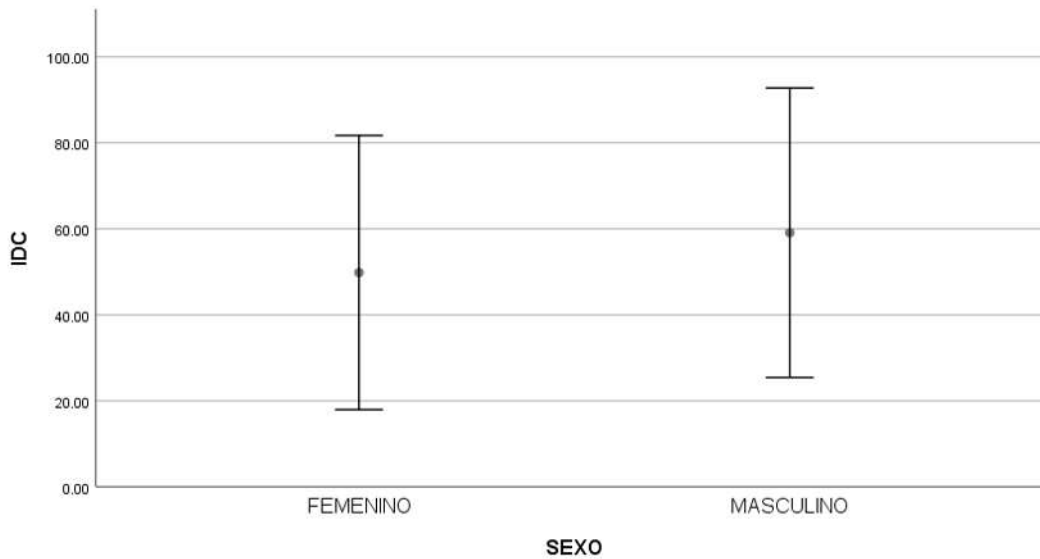


Figura 21. Ingesta diaria continua (IDC) de OTA mediante ecuación de Klassen, según el sexo de los pacientes.

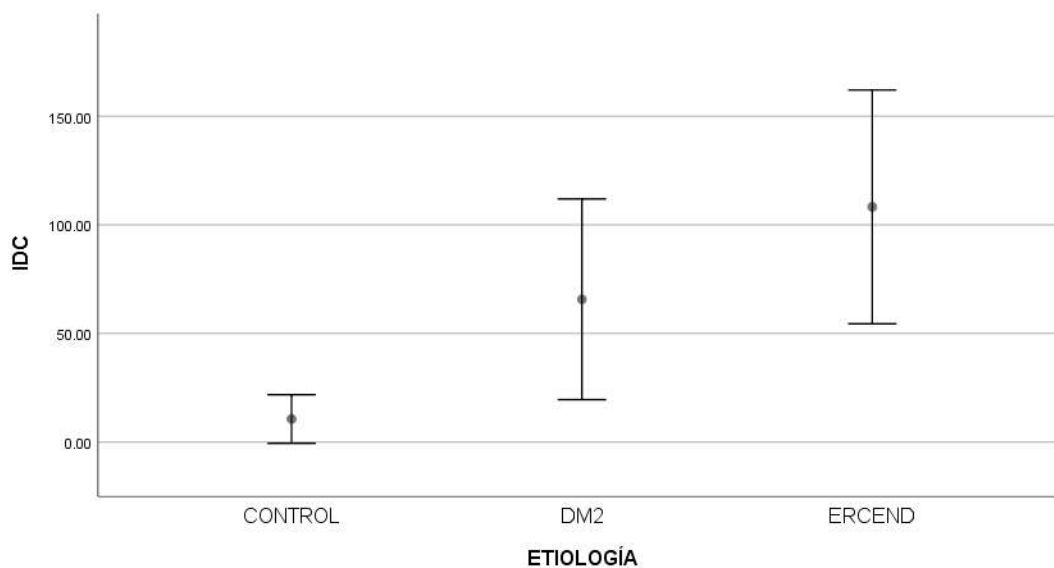


Figura 22. Ingesta diaria continua (IDC) estimada por la ecuación de Klassen por grupo de estudio. DM2 (Diabetes Mellitus), ERCEND (Enfermedad Renal Crónica de Etiología No Determinada).

Se analizó la IDC por grupos de estudio, siendo el grupo control el que presenta el consumo más bajo, con una media de 10.6 ng/kg/d, seguido del grupo de DM2 (65.7 ng/kg/d) y por último el grupo de ERCEND, el cual presenta la IDC superior al resto (108.2 ng/kg/d). Tras la realización de un ANOVA se obtuvo una $p=0.001$, existiendo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (Figura 22).

8.5.2 Ingesta Diaria Tolerable (IDT)

Se realizaron las comparaciones de las IDC obtenidas por ambas fórmulas (Klassen y concentraciones conocidas de OTA en alimentos) con la Ingesta Diaria Tolerable (IDT) que dicta la Reglamentación Internacional. Los Organismos internacionales fijan un IDT de: 3 ng OTA/kg pc/día (European Food Safety Authority 2020), 17 ng OTA/kg pc/día (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food and Additives 2007) y 5 ng/pc/día por SCF.

Tabla 9. Comparativa entre IDC de ambas fórmulas y la IDT de diferentes organismos.

	IDC	IDTFAO/OMS 17 ng/pc/día	IDT EFSA 3 ng/pc/día	SCF de la CE 5 ng/pc/día
Klassen	103.7 ng/kg/día	Sí rebasa	Sí rebasa	Sí rebasa
OTA en alimentos	8.5 ng/kg/día	No rebasa	Sí rebasa	Sí rebasa

8.6 Correlación de OTA en suero con datos bioquímicos y antropométricos obtenidos mediante CAM y datos de ingesta alimentaria CFCA.

Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple para determinar si existía relación entre nuestra variable dependiente, OTA, y las variables independientes obtenidas del CAM (edad, peso, talla, IMC, % de grasa y % de músculo), suero (TFG, creatinina, albúmina, urea, colesterol, PCR), antropométricos: peso, talla, IMC, porcentaje de grasa y músculo y de los obtenidos mediante el CFCA: fósforo, potasio, sodio, selenio, colesterol y hierro, que son los relacionados al funcionamiento renal. En la tabla 11 se muestra que existe correlación débil entre la variable dependiente y las variables independientes, ya que la r se presenta en todos los casos con un valor bajo, por lo que se concluye que la variable dependiente no se ve influenciada por ninguna de las variables independientes, a excepción de sodio, que tiene la R^2 mayor (0.255), seguido de un dato interesante, que es el colesterol, ya que tanto el colesterol sérico como el colesterol ingerido en la dieta reportan una

correlación muy similar con la OTA: 0.216 y 0.213, respectivamente. En la figura 24 se observa de manera gráfica que no existe una relación fuerte entre los niveles de OTA en la sangre y el consumo de sodio en la dieta, con una R^2 de 0.255; a pesar de eso, se observa que la relación entre las variables se comporta de manera lineal.

Tabla 11. Correlación entre la OTA y diferentes parámetros obtenidos de los pacientes.

OTA							
Suero	R ²	Antropométrico	R ²	CFCA	R ²		R ²
TFG	0.082	Peso	0.033	Fósforo	0.068	Edad	0.202
Urea	0.015	IMC	0.012	Potasio	0.018		
Creatinina	0.01	Grasa	0.069	Hierro	0.063		
Albúmina	0.063	Músculo	0.103	Colesterol	0.213		
Colesterol	0.216			Selenio	0.006		
PCR	0.131			Sodio	0.255		

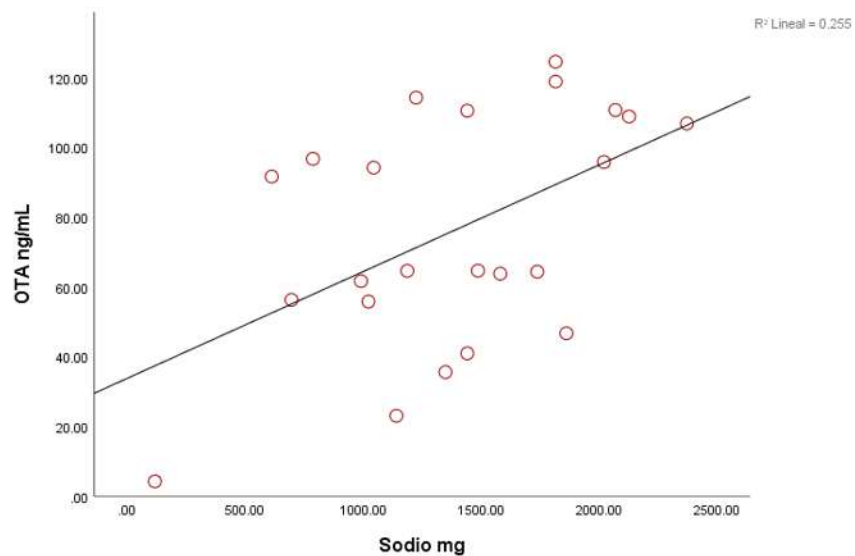


Figura 24. Gráfica de correlación entre la OTA en suero y el consumo de sodio en la dieta de todos los pacientes estudiados.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La OTA es uno de los contaminantes de mayor prevalencia en los alimentos. Su presencia en el cuerpo humano es debida, principalmente, a la ingestión de pequeñas cantidades que se encuentran en una gran variedad de productos alimenticios (28). De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio y en contraste con el reporte de Méndez-Durán (22), el sexo femenino fue el más frecuente en este estudio, esto pudo deberse a que fue un estudio completamente voluntario y los hombres se negaban con mayor frecuencia a participar. Actualmente en la población de la región oriente de Michoacán, sobre todo en Ciudad Hidalgo, existe una alta incidencia y prevalencia de pacientes con ERCEND, esto es un problema grave de salud, ya que se presenta en individuos jóvenes sin comorbilidades (55), lo que se corrobora con este estudio ya que, de los pacientes estudiados, la mayoría de los pacientes que tienen ERCEND provienen de dicha zona.

Las cifras obtenidas del IMC en este estudio coinciden con las reportadas por ENSANUT (43), donde alrededor de 70 % de la población tiene sobrepeso o algún grado de obesidad. Una dieta orientada y educación nutricional son recomendadas en la prevención y manejo de la ERC; la importancia de una nutrición adecuada es vital, ya que va en incremento la prevalencia de obesidad, lo que repercute en el desarrollo de hipertensión, diabetes y ERC. La obesidad conduce a una mayor producción de leptina, que aumenta el estrés oxidativo, estimula el sistema nervioso simpático y aumenta la glomeruloesclerosis, la fibrosis renal y la proteinuria (53, 71). A pesar de que la OMS recomienda una ingesta de grasa menor al 30% del requerimiento calórico total, se observó que la población estudiada supera por 5% este límite, cifra que coincide con la reportada en 2018 (62) para un grupo de mujeres embarazadas; lo que desencadena el incremento de la inflamación y el aumento de obesidad (71). Por otro lado, el consumo de hidratos de carbono es de alrededor de 50 %, cifra similar con el estudio que se realizó en mujeres embarazadas (62) y que está dentro de las recomendaciones de la OMS.

Se analizaron algunos minerales relacionados con el funcionamiento renal; el fósforo (P) se ha postulado como un elemento emergente y su estrecha asociación con la mortalidad lo ha situado como un factor muy importante en las Guías de Práctica Clínica (56, 57); además de su estrecha relación con el desorden mineral óseo, se presentan complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC, inclusive el término osteodistrofia renal se ha

reemplazado por ERC-desorden mineral óseo, que incluye calcificación vascular y el incremento en la función paratiroidea (57). El consumo de este mineral en el presente estudio rebasó la recomendación en los tres grupos de estudio, pero en el grupo de sanos, la IDR fue superada por más del doble de la cantidad permitida, lo que posiblemente se deba al alto consumo de productos industrializados. Lo anterior nos pone a reflexionar sobre la importancia de una alimentación adecuada, no sólo para frenar el deterioro o la progresión del daño renal, sino que también para prevenir posibles eventos dañinos que pudieran producirse a lo largo del tiempo, sobre todo en la población sana, donde se vio un consumo excesivo de este mineral. La manera de prevenir es simplemente mediante la alimentación adecuada, evitando principalmente productos industrializados (bebidas azucaradas, botanas procesadas, panecillos). Existen tres estrategias principales para manejar la carga de fósforo en pacientes con ERC, la restricción dietética de fósforo, administración de quelantes de fósforo y, en estadios tardíos, una diálisis adecuada (57); pero lo más recomendado sería aplicar la primera estrategia a tiempo. La hiperkalemia (HK) es un hallazgo frecuente en la ERC, sobre todo en sus estadios más avanzados. El mecanismo patogénico más común de esta alteración es la ingesta-absorción de potasio que sobrepasa la capacidad excretora renal (58). El consumo dietético de potasio de los participantes en este estudio estuvo muy por encima de la IDR, esto pudiera desencadenar problemas serios de salud en esta población, ya que el consumo elevado de este mineral se asocia a presión arterial alta y cálculos renales. Por otro lado, el consumo de sodio fue adecuado en los grupos de DM2 y ERCEND; sin embargo, en el grupo de sanos se rebasó la recomendación, a pesar de ser sujetos aparentemente sanos. La American Heart Association (AHA) recomienda no exceder los 1500 mg, ya que el consumo elevado de sodio de forma crónica puede ocasionar: enfermedad renal, osteoporosis, insuficiencia cardíaca, cálculos renales, hipertensión arterial, además de mayor retención de agua. El consumo de colesterol en la dieta de los pacientes pertenecientes a los grupos de DM2 y ERCEND fue adecuado, pero en el grupo de sanos se excedió la ingesta recomendada por día, el consumo elevado de colesterol de baja densidad puede aumentar la probabilidad de padecer enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, entre otros problemas; se puede observar que es imprescindible el manejo adecuado de una dieta saludable, esto evitará el desarrollo de alguna patología a largo plazo (53, 54).

La OTA produce daños en el DNA, es carcinogénica, tiene efectos nefrotóxicos, y a su vez produce estrés oxidativo (10, 17, 19). Los antioxidantes juegan un papel muy importante en la citoprotección ante agentes exógenos, como la exposición a OTA. Existen fuentes de antioxidantes exógenos provenientes de la dieta, en donde se incluyen compuestos fenólicos como los flavonoides, carotenoides y vitaminas como la C, D y E. Estudios reportan que la vitamina E es un potente antioxidante, ya que funciona como un eliminador de radicales peroxilo, que termina las reacciones en cadena. Tiene su efecto sobre la producción de especies reactivas de oxígeno y tiene capacidad para inducir la actividad del citocromo P450 (64, 65).

En el 2018 se realizó la medición del consumo de vitamina C y vitamina E en la dieta, los cuales cumplen una función antioxidante importante ante los daños ocasionados por la presencia de OTA (62) y cuyos resultados coinciden con nuestro estudio; ya que la ingesta de vitamina E y vitamina C es insuficiente en la población de pacientes con ERC. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en individuos normales y de deterioro renal y cardiovascular acelerado en la enfermedad renal crónica (ERC). El riñón es esencial para las acciones de la vitamina D, porque es el sitio principal de conversión del calcitriol, esencial para la formación de los huesos (59). En la población estudiada, el consumo de vitamina D estuvo por debajo de la recomendación en los tres grupos de estudio, lo cual es un verdadero foco de alarma por todo lo comentado con anterioridad.

La desnutrición energético proteica y la inflamación son situaciones cotidianas en los pacientes con ERC, sobre todo en etapas avanzadas, esto debido a la anorexia, el aumento del catabolismo proteico y la inflamación, por ello se ha propuesto la utilización del término «desgaste proteico energético» (DPE) (60). Las cifras de pacientes con DPE oscilan entre el 18 y 78 % (66), lo cual es un intervalo bastante amplio, por lo que se requiere de herramientas que contemplen varios parámetros para el diagnóstico nutricional. El MIS es un score que presenta asociación significativa con tasas de hospitalización, mortalidad, estado nutricional, inflamación y anemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (49). Por ello se aplicó este tamizaje, el cual mostró datos interesantes, ya que a pesar de que la población estudiada presenta algún grado de sobrepeso u obesidad, el puntaje MIS muestra que no está relacionado el sobrepeso u obesidad con el adecuado estado nutricional. Entonces, se cuenta con una población además de obesa, desnutrida: el

50 % de los pacientes con ERC estudiados presentan DPE, así como un mayor riesgo de mortalidad (49). Estos datos concuerdan con el estudio realizado a 130 pacientes con ERC, donde el 45 % presentó DEP (67). Como he mencionado, se requiere de la medición de varios parámetros para un buen diagnóstico nutricional. Una revisión sistemática y un meta análisis reciente (52) han demostrado que la albúmina es un predictor independiente de mortalidad de todas las causas y también de mortalidad cardiovascular, como la PCR, en pacientes que inician hemodiálisis (HD) o en aquellos que están en mantenimiento. Fernández (53) demostró que, con una adecuada intervención nutricional, se consigue incremento en los niveles de albúmina, lo que disminuye del riesgo de mortalidad. Este indicador debe utilizarse en conjunto con otros valores, para el diagnóstico del estado nutricional: el 49% de los pacientes con ERC presentan algún grado de desnutrición de acuerdo a este indicador, cifra similar a la obtenida por el tamizaje MIS (50 %). Esto nos lleva a recapacitar y hacer hincapié en el hecho de que los pacientes tengan sobrepeso u obesidad no garantiza de ninguna manera que tengan un buen estado nutricional; además del valor predictivo del estado de nutrición por ambos parámetros, los cuales se toman en consideración en el MIS.

La proteína C reactiva (PCR) es el marcador inflamatorio más frecuentemente utilizado en la clínica, probablemente porque también se ha demostrado que es parte activa en el mecanismo patogénico de la aterosclerosis (45). En este estudio, se observa que los pacientes tienen un estado de inflamación constante en casi el 100 % de la población, lo que se relaciona con el incremento en la producción de adipocitocinas que aumentan la inflamación y el estrés oxidativo, desencadenando daño celular, repercutiendo en el buen funcionamiento de los riñones (48, 71); en los pacientes con ERC los valores de PCR están elevados, y estos incrementan más con la dieta pro inflamatoria.

El IID muestra que los pacientes tienen una dieta antiinflamatoria, resultado que se contrapone con la prueba de PCR, en donde el 97 % de la población tiene algún grado de inflamación. El resultado del IID puede deberse a que la determinación de la PCR se hizo con una media de tiempo de 24 días antes de la aplicación del CFCA. En la fecha de la aplicación del cuestionario la mayoría de los pacientes consultados ya tenían un tratamiento nutricional establecido acorde a su patología, donde se restringe principalmente a los azúcares, lácteos, carnes rojas y productos industrializados; por lo anterior es crucial

conocer el potencial inflamatorio de la dieta, tanto en pacientes con ERC como en sujetos sanos, para modular el abordaje nutricional específico y adecuado, ya que se presentaron cifras altas en cuanto al consumo de potasio, fósforo y sodio, minerales relacionados con el desarrollo de daño renal (48, 50, 51, 53).

En cuanto a la determinación de OTA en suero, más de la mitad de los pacientes estudiados resultaron positivos a esta micotoxina, la presencia de OTA en sangre es un posible indicador de patología, dada su relación con enfermedades del sistema renal y urinario, como la Nefropatía Endémica de los Balcanes (NEB), reportada en múltiples estudios donde las concentraciones de OTA, tanto en sangre como en orina, indican una correlación entre NEB y tumores de vías urinarias (15, 68). Las concentraciones encontradas en los pacientes del presente estudio tuvieron una media de 76.3 ng/mL, son mucho más elevadas comparadas con otros estudios realizados en el laboratorio de Desarrollo Analítico (6.2 ng/mL) en el año 2018, pero cifra inferior a lo encontrado en pacientes con NEB (1800 ng/mL) y por Quintana en 2007, con niveles de hasta 4000 ng/mL de OTA en plasma (3, 15, 62 y 68). Esto llama la atención debido a que la OTA tiene múltiples efectos tóxicos; una de las propiedades toxicocinéticas más significativas de la OTA es su alta afinidad por proteínas plasmáticas. Esta unión será determinante de la persistencia de la toxina en la sangre y por lo tanto de su toxicidad (4,10). Tras el análisis por grupos de estudio no quedó comprobada la hipótesis planteada en este trabajo, ya que los pacientes con ERCEND tienen mayor concentración de OTA en suero que los pacientes pertenecientes al grupo de pacientes con nefropatía diabética, existiendo una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p=0.006$ entre los dos grupos con ERC. Por otro lado, al ser el grupo control el que tiene mayor concentración de OTA en suero, se corrobora que la falla renal no tiene relación o interviene en los niveles de esta micotoxina en el organismo de los pacientes, por lo que no se toma como un sesgo de error en este trabajo.

Se calculó la IDC mediante dos fórmulas; la primera permite estimar la ingesta de OTA a partir de concentraciones de OTA en suero sanguíneo tomando en cuenta parámetros farmacocinéticos. Debido a que la OTA está presente principalmente en cereales, la segunda IDC se realizó a partir de las concentraciones conocidas de OTA en un alimento específico, en este caso la tortilla, ya que es la principal fuente de alimentación de la población mexicana. Se obtuvo mediante la ecuación de Klassen una IDC de 103.7 ng/día,

que es superior a lo encontrado por Tena en 2018 (13.19 ng/día) (62). Lo anterior significa que probablemente el consumo de esta micotoxina vaya en aumento con el paso del tiempo. Por otro lado, la IDC tomando en cuenta la ingesta de tortillas en los pacientes estudiados fue de 8.5 ng/kg/día, por debajo de lo encontrado en 2018 (11 ng/kg/día) (62). Esto podría deberse a que hubo múltiples variaciones entre los dos trabajos: el aclaramiento renal tomando en cuenta la función de los riñones de manera individual, el consumo de cereales fue menor en nuestro grupo de estudio y el peso de los pacientes fue mayor en este trabajo. Al comparar la IDC entre grupos se observa que el grupo de pacientes con ERCEND sigue estando por encima del grupo de DM2, existiendo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$), y siendo el grupo control quien tiene menor IDC de dicha micotoxina.

Nos encontramos ante una población con anemia, debido a que los niveles de hemoglobina en la población estudiada están por debajo del valor normal, ya que la media fue de 12.5 g/dL (13.6 – 16.6 g/dL), esto es esperado debido a que estamos frente a una población con falla renal. Sin embargo, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.009$), donde se observó que el grupo de pacientes con ERCEND no tenían anemia, mientras que el grupo de DM2 si presenta anemia. La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena (63), lo que se relaciona con el consumo de hierro en la dieta, encontrando mediante el CFCA que la media de ingesta (12.5 mg) se encuentra por debajo de la IDR (18 mg) y que en el grupo de DM2 la media (9.8 mg) de consumo es menor a la del grupo de ERCEND (10.4 mg). Además del desarrollo de anemia secundario a la patología de base, los pacientes consumen menos hierro en la dieta de lo recomendado, lo cual agrava esta situación, ya que la presencia de anemia en esta población disminuye la calidad de vida de los pacientes, además de que incrementa el riesgo de morbimortalidad (63). Aunado a esto, la ocratoxina A se relaciona con el desarrollo de anemia. En un estudio que se realizó en pollos alimentados con dosis de 8 $\mu\text{g/g}$ de OTA en el alimento, donde se vio que disminuyó significativamente ($p<0.05$) la cantidad de hemoglobina en la sangre y de hierro sérico, así como la transferrina, sin afectar la cantidad de eritrocitos circulantes (70), lo que concuerda con nuestro estudio, ya que se tiene una población con niveles altos de OTA en suero, la IDC de OTA es elevada y la población estudiada presenta anemia.

Con estos resultados es evidente que estamos frente a un problema de salud pública, ya que al menos esta población tiene obesidad, desnutrición y anemia. Resulta indispensable que se tomen medidas urgentes, ya que esto predispone al incremento del riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, disminuir la calidad de vida del paciente y a un aumento de la morbimortalidad. Cabe recalcar que la población de sujetos sanos rebasa por mucho los límites establecidos de consumo de minerales relacionados con el daño renal y otras patologías, como: fósforo, potasio y sodio, además de tener mayor concentración sérica de OTA, por ello se debe concientizar sobre la orientación nutricional como método preventivo. En los pacientes que tienen algún grado de daño renal el manejo nutricional adecuado frenará la evolución del mismo, mejorando la calidad de vida de los pacientes y conservando su función renal con el menor deterioro posible.

Tomando en consideración los altos niveles de OTA en plasma secundario al consumo elevado de alimentos con cantidades elevadas de OTA, se recomienda tomar medidas preventivas en general a toda la población, al no ser posible erradicar la OTA de los alimentos se hace hincapié en el buen manejo de los mismos, desde el cultivo hasta el proceso de recolección, transporte, almacenamiento y consumo de los alimentos. Las recomendaciones para la reducción de las micotoxinas en los cereales se dividen en dos partes: las prácticas recomendadas sobre la base de las buenas prácticas agrícolas (BPA) y las buenas prácticas de fabricación (BPF); un sistema de gestión complementario que ha de considerarse en el futuro es el Sistema de Análisis de Peligros y de Puntos Críticos de Control (HACCP) (30). Se debe considerar desde la plantación, la rotación de cultivos con especies que no sean huéspedes de *fusarium*. Realizar trabajos de manejo de la tierra como arado, rastreo y surcado es indispensable. Evitar en todo momento etapas de sequía y hacinamiento de las plantas. Mantener vigilancia antes de la recolección para asegurar que el grano tenga bajo contenido de humedad y que esté en plena madurez conservando temperaturas bajas. Asegurarse de que los equipos y maquinaria que se vaya a utilizar durante la cosecha estén en buenas condiciones. Los cereales recolectados deberán separarse de los que estén en mal estado, evitar en todo momento condiciones de humedad. Se deben almacenar aislados de cualquier fuente de contaminación, y monitorizar que la temperatura no aumente de los 2 - 3°C (30). En el transporte se debe vigilar que los contenedores estén libres en todo momento de cualquier proliferación de hongos. Y para el

proceso de elaboración de alimentos se recomienda tomar en cuenta las directrices del HACCP, para mantener en todo momento los alimentos en condiciones de total inocuidad, evitando así la producción de hongos generadores de OTA, para ello deben surgir organismos en nuestro país que regulen que todas las medidas se apliquen. Desde casa podemos considerar que es importante evitar consumir cualquier tipo de alimento con algún tipo de moho visible (por mínimo que éste parezca), no se debe cortar la parte contaminada y consumir el resto, se recomienda desechar la pieza entera, mantener los alimentos de casa en refrigeración y vigilando constantemente fechas de caducidad, constatar que los alimentos se encuentren en buen estado a la vista.

También se recomienda el incremento en el consumo de frutas y verduras en la población en general, para cubrir la ingesta de antioxidantes, y de no cubrirlo recurrir a la suplementación vitamínica para mantener al organismo en óptimo estado.

10. CONCLUSIONES

En conclusión, se corrobora que la OTA está presente en el cuerpo humano, la hipótesis planteada no es aceptada, sin embargo, se comprobó que los pacientes con enfermedad renal crónica de etiología no determinada presentan mayor concentración de OTA en suero que los pacientes con nefropatía diabética pero menor que los sujetos sanos.

La IDC de población estudiada rebasa por mucho los límites tolerables de OTA establecidos por las autoridades internacionales (OMS, EFSA, CE); aunado a esto, los pacientes estudiados se encuentran en desventaja contra los daños ocasionados por esta micotoxina en el organismo, debido a que la ingesta de antioxidantes a través de la dieta es inferior por mucho a la IDR.

Es indispensable el desarrollo de orientación nutricional en la población en general y la concientización del buen manejo de los alimentos para evitar el desarrollo de hongos generadores de micotoxinas. A su vez es crucial el desarrollo de una reglamentación en México, donde se fijen límites permitidos de OTA en alimentos, tomando en cuenta las condiciones sociodemográficas del país.

11.PERSPECTIVAS

Como perspectivas, se requiere que se realicen más estudios de este tipo en otras instituciones, donde de ser posible pueda hacerse de manera longitudinal para evaluar si es posible que los niveles de OTA en suero puedan disminuir con el manejo adecuado de los alimentos.

También se apuesta al uso adecuado de las herramientas, como el IID, para conocer el impacto de los diferentes nutrientes en el estado funcional del organismo y conocer cómo pueden interferir en la salud de la población.

Sería un gran logro que todas estas investigaciones en México ayuden a que en el futuro se lleve a cabo una iniciativa para reglamentar la IDT de OTA en humanos y que se fije un límite máximo permitido en los alimentos.

12. REFERENCIAS

1. Castellari CC, Cendoya MG, Valle FJ, Barrera V, Pacin AM. 2015. Factores extrínsecos e intrínsecos asociados a poblaciones fúngicas micotoxigénicas de granos de maíz (*Zea mays L.*) almacenados en silos bolsa en Argentina. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 47(4):350–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram>.
2. Monaci L, Palmisano F. 2004. Determination of ochratoxin a in foods: State-of-the-art and analytical challenges. *Anal Bioanal Chem*. 378(1):96–103.
3. Molina M. 2009. A probable case of Balkan endemic nephropathy. *Nefrology*. 29(1):1–94.
4. Shephard GS. 2008. Impact of mycotoxins on human health in developing countries. *Food Addit Contam - Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 25(2):146–51.
5. Juan J, Río D. 2009. OTA en Productos Extraídos De Sorgo. *Biosalud*. 15(3):10-22
6. Gil-Serna J, Vázquez C, González-Jaén M, Patiño B. 2018. Wine Contamination with Ochratoxins: A Review. *Beverages*. 4(1):6.
7. Franco H, Vega A, Reyes S, De León J, Bonilla A. 2014. Levels of Ochratoxin A and total Aflatoxins in Panamanian exportation coffee by an ELISA Method | Niveles de Ochratoxina A y Aflatoxinas totales en cafés de exportación de Panamá por un método de ELISA. *Arch Latinoam Nutr*. 64(1):42–9.
8. Pitt JI, David Miller J. 2017. A Concise History of Mycotoxin Research. *J Agric Food Chem*. 65(33):7021–33.
9. Castillo W, Robinson A. 2017 Determinación De Ochratoxina A En Maíz y Productos Derivados Comercializados En La Ciudad De Morelia Michoacán: 1–4. Available from: http://www.cio.mx/archivos/avances_de_la_ciencia_en_Mexico_2017/BYQ_S1-S5.pdf
10. López De Cerain A, Jiménez AM, Ezpeleta O, Bello J. 2003. Efectos Tóxicos de la Ochratoxina A. *Toxicología*. Pp 1-24
11. Tena-Rojas KF, Robinson-Fuentes VA. Ochratoxina A: un peligro escondido en tus alimentos. *Rev Saber más UMSNH*. [Internet] <https://www.sabermas.umich.mx/archivo/articulos/283-numero-33/507-ochratoxina-a-un-peligro-escondido-en-tus-alimentos.html> Fecha de consulta 1/08/19:1:48am
12. Malir F, Louda M, Ostry V, Toman J, Ali N, Grosse Y, et al. 2019. Analyses of biomarkers of exposure to nephrotoxic mycotoxins in a cohort of patients with renal tumours. *Mycotoxin Research* 35(2). DOI: 10.1007/s12550-019-00365-9
13. Kakiya R, Shoji T, Tsujimoto Y, Tatsumi N, Hatsuda S, Shinohara K, et al. 2006. Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 70(3):549–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5000331>
14. George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. 2017. Xenobiotic transporters and kidney injury. *Adv Drug Deliv Rev*. 116:73-91.
15. Pavlović M, Plestina R, Krogh P. 1979. Ochratoxin A contamination of foodstuffs in an area with Balkan (endemic) nephropathy. *Acta Pathol Microbiol Scand B*. 87(4):243-6.

16. Raghubeer S, Nagiah S, Chuturgoon AA. 2017. Acute Ochratoxin A exposure induces inflammation and apoptosis in human embryonic kidney (HEK293) cells. *Toxicol.* 137:48-53.
17. Yang Q, Shi L, Huang K, Xu W. 2014. Protective effect of N-acetylcysteine against DNA damage and S-phase arrest induced by ochratoxin A in human embryonic kidney cells (HEK-293). *Food Chem Toxicol.* 70:40-7.
18. Hennemeier I, Humpf HU, Gekle M, Schwerdt G. 2014. Role of microRNA-29b in the ochratoxin A-induced enhanced collagen formation in human kidney cells. *Toxicol.* 324:116-22.
19. Shen XL, Zhang Y, Xu W, Liang R, Zheng J, Luo YB, *et al.* 2013. An iTRAQ-based mitoproteomics approach for profiling the nephrotoxicity mechanisms of ochratoxin A in HEK 293 cells. *J Proteomics.* 78:398-415
20. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. 2005. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl.* 99:S82-6
21. Ministerio de Salud de El Salvador. 2013. Enfermedad Renal Crónica de Causas No Tradicionales (El Salvador): abordaje integral para la prevención y atención de la enfermedad renal tubulointersticial crónica de centroamérica. Reun Del Sect Salud Centroam Y Repub Dominic [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/CD52-8-s.pdf>
22. Méndez-Durán A, Francisco Méndez-Bueno J, Tapia-Yáñez T, Montes AM, Aguilar-Sánchez L. 2010. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial y Traspl.* 31(1):7-11.
23. Drueke TB, Wong G, Ronco P, Rovin B, Agarwal A, *et al.* 2017. KDIGO Kidney International Supplements. *Off J Int Soc Nephrol* [Internet]. 8(3):91-165. Available from: www.kidney-international.org
24. Rivas-Cabanero L, Rodríguez-Barbero A, Eleno N, Lopez-Novoa JM. 1995. Mecanismos Básicos De Nefrotoxicidad. *Nefrología.* 15(SUPPL. 1):44-8.
25. Correa-Rotter R, García Trabanino R. 2018. Nefropatía mesoamericana: una nueva enfermedad renal crónica de alta relevancia regional. *Acta Médica Grup Ángeles* [Internet]. 16(S1):16-22. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgiIDARTICULO=82350>
26. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, *et al.* 2007. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci.* 104(29):12129-34.
27. Brewer JH, Thrasher JD, Straus DC, Madison RA, Hooper D. 2013. Detection of mycotoxins in patients with chronic fatigue syndrome. *Toxins.* 5(4):605-17.
28. Ravelo Abreu A, Rubio Armendáriz C, Gutiérrez Fernández AJ, Hardisson de la Torre A. 2011. La ocratoxina A en alimentos de consumo humano: Revisión. *Nutr Hosp.* 26(6):1215-26.
29. Bellver Soto J, Fernández-Franzón M, Ruiz MJ, Juan-García A. 2014. Presence of ochratoxin a (OTA) mycotoxin in alcoholic drinks from southern european countries: Wine and beer. *J Agric Food Chem.* 62(31):7643-51.
30. CODEX FAO/OMS. (2012). Comité del CODEX sobre aditivos alimentarios y contaminantes de los alimentos. Disponible en: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/gsfa/es/>. Fecha de consulta julio 2019. p. 14-9.

31. EFSA. 2020. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on a request from the Commission related to Zearalenone as undesirable substance in animal feed. EFSA J [Internet]. 89:1–35. Available from: <http://www.efsa.eu.int>
32. Prado G, Oliveira MS, Carvalho EP, Oliveira LC. 2003. Clean-up and high-performance Liquid Chromatography. *Ciencia e Tecnol Aliment*. 23:58–61.
33. Battacone G, Nudda A, Pulina G. 2010. Effects of Ochratoxin A on Livestock Production. *Toxins (Basel)*. 2(7):1796–824.
34. Van Egmond HP, Schothorst RC, Jonker MA. 2007. Regulations relating to mycotoxins in food: Perspectives in a global and European context. *Anal Bioanal Chem*. 389(1):147–57.
35. Moragas, M., Valcárcel, S., & Chirapozu, A. (2019). Noras microbiológicas de los alimentos y asimilados (superficies, aguas diferentes de consumo, subproductos) y otros parámetros físico-químicos de interés sanitario. 1–63. Retrieved from <https://www.boe.es/doue/2013/068/L00019-00023.pdf>
36. Huybrechts B, Tangini E. 2010. Evaluation of immunoassay kits for ochratoxin A determination in cereals. *Veterinary And Agrochemical Research Centre*. 1-84 .
37. Dohnal V, Dvořák V, Malíř F, Ostrý V, Roubal T. 2013. Comparison of ELISA and HPLC methods for determination of ochratoxin A in human blood serum in the Czech Republic. *Food Chem Toxicol*. 62:427–31.
38. CHUNG SH, LEE N, CHUN HS. 2015. Simple High-Performance Liquid Chromatography Method for the Simultaneous Analysis of Aflatoxins, Ochratoxin A, and Zearalenone in Dried and Ground Red Pepper. *J Food Prot*. 78(6):1226–31.
39. Hodgson DR, Whittaker RD, Herath A, 2009. Biomarkers in oncology drug development. *Mol Oncol*. 3(1): 24–32. doi: [10.1016/j.molonc.2008.12.002](https://doi.org/10.1016/j.molonc.2008.12.002)
40. Nguyen HDT, McMullin DR, Ponomareva E, Riley R, Pomraning KR, Baker SE, et al. 2016. Ochratoxin A production by *Penicillium thymicola*. *Fungal Biol [Internet]*. 120(8):1041–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.funbio.2016.04.002>
41. Aslam M, Beg AE, Blaszkewicz M, Degen GH, Golka K. 2005. Ochratoxin A blood concentration in healthy subjects and bladder cancer cases from Pakistan. *Mycotoxin Res*. 21(3):164–7.
42. Scott PM. 2005. Biomarkers of human exposure to ochratoxin A. *Food Addit Contam*. 22(SUPPL. 1):99–107.
43. Cuevas NL, Franco NA, Gutiérrez JP, Hernández AM, Rivera-Dommarco J, Romero-Martínez M, et al. 2012. ENSANUT [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. vol. 55, núm. 2, pp. S332-S340 Available from: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
44. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H, Willett W. 1998. Validación y reproducibilidad de un cuestionario de frecuencia de consumo para estimar la ingesta alimentaria en mujeres de la Ciudad de México. *Salud Pública Mex*. 40:133-140.
45. Najun ZP. 2008. Score de desnutrición e inflamación como predictor de mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Vol. 29. Núm. 2. DOI: [10.1016/S1886-2845\(08\)70623-4](https://doi.org/10.1016/S1886-2845(08)70623-4)
46. Jiménez JS, Muelas FO, Segura PT. 2012. Evaluación global subjetiva y escala de malnutrición inflamación para valorar el estado nutricional de pacientes en diálisis peritoneal con hipoalbuminemia. *Enferm Nefrol*. 15 (2): 87/93

47. Schindler R. 2004. Causes and therapy of microinflammation in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 19 Suppl 1:34-40. DOI: [10.1093/ndt/gfh1054](https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1054)
48. Kalantar-Zadeh K, Ikizler A. 2003. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 42: 864-81. DOI: [10.1016/j.ajkd.2003.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ajkd.2003.07.016)
49. González-Ortiz K, Arce-Santander CV, Vega O, Correa-Rotter R, Espinosa-Cuevas MA, 2015. Assessment of the reliability and consistency of the “Malnutrition Inflammation Score” (MIS) in Mexican adults with chronic kidney disease for diagnosis of protein-energy wasting syndrome (PEW). *Nutr Hosp*. Pág. 1352-1358;31(3).
50. Shivappa N, K-Blair, Prizment E, Jacobs Jr D, Hébert RJ. 2018. Prospective study of the dietary inflammatory index and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res*. 61(5): 1-12. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600592>
51. Ruiz-Canela M, Zazpe I, Shivappa N, Hebert JR, Sanchez-Tainta A, Corella D. 2015. Dietary inflammatory index and anthropometric measures of obesity in a population sample at high cardiovascular risk from the PREDIMED (PREvencion con DIeta MEDiterranea) trial. *Br J Nutr*, 113: 984- 95. <https://doi.org/10.1017/S0007114514004401>.
52. Lorien S. 2013. Longitudinal Measures of Serum Albumin and Prealbumin Concentrations in Incident Dialysis Patients: The Comprehensive Dialysis Study. *J Ren Nutr*: 23(2): 91-97.
53. Fernández SM. 2014. Valoración y soporte nutricional en la Enfermedad Renal Crónica. *Nutrición Clínica en Medicina*. Vol. VIII - Nº 3 –136-153 Granada España
54. Huarte LE. 2006. Nutrición en pacientes en diálisis. Consenso SEDYT. Guía práctica clínica. *Dial Traspl*.;27(4)138-61 España
55. Panduro-Rivera, M. G., Hernández-Mena, L., López-López, A. Murillo-Tovar, M. A., Díaz-Torres, J. J., y del Real-Olvera, J. 2014. Evaluación de la calidad del agua ante la enfermedad renal crónica en la Zona Oriente de Michoacán, México. *Tlamati*, 5(3). 22-32
56. Lloreta M, Bovera J, DaSilvaa M, Furlanoa M, Ruiz-García C, Ayasreha N, *et al*. 2003. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nephrol Dial Transplant*. 18(11):2415-20. doi: [10.1093/ndt/gfg406](https://doi.org/10.1093/ndt/gfg406)
57. Taketani Y, Yokoyama K. 2017. Management of Phosphorus Load in CKD Patients *Clin Exp Nephrol*. (Suppl 1):27-36. doi: [10.1007/s10157-016-1360-y](https://doi.org/10.1007/s10157-016-1360-y)
58. Caravaca-Fontán F, Valladares J, Díaz-Campillejo P, Barroso S, Luna E. 2020. Renal potassium handling in chronic kidney disease: Differences between patients with or without hyperkalemia Vol. 40. Núm. 2. pp 115-212. DOI: [10.1016/j.nefro.2019.04.011](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.04.011)
59. Dusso AS. 2011. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. Vol. 2. Núm. 5. DOI: [10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre](https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre)
60. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram M, Kopple J. 2003. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 42(5):864-81. DOI: [10.1016/j.ajkd.2003.07.016](https://doi.org/10.1016/j.ajkd.2003.07.016)

61. Castillo WN. 2016. Determinación de ocratoxina A en café, cerveza y maíz, de Morelia Michoacán por un Método E.L.I.S.A. (Tesis de licenciatura) Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Michoacán.
62. Tena KF. 2018. Detección de ocratoxina A en suero y estimación de ingesta alimentaria en mujeres embarazadas del Hospital de la Mujer. (Tesis de maestría) Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, Michoacán.
63. Gholampour I, Rahimi K, Shateri S. 2012. Ochratoxin: Contamination and Toxicity (A Review) *Glob. Veterinaria*. Pág. 519–524.
64. Azzi A, Breyer I, Feher M, Pastori M, Ricciarelli R, Spycher S, *et. al.* 2000. Specific cellular responses to alpha-tocopherol. *J. Nutr.* Pág. 1649–1652.
65. Azzi A. 2007. Molecular mechanism of α -tocopherol action. *Free Radic. Biol. Med.* 16–21. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.03.013.
66. Leinig C, Moraes T, Ribeiro S, Riella M, Olandoski M, Martins C, *et al.* 2011. Predictive value of malnutrition markers for mortality in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr.* Pp.176-83.
67. Carrascal S, Colomer C, Pérez O, Chirveches E, Puigoriol E, Pajares D. 2013. Description of the nutritional state of patients in a dialysis unit using the Malnutrition Inflammation Score. *Enferm Nefrol* vol.16 no.1 Madrid. <http://dx.doi.org/10.4321/S2254-28842013000100004>
68. Quintana E. Guzmán Florencia, Antillón G y Chaves J. 2007. Determinación de ocratoxina A en plasma humano y en café de Costa Rica por un método de ELISA. *Archivos Latinamericanos de Nutrición*; 57 (2): 168-171.
69. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V. 2018. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Rev Nefrología*. "https://www.revistanefrologia.com/es-vol-38-num-1-sumario-S0211699517X00088". pp 1-108 DOI: 10.1016/j.nefro.2017.09.004
70. HUFF E, CHANG C, WARREN M, and HAMILTON P. 1979. Ochratoxin A-Induced Iron Deficiency Anemia. *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY*. Pp. 601-604 0099-2240/79/03-0601/04\$02.00/0
71. Goicoechea M. 2017. Obesidad y progresión de la enfermedad renal. *Nefrología al día*. Obesidad y Progresión de la Enfermedad Renal. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/210>. Consultado 18 May 2021

13.ANEXOS.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo: “Efectos de la Ocratoxina A (OTA) en el desarrollo de enfermedades renales”. **Sede donde se realizará el estudio:** Hospital “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase en absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1.- OBJETIVO DEL ESTUDIO: Evaluar la presencia a Ocratoxina A en pacientes con daño renal del Hospital Civil de Morelia, mediante el análisis de indicadores dietéticos y de concentraciones en suero sanguíneo.

2.- PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO: En caso de que acepte participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, al inicio del estudio se le aplicarán dos cuestionarios a manera de entrevista, el primero es para recabar información demográfica y antecedentes médicos y el segundo es un Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos. En éste se le preguntará sobre la frecuencia con que consume algunos alimentos. También se le tomarán medidas antropométricas: Peso y talla. Por último, se le extraerán 2.5 mL de sangre, para posteriormente poder determinar concentración de OTA en plasma.

3.- RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO: Este estudio consta de las siguientes fases: La primera implica: Llenado de cuestionarios, la segunda: la extracción de 2.5 ml de sangre de la vena y la tercera: toma de medidas antropométricas. Posterior a la toma de sangre se puede presentar: ligero dolor, adormecimiento de la mano por unos minutos, sensación de mareo, morete, sangrado e infección en casos muy raros.

4.- ENTREGA DE RESULTADOS: Una vez que se tengan los análisis estadísticos, se les darán a conocer los resultados de su muestra y Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos de manera individual en el año 2020.

5.- ACLARACIONES:

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- No tendrá que hacer gasto alguno para el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida en el anonimato por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

6.- DATOS DEL INVESTIGADOR Y LA INSTITUCIÓN:

- Responsable: Licenciada en Nutrición: Adriana Reynoso Magaña. Correo electrónico: adrrey@hotmail.com. Tel. móvil: 44 32 43 37 33

- Profesor-investigador titular: D. en C. Virginia Angélica Robinson Fuentes. Correo electrónico: vrobinsonf@hotmail.com. Tel. fijo: (443) 3120014 y Ext. 235. - Domicilio: Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”: Av. Dr. Rafael Carrillo Esquina Dr. Salvador González Herrejón S/N. Bosque Cuauhtémoc. Colonia Centro. CP: 58020. Morelia, Michoacán.

7.- CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta carta de consentimiento.

Firma del participante

Fecha

Testigo (Nombre y firma)

Fecha

Esta parte debe ser completada por el investigador (o su representante)

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación, le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda.

Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Lic. Nut. Adriana Reynoso Magaña.

Cédula Profesional: 10824434

ANEXO 2

CUESTIONARIO DE ANTECEDENTES MÉDICOS

Todas las respuestas son estrictamente confidenciales

1. Información general

Nombre _____ Apellido paterno materno nombre	N° de registro:
Lugar de origen _____ País estado ciudad o comunidad	Edad:
Peso: ____ Talla: ____ IMC: ____ %G: ____ %M: ____ %GV: ____ C.C. ____	Etiología de ERC: Número de contacto:

2. Antecedentes Patológicos Personales

Medicamentos (incluso suplementos naturales)	Alergias

Indique SI o NO, si usted ha padecido o padece alguna de las afecciones que se mencionan

Afección	Si	No	Especificar	Afección	Si	No	Especificar
Accidente cerebrovascular				Enfermedad gastrointestinal			
Artritis				Osteoporosis			
Asma				Enfermedad de la piel			
Cáncer				Hipertensión			
Cardiopatías				Hipertiroidismo			
Colesterol elevado				Hipotiroidismo			
Depresión				Infecciones renales			
Diabetes mellitus				Enfermedad hepática			
Enfermedad autoinmune				Enfermedades ópticas			
Enfermedad de transmisión sexual				Cirugías			
Enfermedad renal				Otras			

3. Antecedentes heredo-familiares (padres, hermanos, abuelos, tíos, primos etc.)

Relación familiar	Antecedentes médicos	Relación familiar	Antecedentes médicos

4: Estudios bioquímicos

Cr	BUN	Ácido úrico	Col	HDL	LDL	Triglicéridos	Glucosa	TFG	ALB	PT	PCR	HB	Tamaño renal

L.N. Adriana Reynoso Magaña

ANEXO 3

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS (Hoja primera)



Instituto Nacional de Salud Pública
 Centro de Salud en Investigación Poblacional
Questionario de Frecuencia de Consumo

Nombre del Paciente _____
 Apellido Paterno Apellido Materno Nombre(s)

Nombre del Entrevistador _____

Nombre del Revisor _____

No. de identificación del Paciente _____

Fecha
 Día Mes Año

Edad del Paciente (en años cumplidos) _____

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.
 Encuestador: Por favor fene el círculo (no lo tache) y en la columna de la derecha el número correspondiente a la frecuencia de consumo reportada.

		FRECUENCIA DE CONSUMO									
ALIMENTO		NUNCA (0)	MENOS DE UNA VEZ AL MES (1)	VECES AL MES 1-3 (2)	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
PRODUCTOS LÁCTEOS					1 (3)	2-4 (4)	5-6 (5)	1 (6)	2-3 (7)	4-5 (8)	
1	UN VASO DE LECHE ENTERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>
2	UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O 1/2 TAZA COTTAGE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>
3	UNA REBANADA DE QUESO OAXACA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>
4	UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>
5	UNA CULCHARADA DE QUESO CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>
6	UNA TAZA DE YOGURTH O BULGAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>
7	UN BARQUILLO CON HELADO DE LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="text"/>

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted frutas?
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más

ANEXO 4 CARTA DE ACEPTACIÓN DEL HOSPITAL CIVIL



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN
Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
Oficina COMITÉS DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN E INVESTIGACIÓN
No. de oficio 5009/161/19
Expediente
Asunto:
ACEPTACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

"2019, AÑO DEL CAUDILLO DEL SUR, EMILIANO ZAPATA"

Morelia, Michoacán, 21 de septiembre del 2019.


C. DR. ISRAEL DAVID CAMPOS GONZÁLEZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
PRESENTE.


Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 de fecha de expedición 12 de diciembre del 2016 el Comité de Investigación con número de Registro 17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", una vez que se revisaron las observaciones que se hicieran en la sesión ordinaria del 27 de agosto del presente a su protocolo de investigación número 482/01/19 titulado: "Análisis de patrones alimentarios y su asociación con concentraciones séricas de ocratoxina en pacientes con enfermedad renal". Ha sido **ACEPTADO**

No omito mencionar que deberá presentar a estos comités los resultados del informe final de su proyecto de investigación de acuerdo a la norma oficial mexicana que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.


Sin más por el momento, le envié un cordial saludo.


ATENTAMENTE


DRA. MARIA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"


DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL
GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

C.c.p. Dr. Carlos Arturo Arián Martínez.- Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación.
C.c.p. Minutario.


MTSTZ*JFLB*sey

**COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN**
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN


COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARÍA DE SALUD DE MICHOACÁN

Michoacán #EstáenTi

*El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del área Administrativa

ANEXO 5 CARTA DE ACEPTACIÓN DE LA FACULTAD


FACULTAD DE MEDICINA
"DR. IGNACIO CHAVEZ"
MORELIA, MICHOACÁN
DR. RAFAEL CABELLO, ISO,
DR. SALVADOR GONZÁLEZ,
HERRERÓN
BOSQUE CUARTEMOC, CENTRO,
C.P. 58000, APARTADO POSTAL 136
[http://medic.facmed.u
mich.mx](http://medic.facmed.u
mich.mx)

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO
DEPENDENCIA FACULTAD DE CIENCIAS
MEDICAS Y BIOLÓGICAS "DR. IGNACIO
CHAVEZ"
DEPTO. DE HUMANIDADES EN
MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Número de Registro CEI/2019/XI-255

DR. MARIO MIGUEL ÁNGEL HERRERA CHAYRES
SECRETARIO ACADÉMICO Y
SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHAVEZ" U.M.S.N.H.

PRESENTE.

En respuesta a su atento oficio, en relación a la solicitud de evaluación y dictamen del proyecto de investigación titulado "ANÁLISIS DE PATRONES ALIMENTARIOS Y SU ASOCIACIÓN CON CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ACROTOXINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL EN ESTADIOS 3, 4 Y 5 DE CLASIFICACIÓN DE KDIGO", mismo que presenta la C. LIC. EN NUTRICIÓN ADRIANA REYNOSO MAGAÑA, dentro del programa de Posgrado, con la finalidad de obtener el grado de Maestra en Ciencias de la Salud, de la Facultad, resultando lo siguiente:

- 1.- Siguiendo la normatividad de evaluación correspondiente, dicho proyecto fue revisado por un miembro del Comité de Ética en Investigación, en este caso el Dr. Víctor René Andrade Chávez, cuya evaluación se anexa íntegramente.
- 2.- Se recomienda integrar la Carta de Consentimiento Informado, así como indicar qué atención se les dará a los sujetos en investigación en caso de complicaciones con la punción para la obtención de la muestra sanguínea. El hecho de tomar muestras sanguíneas lo hace un estudio con riesgo mínimo.

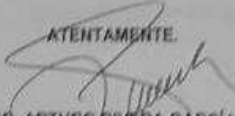
Se hace la observación que el registro del proyecto evalúa únicamente los productos académicos obtenidos durante la presente investigación.


Por lo anterior, se concluye:

Desde el punto de vista del Comité de Ética en Investigación: se APRUEBA CON RECOMENDACIONES el proyecto como trabajo de investigación dentro del programa de Investigación, subrayando que sólo se aprueban los aspectos bioéticos, no así los aspectos metodológicos relacionados con la normatividad establecida por el comité de Investigación de la propia Facultad, por no ser del ámbito de nuestra competencia.

Por lo que solicito a Ud. tenga a bien hacer del conocimiento del Investigador Principal y Colaboradores, la presente resolución.

Morelia, Michoacán a 10 de Diciembre del 2019.

ATENTAMENTE.

DR. ARTURO RIVERA GARCÍA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

FACULTAD CIENCIAS
MEDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR. IGNACIO CHAVEZ"

COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Archivo Comité de Ética en Investigación.
c.c.p. Dpto. Posgrado de la Facultad.

ANEXO 6

Evaluación de Desnutrición Inflamación			
(A) Historia médica			
1. Cambios en el peso seco despues de diálisis (3-6 meses)			
0 Sin cambios en el peso seco o pérdida <0.5Kg	1 pérdida menor 0.5 – 1.0Kg	2 pérdida de más 1kg pero <5%	3 pérdida >5%
2. Ingesta dietética:			
0 Buen apetito o sin cambios en la ingesta	1 Dieta sub optima dieta solida	2 Ingesta moderada dieta de liquidos completa	3 Dieta liquidos hipocaloricos
3. Síntomas gastrointestinales:			
0 No hay síntomas buen apetito	1 Pocos síntomas, poco apetito y nauseas ocasionalmente	2 Vómito ocasional y síntomas GI ocasionales	3 Diarrea ó vómito. Anorexia grave.
4. Capacidad funcional			
0 Buena capacidad funcional. El paciente se siente bien.	1 Dificultad ocasional para deambular. Se siente cansado frecuentemente.	2 Dificultad con actividades independientes. (Ir al baño)	3 Paciente en cama, o silla de ruedas. Con poca o sin AF.
5. Comorbilidad según el tiempo en diálisis, *			
0 Menos de 1 año en diálisis. Sin comorbilidades	1 Dializado de 1 a 4 años. Baja comorbilidad	2 Dializado por más de 4 años. moderada comorbilidad	3 Cualquier comorbilidad severa o múltiples comorbilidades que tenga.
(B) Examen físico			
6. Pérdida de los depositos de grasa o pérdida de grasa subcutanea; debajo del ojo, biceps, triceps.			
0 Normal (s/cambios)	1 Leve	2 Moderado	3 Grave
7. Signos de pérdida de masa magra; clavivula, escapula, hombros, cuadriceps.			
0 Normal (s/Cambios)	1 Leve	2 Moderado	3 Grave
(C) Índice de Masa corporal			
8. IMC (Kg/m ²)			
0 >20kg/m ²	1 18 – 19.9Kg/m ²	2 16 – 17.9Kg/m ²	3 <16 Kg/m ²
(D) parametros bioquimicos:			
9. Albumina			
0 >4.0g/dl	1 3.5 – 3.9g/dl	2 3.0 – 3.4g/dl	3 <3.0g/dl
(E) Capacidad total de fijación de Hierro (CTFH) o Transferrina			
0 CTFH >250mg/dl o Transferrina >200 mg/dL	1 CTFH 200-249mg/dl o Transferrina 170 – 200	2 CTFH 150 – 199mg/dl o Transferrina 140 – 170	3 CTFH <150mg/dl o Transferrina <140 mg/dL

Puntaje total: (0-30Pts) Normal = <3 Leve= 3 – 5 Moderado= 6 – 8 Grave = >8

ANEXO 7

PARÁMETROS ALIMENTARIOS INCLUIDOS EN EL ÍNDICE INFLAMATORIO DE LA DIETA. Columbia, SC, USA, 2011-2012.

Parámetro alimentario	número ponderado de artículos	efecto inflamatorio crudo	efecto inflamatorio general	ingesta media diaria global (units/d)	DE
Alcohol (g)	417	-0.278	-0.278	1398	3.72
Vitamina B12 (µg)	122	0.205	0.106	5.15	2.70
Vitamina B6 (µg)	237	-0.379	-0.365	1.47	0.74
Carotenos (µg)	401	-0.584	-0.584	3718	1720.0
Cafeína (g)	209	-0.124	-0.110	8.05	6.67
Carbohidratos (g)	211	0.109	0.097	272.2	40.00
Colesterol (mg)	75	0.347	0.110	279.4	51.20
Energía (kcal)	245	0.180	0.180	2056	338.00
Grasa total (g)	443	0.298	0.298	71.4	19.40
Fibra (g)	261	-0.663	-0.663	18.8	4.90
Folatos (µg)	217	-0.207	-0.190	273	70.70
Fe (mg)	619	0.032	0.032	13.35	3.71
Mg (mg)	351	-0.484	-0.484	310.1	139.40
Grasa saturada (g)	205	0.429	0.373	28.6	8.00
AGPI (g)	4002	-0.337	-0.337	13.88	3.76
AGMI (g)	106	-0.019	-0.009	27	6.10
Niacina (mg)	58	-1.000	-0.246	25.9	11.77
Proteína (g)	102	0.049	0.021	79.4	13.90
Se (µg)	372	-0.191	-0.191	67	25.10
Tiamina (mg)	65	-0.354	-0.098	1.7	0.66
Zinc (mg)	1036	-0.313	-0.313	9.84	2.19
Vitamina C (mg)	733	-0.424	-0.424	118.2	43.46
Vitamina A (RE)	663	-0.401	-0.401	983.9	518.60
Vitamina D (µg)	996	-0.446	-0.446	6.26	2.21