

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

Unidad Mérida

DEPARTAMENTO DE FÍSICA APLICADA

**“Identificación de metales pesados mediante espectroscopía de
plasma y fases cristalinas por difracción de rayos X en litos renales
del estado de Yucatán”**

TESIS

Que presenta

David Emmanuel Esparza Herrera

Para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

en

Fisicoquímica

Director de Tesis:

Dra. Patricia Quintana Owen

Mérida, Yucatán, México

Agosto de 2023

AGRADECIMIENTOS

A mis sinodales por todo su tiempo invertido en la revisión de esta tesis, a sus valiosas aportaciones.

A la Dra. Patricia Quintana Owen por aceptar que forme parte de este proyecto, por sus comentarios y consejos, así como marcar la pauta para avanzar en mi investigación.

Al Departamento de Urología del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, en especial al Dr. Juan Pablo Flores Tapia (jefe del Departamento de Urología)

Al M.C. Daniel Aguilar Treviño por su valioso apoyo técnico en el análisis de difracción de rayos X.

Al Biólogo M.C. Víctor Ceja Moreno y a la I.Q. Jessica Karina Romo Alvarado por su soporte técnico en el laboratorio de Geoquímica Marina del departamento de Recursos del Mar Cinvestav Mérida.

Al Laboratorio Nacional de Nano y Biomateriales (FOMIX-Yucatán 2008-108160, CONACYT LAB-2009-01-123913, CONACYT No: 188345 y 204822).

A la Srita. Zhirnay Rodríguez por su gran apoyo durante los trámites académicos y su gran paciencia para explicar los procedimientos de estos trámites.

Al Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Mérida; por todo el apoyo recibido durante este periodo de tiempo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; por el apoyo económico brindado para la realización de mis estudios de posgrado.

CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| <u>RESUMEN</u> | 5 |
| <u>ABSTRACT</u> | 6 |
| 1. <u>ANTECEDENTES</u> | 7 |
| 1.1 <u>EL RIÑÓN</u> | 7 |
| 1.1.1 <u>Anatomía básica</u> | 7 |
| 1.1.2 <u>Nefronas</u> | 8 |
| 1.1.3 <u>Formación de orina</u> | 9 |
| 1.2 <u>LITIASIS URINARIA</u> | 11 |
| 1.3 <u>METALES PESADOS</u> | 14 |
| 1.3.1 <u>Influencia en el cuerpo humano</u> | 14 |
| 1.3.2 <u>Arsénico</u> | 14 |
| 1.3.3 <u>Bario</u> | 14 |
| 1.3.4 <u>Cadmio</u> | 15 |
| 1.3.5 <u>Cobre</u> | 15 |
| 1.3.6 <u>Plomo</u> | 16 |
| 1.3.7 <u>Vanadio</u> | 16 |
| 1.3.8 <u>Zinc</u> | 16 |
| 2. <u>OBJETIVOS</u> | 18 |
| 2.1 <u>Objetivo general</u> | 18 |
| 2.2 <u>Objetivos específicos</u> | 18 |
| 3. <u>MARCO TEORICO</u> | 19 |
| 3.1 <u>Difracción de rayos X</u> | 19 |
| 3.2 <u>Espectroscopía de inducción de plasma</u> | 21 |
| 4 <u>METODOLOGIA</u> | 24 |
| 4.1 <u>Preparación de la muestra</u> | 24 |
| 4.2 <u>Análisis de ICP-MS</u> | 24 |
| 4.3 <u>Análisis DRX</u> | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 5. <u>RESULTADOS</u> | 26 |
| 5.1 <u>Análisis demográfico</u> | 26 |
| 5.2 <u>Identificación de fases por difracción de rayos X</u> | 29 |
| 5.2.1 <u>Casos de estudio particulares en casos de reincidencia</u> | 31 |
| 5.3 <u>Análisis de elementos traza por ICP-MS</u> | 34 |
| 5.3.1 <u>Bario</u> | 38 |
| 5.3.2 <u>Zinc</u> | 38 |
| 5.3.3 <u>Hierro</u> | 39 |
| 5.3.4 <u>Aluminio</u> | 41 |
| 5.3.5 <u>Plomo</u> | 41 |
| 5.3.6 <u>Cadmio y Arsénico</u> | 42 |
| 5.4 <u>Casos de estudio en reincidencia de litiasis asociados a metales pesados</u> | 45 |
| 6. <u>CONCLUSIONES</u> | 46 |
| 7. <u>PERSPECTIVAS</u> | 47 |
| 8. <u>ANEXOS</u> | 48 |
| 9. <u>BIBLIOGRAFIA</u> | 70 |

RESUMEN

La litiasis urinaria es una enfermedad renal que tiene elevada incidencia en el estado de Yucatán; diariamente se realizan en promedio 3 intervenciones quirúrgicas en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY). Esta demanda incluye pacientes de nuevo ingreso como personas que presentan recurrencia a la litiasis. En el estado de Yucatán (perteneciente a la zona maya) son contados los estudios realizados en la composición química que puedan proporcionar información valiosa para el tratamiento, Cruz-May et al. 2021 realizó un estudio minucioso sobre la composición cristalográfica de los litos locales. Mundialmente la afección se concentra preferente en hombres que en mujeres, sin embargo, el caso de estudio de este trabajo de tesis se presenta una situación completamente opuesta donde la mujer es la que tiene mayor incidencia de este padecimiento. Se realizó análisis de difracción de rayos X a 263 litos renales donde el 67% son mujeres y el restante 33% hombres. En cuanto a la composición cristalina se obtuvo un 42% de oxalato, 31% de fosfato, 26% de urato y 1% de fases mixtas; lo cual contrasta con la composición reportada a nivel mundial donde se afirma que más del 70% pertenece a oxalato, 20% a fosfato y 10% a urato. La edad donde más prevalencia hubo fue la década de 40 a 50 años.

Una vertiente que se desarrolló fue estudiar la presencia de elementos traza en los litos y su posible relación con los litos renales. Para ello se analizaron 137 fragmentos mediante la técnica de espectroscopía de plasma inductivamente acoplado en conjunto con la espectrometría de masas donde se detectaron 12 metales pesados de los cuales 3 de ellos son considerados dañinos: plomo, cadmio y arsénico. De los 137 litos 46 fueron analizados por triplicado para obtener datos estadísticos confiables. También se realizaron casos de estudio particulares en pacientes que presentaron recurrencia en operaciones quirúrgicas y se demostró cambios significativos en la composición elemental de litos en un mismo paciente

Este trabajo contribuyó a obtener información relevante y específica sobre la composición química y elemental de la litiasis que afecta a la población del estado de Yucatán, lo cual contribuirá a los especialistas del sector salud a elaborar tratamientos con el fin de evitar la recurrencia de esta enfermedad.

ABSTRACT

Urinary lithiasis is a renal disease that has a high incidence in the state of Yucatan; an average of 3 surgeries are performed daily at the Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatan (HRAEPY). This demand includes new patients as well as people with recurrent lithiasis. In the state of Yucatan (belonging to the Mayan area) there are few studies on the chemical composition that can provide valuable information for treatment, Cruz-May et al. 2021 conducted a thorough study on the crystallographic composition of local lithiasis. Worldwide, the condition is more prevalent in men than in women; however, the case study of this thesis presents a completely opposite situation where women have the highest incidence of this condition. X-ray diffraction analysis was performed on 263 renal lithospheres where 67% are women and the remaining 33% men. As for the crystalline composition, 42% of oxalate, 31% of phosphate, 26% of urate and 1% of mixed phases were obtained, which contrasts with the composition reported worldwide where it is stated that more than 70% belongs to oxalate, 20% to phosphate and 10% to urate. The most prevalent age group was between 40 and 50 years of age.

One developed aspect that was studied is the presence of trace elements in lithos and their possible relationship with renal lithos. For this purpose, 137 fragments were analyzed using the technique of inductively coupled plasma spectroscopy in conjunction with mass spectrometry where 12 heavy metals were detected, 3 of which are considered harmful: lead, cadmium, and arsenic. Of the 137 lithos, 46 were analyzed by triplicate to obtain reliable statistical data. Specific case studies were also carried out in patients who presented recurrence in surgical operations and significant changes in the elemental composition of lithos in the same patient were demonstrated.

This work contributed to obtaining relevant and specific information on the chemical and elemental composition about lithiasis that affects the population of the state of Yucatan, that will contribute to health specialists to elaborate treatments to avoid recurrence of this illness.

1. ANTECEDENTES

1.1 EL RIÑÓN

1.1.1 Anatomía básica

Los riñones se localizan en el cuerpo humano a un lado de la columna vertebral, en la región retroperitoneal que se define como la parte alta y posterior de la pared abdominal; coloquialmente se dice que los riñones tienen forma de frijoles y en un adulto promedio tienen un peso medio de 150 gramos con medidas estándar de 11 cm de longitud, 6 cm de ancho y 3 cm de espesor (Drake, Wayne, y Mitchell, 2015). Esquemáticamente (Figura 1) los riñones se constituyen por una cubierta periférica lisa y fibrosa llamada cápsula renal, bajo esta cubierta se encuentra la corteza conformada por tejidos que rodea por completo la parte medular o interna, la corteza se prolonga hacia el interior del riñón mediante las columnas renales dividiéndose en varias ramificaciones con forma de pirámide triangular conocidas como las pirámides renales o de Malpighi, las bases de las pirámides, llamadas papilas se posicionan hacia la corteza mientras que la punta o vértice apunta hacia una cavidad denominada seno renal.

Las papilas tienen una coloración más pálida que el resto de la pirámide renal y se unen a los cálices menores mediante los túbulos conectores, los cálices menores tienen forma de embudo y su función principal es recibir la orina proveniente de las nefronas; los cálices menores se unen entre sí para dar lugar a un cáliz mayor y posteriormente 3 o 4 cálices mayores en su conjunto convergen en la pelvis renal la cual también tiene forma de embudo y se denomina la parte superior de los uréteres. Los uréteres son conductos largos cuya principal función es la de transportar la orina desde los riñones hasta la vejiga, la unión entre la pelvis renal y el uréter se conoce como unión pieloureteral donde se presenta un estrechamiento del uréter, adicionalmente se presentan dos estrechamientos más: el segundo es donde el uréter se cruza con los vasos ilíacos en la zona de la pelvis y el tercero se encuentra justamente en la unión con la vejiga y es precisamente en estas tres zonas de estrechamiento donde los llamados cálculos renales pueden quedar atrapados (Edición, Rubín, y Strayer, 2010).

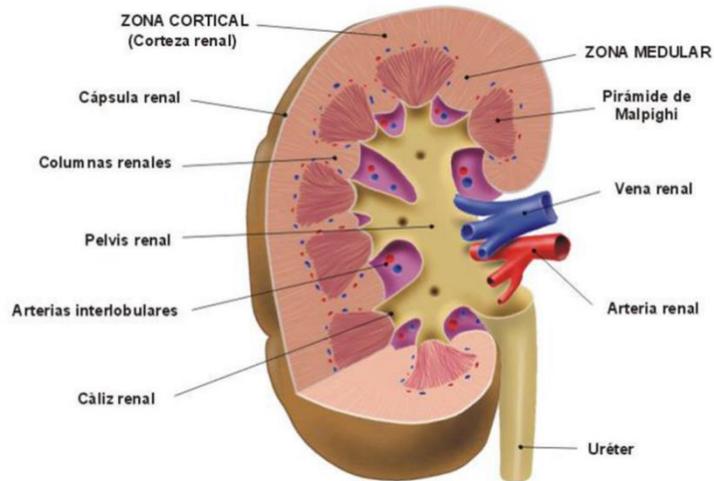


Figura 1. Anatomía básica del riñón (Tomado de: <https://www.pictoeduca.com/leccion/215/la-funci-n-de-nutrici-n-el-aparato-excretor/pag/1682%C2%A0> consultado 19-06-2023)

1.1.2 Nefronas

La nefrona es diminuta, pero con más de 1 millón de ellas se vuelve la unidad principal y funcional del riñón, se localizan entre la corteza y las pirámides de Malpighi llegando a unirse a los cálices menores. Se componen de dos porciones, el corpúsculo renal y los túbulos proximales, los corpúsculos se encuentran en la corteza mientras los túbulos se extienden por toda la pirámide donde llegan a las papilas renales (Anatomía e Histología Renal, 2019). Dependiendo de su distribución, como se aprecia en la Figura 2, se pueden encontrar dos tipos de nefronas, las corticales y las yuxtamedulares, las nefronas corticales tienen sus corpúsculos muy cercanos a la cápsula renal y sus túbulos son relativamente cortos mientras que las nefronas yuxtamedulares tienen corpúsculos muy cercanos a las pirámides de Malpighi y sus túbulos se adentran profundamente hasta llegar a la zona de las papilas (Constanzo, 2014).

El corpúsculo es la parte de la nefrona donde se lleva a cabo la filtración, esto sucede a través de sus dos componentes, el glomérulo y la cápsula de Bowman. El glomérulo consiste en un gran aglomerado de capilares provenientes de la arteria renal y la cápsula de Bowman envuelve al glomérulo por dos capas llamadas hoja visceral y parietal donde la primera está conformada por una especie de filtros llamados podocitos que se interconectan con los capilares dando lugar a la filtración.

Finalmente, el sistema tubular está conformado por una serie de conductos que penetran las pirámides de Malpighi hasta las papilas se compone por el túbulo proximal

debido a que es cercano al corpúsculo, el asa de Henle con forma de “U” que une al túbulo proximal con el distal puesto que está alejado del corpúsculo; ambos túbulos distal y proximal contienen en sí mismos una zona contorneada y una zona recta (Hall y Guyton, 2015).

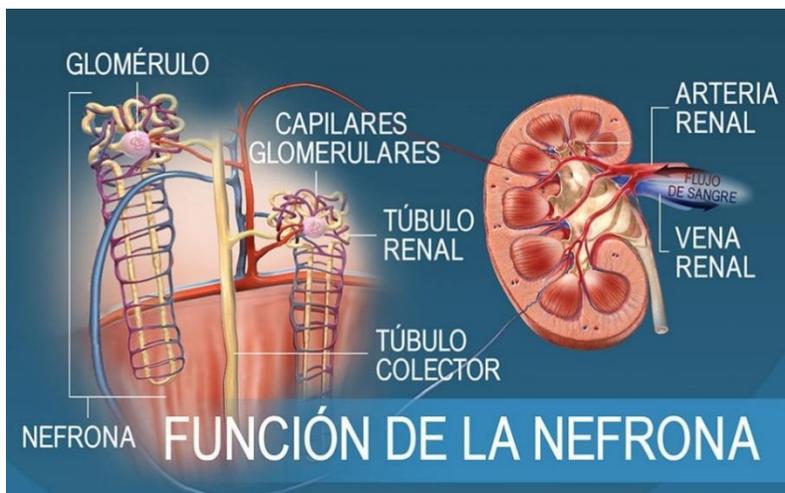


Figura 2. Componentes de la nefrona (Tomado de <https://www.visiblebody.com/es/learn/urinary/urinary-kidney> consultado 09-06-2023)

1.1.3 Formación de orina

El riñón tiene la función de filtrar la sangre proveniente del corazón y extraer los nutrientes necesarios para el metabolismo celular y al mismo tiempo expulsar agua y componentes no deseados para los procesos metabólicos, que en su conjunto forman la orina, mediante 4 procesos: filtración, reabsorción, secreción y excreción (Figura 3).

En la filtración la sangre, proveniente del corazón mediante la aorta, entra al riñón por la arteria renal subdividiéndose entre los diferentes vasos sanguíneos hasta las arteriolas que irrigan un solo glomérulo y es donde la formación de orina da inicio. Ya en el corpúsculo la sangre es selectivamente filtrada pasando por los podocitos de la cápsula de Bowman hacia el glomérulo mediante un proceso denominado ultrafiltración; se depura agua y solutos de la sangre de tal manera que solo se permite el paso de moléculas de cierto tamaño y carga para que converjan en los túbulos renales, de tal manera que las plaquetas y ciertas proteínas se mantienen en el flujo sanguíneo y es devuelta al sistema venoso. Seguidamente la reabsorción y la secreción ocurren en los túbulos renales ricos en mitocondrias donde el agua y ciertas sustancias que se han perdido en la sangre se vuelven al torrente sanguíneo mediante los capilares que

envuelven a la nefrona (reabsorción) y de manera contraria, más agua, moléculas y/o iones regresan al sistema tubular formando propiamente la orina.

Estos dos procesos ocurren simultáneamente entre los túbulos proximales, distales y el asa de Henle y sobre todo de una manera tan minuciosa que diversos transportadores se ven involucrados de tal manera que, en condiciones normales, la totalidad de los componentes de desecho de los procesos metabólicos son excretados mediante la orina, como los compuestos nitrogenados y productos provenientes del hígado que ya no forman parte de los diversos procesos metabólicos (Thews, Mutschler, y Vaupel, 1993). Toda la orina pasa por los cálices menores hacia los cálices mayores, luego recorre el túbulo del uréter hasta llegar a la vejiga donde se acumula hasta un volumen aproximado de 500 mL en adultos y es eliminada por el cuerpo humano cuando ocurre el proceso de micción.

FORMACIÓN DE ORINA

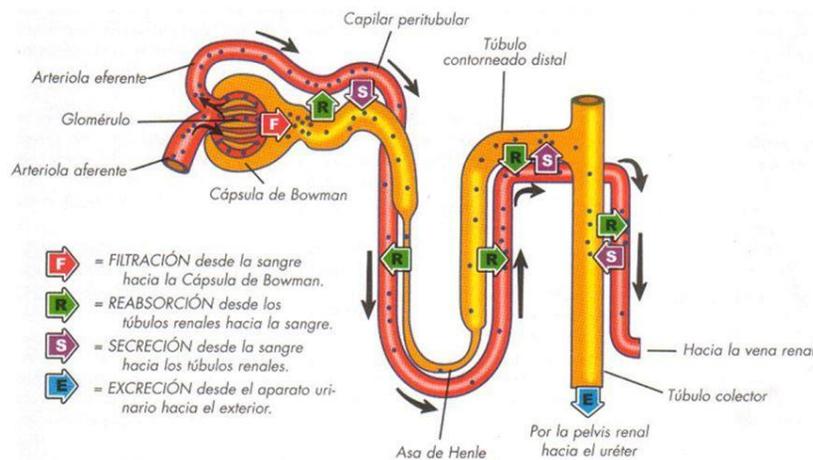


Figura 3. Formación de orina (Tomado de <https://www.entornoestudiantil.com/formacion-de-la-orina/> consultado 10-06-2023)

1.2 LITIASIS URINARIA

Las enfermedades renales han cobrado relevancia debido al aumento de pacientes y los costos que conlleva el tratamiento para la recuperación del afectado llegando a incrementarse por recurrencias en esta afección (Ramón Paniagua-Sierra y Eugenia Galván-Plata, 2017). En particular uno de estos padecimientos que conlleva recurrencia es la litiasis urinaria la cual se define como la presencia de una o más fases sólidas provenientes de los componentes de la orina llamados litos o piedras en el tracto urinario (Litiasis Renal Etiopatogenia, clínica y factores de riesgo, 2008). Las consecuencias últimas de la litiasis están en la extirpación del órgano afectado, disminución en la calidad de vida y/o la muerte del paciente. Para intentar preservar la vida de los pacientes la extirpación renal es la mejor opción cuando el riñón deja de ser funcional sin embargo esto conlleva riesgos desde el mismo procedimiento quirúrgico ya que se ha mencionado que la sangre proviene directamente del corazón. Por ello la prevención y en sus debidos casos evitar la recurrencia es la mejor alternativa para combatir la litiasis urinaria.

De forma general, el conocimiento fisiológico (Angulo et al. 2018) sobre la formación de los cálculos dentro de la anatomía del riñón es conocido, tanto que los registros de esta enfermedad son muy antiguos, de tal manera que se han documentado momias con cálculos renales preservados (Eknoyan, 2002a), también en las culturas antiguas (López y Hoppe, 2010), así como anglosajones y griegos hay evidencia reportada (Eknoyan, 2002b). En un ámbito un poco más contemporáneo se han registrado numerosos casos de estudio donde una de las conclusiones más trascendentales es el aumento significativo de personas que ven mermada su calidad de vida (Martha Medina-Escobedo et al., 2015). Estos datos indican que desde mediados del siglo XX en ciertos países de Europa, Japón y Estados Unidos han tenido un incremento porcentual en pacientes.

Una de las muchas aportaciones de estas investigaciones es que se han podido identificar 4 fases o etapas en que los cálculos se desarrollan dentro de los riñones o el aparato urinario (Daudon, 2014).

1ª etapa. Sobresaturación de la orina. Esto se produce en las nefronas, ya sea en el glomérulo o en la zona tubular donde se lleva a cabo el intercambio iónico y molecular,

en esta etapa inicial se produce un desequilibrio osmótico donde incluso se pueden observar cristales.

2ª etapa. Germinación cristalina, causada por la etapa 1. En esta se deposita un grano que se conoce como semilla el cual pueden ser residuos epiteliales o moléculas que cumplen la función de inductores de crecimiento cristalino donde algunos iones o moléculas dejan la solución sobresaturada y proceden a formar parte del sólido. Como se puede suponer la etapa 1 y la etapa 2 se llevan a cabo de manera instantánea y continua. En algunos casos se ha reportado que la brushita, whitlockita, urato de sodio son nucleadores del oxalato de calcio.

3ª etapa. Aumento de tamaño de partícula. Se puede afirmar que ya existe un desequilibrio iónico en las nefronas y se ha favorecido el desplazamiento del sistema de formación/disolución hacia la formación de la partícula, las interacciones electrónicas son favorables para que los cristales aumenten a un tamaño mayor de 200 μm a una velocidad tan rápida como 1 minuto y esta etapa es prácticamente irreversible.

4ª etapa. Ante el inminente crecimiento de la partícula y la incapacidad del organismo de poder disolverla se produce la deposición o retención del sólido cristalino en los túbulos renal o en las demás vías urinarias con el constante crecimiento y agregado de capas.

Como se ha documentado la litiasis es un padecimiento que se manifiesta una vez que el cálculo se ha formado y está afectando activamente los órganos con los que tiene contacto, por lo que en este momento aplicar el proceso de prevención es imposible. En esta etapa del padecimiento la clave es recuperar la condición del paciente y evitar la recurrencia, por ello se debe estudiar la composición de los cálculos renales. En otras regiones del mundo hay estudios locales sobre la composición cristalina de los cálculos donde se emplearon técnicas como FTIR, (Sekkoum et al., 2016), (Zhang et al., 2019); sin embargo, a nivel nacional no hay documentos descriptivos reportando la composición estructural o la presencia de metales pesados, apenas en algunos estudios tratan sobre la composición química de una manera general (Basulto-Martínez y Medina-Ocampo, 2019).

En general, se han clasificado algunos grupos en los cálculos dependiendo de sus componentes mayoritarios: los cálculos de calcio son los más comunes (Petit et al.,

2018), alrededor de un 75%, se presentan en forma de oxalatos o fosfatos. En general los litos cálcicos que se forman de oxalato están recubiertos de sangre proveniente de la pelvis renal lesionada por los cristales cortantes del oxalato. Los factores que favorecen la formación de estos cálculos son la hipercalcemia (exceso de calcio en la sangre), bajas concentraciones de citrato en la orina (el citrato es considerado un inhibidor de cálculos), así como la hiperoxaluria (Bazin et al., 2015), (exceso de oxalatos en la orina). En cuanto a la composición de fosfatos es más común encontrarlos en combinación con un oxalato. Un punto importante que considerar es que la alta pureza del fosfato se asocia a una falla renal grave ya que las nefronas no son capaces de acidificar el medio para el transporte iónico y se favorece la presencia de precipitados de fosfato. Los cálculos de ácido úrico y estruvita son menos comunes que los cálcicos lo cual podría representar aproximadamente el 15% del total de casos reportados (Li et al., 2018), el porcentaje restante se debe a una mezcla de todas las fases en proporciones similares.

Entre estos estudios se habla de fases cristalinas, pero no se menciona la composición atómica. Realizar estudios enfocados en elucidar la composición elemental de los cálculos renales aporta más información sobre las posibles patologías y podrían proveer a los médicos de mejorar sus tratamientos específicos para la destrucción del cálculo.

En 2017, médicos mexicanos realizaron una comparación teórica entre los efectos de metales pesados y sus posibles interacciones en enfermedades renales crónicas donde pudieron concluir que estos, constituyen un papel importante en la formación de cálculos. En el mecanismo de la litiasis urinaria se ha propuesto que los metales involucrados: zinc, aluminio, cadmio, y plomo podrían funcionar como catalizadores o promotores en el desarrollo del cálculo, los cuales forman sales poco solubles con fosfatos y oxalatos; estos últimos serían los componentes principales en los cálculos renales (Díaz García y Arceo, 2017).

1.3 METALES PESADOS

1.3.1 Influencia en el cuerpo humano

Considerando solo los metales pesados, tienen efectos nocivos en el cuerpo humano y su estudio ha cobrado mucha relevancia debido a que conforme aumentan las actividades industriales y su consecuente desarrollo e innovación se han empleado elementos que por sus altas interacciones electrónicas se usan como catalizadores, sin embargo, no son biodegradables y sí asimilables en el cuerpo humano donde están en continuo cambio metabólico, debido a que el cuerpo humano se rige por intercambios iónicos. En referencia hacia algunos metales pesados a continuación se enlistan los efectos negativos que de manera particular ocasionan en el ser humano (Londoño Franco, Londoño Muñoz, y Muñoz García, 2016).

1.3.2 Arsénico

Mayormente se encuentra en forma de arsenopirita (FeAsS) y es de uso recurrente en el tratamiento de maderas, bronceadores de piel, anticorrosivos, pesticidas y pinturas. Su uso como trisulfuro de arsénico se concentra como agente para eliminar el pelo en el curtido de pieles y en material pirotécnico. En humanos puede ingresar de manera respiratoria o en la dieta por algún alimento contaminado; puede producir complicaciones si se propician altas exposiciones de este metal como lesiones de la piel, daño pulmonar y vascular (Haug et al., 2007). Se clasifica en el grupo principal de sustancias cancerígenas favoreciendo el cáncer en la piel, el pulmón, faringe, hasta llegar a la vejiga y riñones.

1.3.3 Bario

Se encuentra en un 0.04% del total de la corteza terrestre, algunos de sus usos más comerciales forman una mezcla de diversos metales: sulfato de bario, sulfuro de zinc y óxido de zinc para formar un pigmento llamado litopona que se usa como tinte para pinturas. El sulfato de bario se emplea como químico de contraste en radiología mientras que el hidróxido de bario se puede usar como ablandador de agua. Los compuestos solubles del bario (cloruros, nitratos e hidróxidos) pueden producir irritación en la piel,

ojos, nariz, garganta. Por otro lado, el sulfato de bario es extremadamente insoluble y por ello se supone que no representa un peligro tóxico en el cuerpo humano, adicionalmente presenta radio opacidad por lo que es usado como medio contrastante en análisis de rayos X en los sistemas respiratorios, gastrointestinales y urinarios (Rubín & Strayer, 2001).

1.3.4 Cadmio

Es comúnmente usado en procesos industriales como pinturas, plásticos, pilas, baterías, soldaduras, fotografías, industria del tabaco y especialmente abonos para la agricultura. La principal absorción de este metal se lleva a cabo a través de los alimentos y agua, otra fuente de contaminación se produce por la absorción en las vías respiratorias (Jarup, 2000). Las personas cuyas dietas se componen principalmente de vegetales son más propensas a una mayor acumulación de cadmio ya que alimentos ricos en fibras como cereales, vegetales y papas contribuyen a una mayor exposición. La exposición prolongada a este metal resulta en anemias, osteoporosis, trastornos respiratorios, cáncer de próstata y disfunción renal; se ha comprobado que en los túbulos renales se puede acumular hasta por 30 años (Díaz García & Arceo, 2017).

1.3.5 Cobre

Se encuentra en equipos electrónicos, monedas, clavos, joyería, utensilios de cocina, pinturas, instrumentos musicales, principalmente el sulfato de cobre se usa como pesticida debido a su actividad fúngica y alguicida (Londoño Franco et al., 2016). Ciertamente el cobre es un elemento esencial para el ser humano y sus efectos se han estudiado cuando hay una deficiencia de este metal; principalmente se han reportado: anemias, neuropatías y anormalidades en la formación de huesos. Dejando a un lado los casos reportados de envenenamiento de cobre, los efectos mostrados por la ingesta excesiva son mareos, náuseas, dolor de cabeza, vómito y principalmente sangrado intestinal (Copper - Environmental Health Criteria 200, 1998).

1.3.6 Plomo

Sus compuestos más comunes son óxidos y tetraetilo de plomo, suele formar aleaciones con otros metales como estaño, cobre, arsénico, bismuto, cadmio y sodio. Sus usos principales radican en antidetonantes para gasolinas, monitores para computadoras y televisores, tintes de cabello, pigmentos, cosméticos, soldaduras e insecticidas. La ingesta de plomo se puede dar de manera indirecta a través del consumo de animales alimentados con forraje en un área contaminada; esta absorción resulta en el retraso en el desarrollo mental e intelectual de niños, en adultos la intoxicación se puede distribuir en el hígado, riñones y huesos, donde puede permanecer hasta por 20 años, por su valencia semejante al calcio (+2) (Jan et al., 2015). Pese a todos estos efectos es muy probable que los pacientes afectados eviten la muerte, pero con serios daños crónicos.

1.3.7 Vanadio

Los minerales de vanadio más importantes son el sulfuro de vanadio y el vanadato de plomo-zinc, el mayor uso que tiene este metal es emplearlo para producir aceros y herramientas en una combinación con el hierro de manera que se mejora la resistencia a la corrosión. El metavanadato de amonio se usa con mucha frecuencia en química analítica en la determinación de fósforo, su uso también se aplica en la revelación fotográfica y en la tinción y estampado de tejidos. El principal medio de ingreso es el sistema respiratorio y sus efectos en el cuerpo humano se pueden empezar a notar inclusive una hora después de la exposición (que puede ser breve). En animales de laboratorio se han observado afectaciones al corazón, pulmones, hígado, sistema nervioso y riñones. En humanos no hay mucha documentación sobre la exposición, aunque existe un reporte en España sobre la exposición bronquial a personal dedicado a la limpieza y escoria en calderas (Nordberg, 1998).

1.3.8 Zinc

El zinc está ampliamente distribuido en la naturaleza y comprende aproximadamente el 0.02% de la corteza terrestre, es utilizado de manera industrial porque al contacto con el aire forma una capa anticorrosiva de óxidos de zinc. Tiene diversos usos en aleaciones

con otros metales: con diferentes cantidades de cobre forma bronce, en su forma de cromato de zinc se emplea en pinturas y lacas, con hierro se usa ampliamente como protector anódico; adicionalmente cuando se mezcla con no metales también tiene diversas aplicaciones. El óxido de zinc se usa como pigmento en la elaboración de pinturas, el cianuro de zinc es componente de pesticidas, el sulfato de zinc es usado en productos astringentes por su acción cicatrizante, mientras que el cloruro de zinc tiene su uso en la industria textil (National Institutes of Health, 2022).

El zinc se considera un nutriente esencial ya que es un componente de las metaloenzimas que participa en la formación de proteínas; este metal debe tener un equilibrio adecuado ya que tanto su ausencia como su exceso producen afecciones al organismo. La ausencia de zinc afecta desde el mismo crecimiento, produce alteraciones cutáneas, letargo mental y reduce la cicatrización de heridas debido a su propiedad precipitante de las proteínas; por otro lado, la preparación de jugos de frutas ácidas en recipientes de hierro galvanizado desgastado produce una ingesta excesiva del metal, lo cual provoca mareos, náuseas, vómitos y afectaciones al sistema respiratorio. Se ha mencionado que el zinc tiene una gran utilidad por sus diversas aleaciones, pero ello también conlleva riesgos porque sus compuestos con metales pesados estarán incluidos en las intoxicaciones.

Debido a estos efectos nocivos y a su posible interacción en las etapas de formación del cálculo renal resulta importante determinar la cantidad de elementos traza. Una de las técnicas que ofrecen un análisis elemental y de trazas es la espectrometría de emisión atómica, ICP (espectrometría de plasma inductivamente acoplado). Entre las ventajas que tiene se encuentra la baja susceptibilidad a las interferencias químicas (Thomas, 2013), no hay mucha variación respecto a la excitación óptima si se compara con la técnica de llama y las concentraciones que se pueden detectar son menores del orden de hasta partes por millón (ppm)

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Identificar la presencia de metales pesados y la composición química en muestras de cálculos renales en la población del estado de Yucatán, proporcionados por el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY).

2.2 Objetivos específicos

1. Determinar elementos traza en el estudio elemental y ser los pioneros en estudios de la litiasis urinaria en el estado de Yucatán.
2. Identificar factores de riesgo asociados a la presencia de metales pesados.
3. Ampliar una base de datos de fases cristalográficas con 364 muestras de litos renales provenientes del HRAEPY.
4. Evaluar la evolución de la composición química en los litos renales para los pacientes que presentan recurrencia en intervenciones quirúrgicas provocadas por litiasis renal.
5. Proporcionar información precisa para elaborar diagnósticos que lleven a evitar la recurrencia de litiasis renal en pacientes del HRAEPY.

3 MARCO TEORICO

3.1 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X es un fenómeno en el cual los rayos X se desvían al incidir con una estructura periódica, por lo general un cristal. El principio básico de la difracción de rayos X se basa en la interacción de los electrones con la estructura cristalina de una muestra lo que da lugar a la dispersión de los rayos en diferentes direcciones. Los rayos X dispersados interfieren entre sí y producen un patrón característico en un detector, como una placa fotográfica o un detector electrónico. El patrón de difracción de rayos X resultante contiene información sobre la disposición espacial de los átomos en la estructura cristalina. Al analizar este patrón, se pueden determinar parámetros importantes como la distancia interatómica, la orientación de los planos cristalinos y la simetría de la estructura.

El fundamento físico de esta técnica se basa en las propiedades ondulatorias de los rayos X y en su interacción con los átomos de una estructura cristalina. Cuando los rayos X inciden sobre un cristal, los electrones de los átomos en la estructura cristalina son excitados por el campo electromagnético de los rayos X. Estas excitaciones se pueden describir como ondas que se propagan a través de los electrones. A medida que estas ondas se propagan, interactúan con los átomos vecinos y experimentan interferencia constructiva y destructiva (Stock y Cullity, 2001).

Los rayos dispersados experimentan interferencia constructiva cuando se encuentran en fase y por lo tanto se refuerzan mutuamente; bajo esta condición se cumple la ley de Bragg donde la diferencia de fase es igual a un número entero “n” de longitudes de onda tal que se cumple:

$$n\lambda = 2d \sin\theta$$

Donde n se denomina orden de difracción y debe ser un número entero congruente con el seno del ángulo θ menor o igual que 1, d representa la distancia interplanar y λ es la longitud de onda que genera los rayos X

Dependiendo de la naturaleza de la muestra se pueden emplear distintas variantes; en este caso se empleó la difracción de rayos X de polvos, la cual es una técnica utilizada para analizar la estructura cristalina de materiales en forma de polvo. A diferencia de la

difracción de rayos X de cristales individuales, donde se obtiene un patrón de difracción nítido y ordenado, en la difracción de polvos se obtiene un patrón difuso y más complejo.

Cuando se analiza un polvo, los cristales individuales están orientados de manera aleatoria en todas las direcciones posibles. Esto significa que los rayos X incidentes interactuarán con diferentes planos cristalinos en diferentes orientaciones. Como resultado, los rayos X dispersados por los diferentes cristales interferirán entre sí en el detector, lo que produce un patrón de difracción difuso (Gil-González et al., 2011).

La difracción de rayos X de polvos es ampliamente utilizada en la caracterización de materiales, especialmente en la investigación de materiales amorfos, materiales policristalinos, cerámicas, polvos metálicos, minerales y muchos otros materiales que se encuentran en forma de polvo. Permite obtener información valiosa sobre la estructura cristalina promedio, los tamaños de los cristales, las fases presentes y otros parámetros importantes para comprender las propiedades físicas y químicas de los materiales.

Debido a que los cristales están orientados aleatoriamente en un polvo, los rayos X dispersados por diferentes cristales llegan al detector con diferentes ángulos. Esto da lugar a múltiples haces de rayos X que interfieren entre sí, lo que resulta en un patrón de difracción difuso. El análisis de los datos del patrón de difracción de polvos implica la comparación con bases de datos de difracción y la aplicación de métodos matemáticos de refinamiento estructural para determinar los parámetros cristalográficos del material, como los parámetros de red, las orientaciones de los planos cristalinos y las fases presentes. Para medir muestras en polvo se suele emplear la configuración de Bragg-Brentano (Figura 4) donde la fuente de rayos X y el detector se localizan a igual distancia y ángulo de superficie que la muestra analizada y el ángulo formado 2θ tiene variación continua.

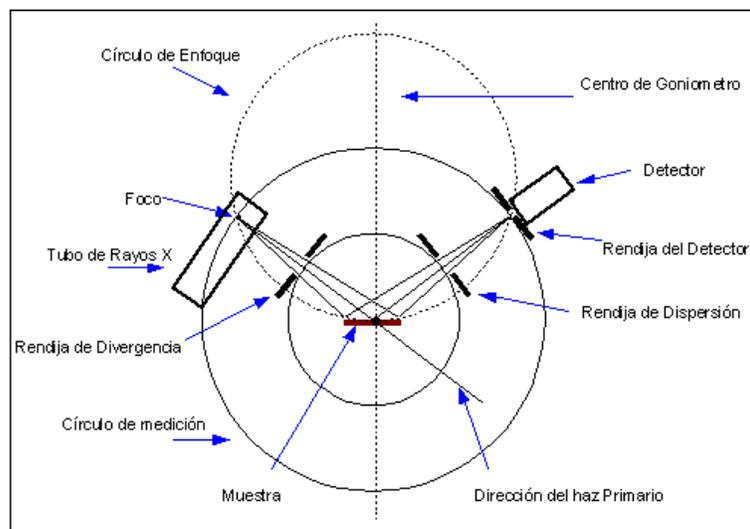


Figura 4. Diagrama de configuración Bragg-Brentano (Tomado de: <http://www.fis.puc.cl/~serv-fis/rayosx/teoria.html>)

3.2 Espectrometría de inducción de plasma

La espectrometría de inducción de plasma acoplada a un detector de masas (ICP-MS, por sus siglas en inglés) es una técnica analítica que combina el uso de un plasma de acoplamiento inductivo (ICP) con un detector de masas. Esta técnica se utiliza para la determinación de elementos químicos y la cuantificación de su concentración en muestras. En la espectrometría de ICP-MS, la muestra que es usualmente un líquido se introduce a través de un capilar mediante una bomba peristáltica a un ritmo de 1mL/min dirigido a un nebulizador donde se convierte en gotas con forma de aerosol muy fino, posteriormente una corriente de gas argón lleva las gotas por efecto "Venturi" hacia otra cámara donde se encuentra la antorcha de ionización. En la cámara de la antorcha, la cual se compone de un tubo de cuarzo, se forma el plasma debido a un campo electromagnético muy fuerte el cual puede alcanzar temperaturas superiores a los 10000K, en este espacio se ioniza la muestra formándose iones positivos.

Los iones generados se trasladan hacia el detector de masas, que se forma de tres componentes principales: analizador de masas, detector y el sistema de procesamiento de datos. El analizador de masas separa los iones en función de su relación masa/carga (m/z), lo que permite la identificación de los diferentes elementos presentes en la muestra. En el detector se registra la cantidad de iones en cada relación m/z y se genera

una señal eléctrica proporcional a la concentración de cada elemento. El sistema de procesamiento de datos registra la señal generada por el detector, lo que permite la generación de un espectro de masas y el cálculo de las concentraciones de los elementos analizados.

La espectrometría de ICP-MS es sumamente sensible superando otras técnicas de caracterización elemental como SEM y XRF ya que permite la detección y cuantificación de una amplia gama de elementos, desde metales pesados hasta elementos traza.

Esta técnica se utiliza en una variedad de aplicaciones, como análisis medioambientales, control de calidad en la industria farmacéutica y de alimentos, estudios geológicos, análisis forenses, entre otros. La espectrometría de ICP-MS es una herramienta poderosa y versátil en la investigación y análisis químico.

Se han mencionado las ventajas de esta técnica, pero para tener el 100% del éxito en el análisis, se debe mencionar el correcto tratamiento de la muestra para obtener resultados precisos y sobre todo confiables. Algunos puntos importantes que considerar son:

1. Selección de contenedores y limpieza: Utilizar contenedores limpios y adecuados para la muestra, normalmente se deben usar recipientes de vidrio o plástico de alta calidad, como tubos de polipropileno, son comúnmente utilizados.

2. Preparación de la muestra: Si la muestra es sólida, muy probablemente se deba realizar una digestión ácida para disolver los materiales y convertirlos en una forma adecuada para el análisis. Esto implica agregar ácidos, como ácido nítrico (HNO_3) o una mezcla (agua regia) de ácido nítrico y ácido clorhídrico (HCl), y aplicar calor para descomponer la muestra, normalmente mediante una digestión en horno de microondas.

3. Filtración y clarificación: Dependiendo de la naturaleza de la muestra y el análisis requerido, puede ser necesario filtrar y clarificar la muestra para eliminar partículas, sedimentos u otros materiales que puedan interferir con el análisis o dañar el equipo. Se pueden utilizar filtros de membrana o papel de filtro para este propósito.

4. Estándares de calibración y control de calidad: Preparar estándares de calibración utilizando soluciones patrón certificadas para establecer una curva de

calibración y convertir las señales del instrumento en concentraciones cuantitativas. Además, se recomienda incluir muestras control para monitorear la precisión y precisión del análisis.

5. Limpieza del equipo: Es importante limpiar y enjuagar adecuadamente el equipo utilizado, como pipetas, probetas y tubos, para evitar la contaminación cruzada entre muestras y posibles residuos que puedan afectar los resultados del análisis.

4. METODOLOGIA

4.1 Preparación de la muestra

Se recibieron 364 muestras de litos renales provenientes del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, las cuales fueron proporcionadas por el Dr. Juan Pablo Flores Tapia, jefe del Departamento de Urología. Las muestras fueron identificadas por nombre y apellido de cada paciente y una clave numérica única para caso de estudio, en algunas ocasiones el paciente se puede repetir porque ha acudido en más de una ocasión a consulta médica y de esta forma se le puede dar un seguimiento. Cada muestra fue fotografiada con una escala para poder observar el tamaño total de los cálculos y en caso de estar formados por capas, observar el tamaño de cada capa o alguna particularidad. Las muestras seleccionadas para los análisis fueron pulverizadas en un mortero de ágata hasta obtener un polvo muy fino de tal manera que sea lo más homogénea posible.

4.2 Análisis ICP-MS

Del total de las 364 muestras, 137 fueron seleccionadas para realizar el análisis de ICP-MS esto debido a la cantidad de peso disponible; 0.5 g pulverizados fueron pesados en una báscula analítica OHAUS con sensibilidad de 0.01mg. Posteriormente se llevó el polvo a un vaso de teflón donde se agregaron 10 mL de ácido nítrico J.T Baker grado reactivo (70% de pureza) previamente destilado, se empleó el sistema de digestión por microondas “CEM-MARS 6” en un carrusel con capacidad para 24 muestras. Las condiciones de calentamiento se llevaron a cabo con una rampa de inicio de 5.5 min hasta llegar a 175°C, manteniendo esta temperatura durante 4.5 min y su posterior enfriamiento durante 15 min. Posteriormente, las muestras digeridas se pasaron por un filtro de microfibra de vidrio GF/A de 90 mm de diámetro empleando embudos previamente lavados con solución de ácido nítrico destilado al 2% para finalmente llevarlas a un volumen final de 25mL empleando agua bidestilada-desionizada y matraces volumétricos.

Se empleó el equipo “Thermo Scientific iCAP RQ ICP-MS” para la curva de calibración y la medición de muestras. En la curva de calibración se utilizó la solución “12 component

ICP standard in 2% HNO₃, High purity standards” con los metales: Aluminio (Al), Arsénico (As), Bario (Ba), Cadmio (Cd), Cobalto (Co), Cobre (Cu), Cromo (Cr), Hierro (Fe), Níquel (Ni), Plomo (Pb), Vanadio (V) y Zinc (Zn); se emplearon soluciones desde 0.01 a 5 ppm (ver anexo 5). Para insertar la muestra en el equipo se tomó una alícuota de 0.5 mL + 4.5 mL de agua bidestilada-desionizada, es decir una dilución 1:10 (Figura 5). Esta dilución se realizó principalmente para mantener la acidez en un rango no mayor al 6% para conservar la integridad del equipo. Por cada muestra que entra al equipo se realizaron 3 mediciones en un lapso de 1 minutos y se promedia el valor obtenido. Adicionalmente se usó un control interno de Indio con un porcentaje de recuperación mayor al 90%.



Figura 5. Muestras de ICP

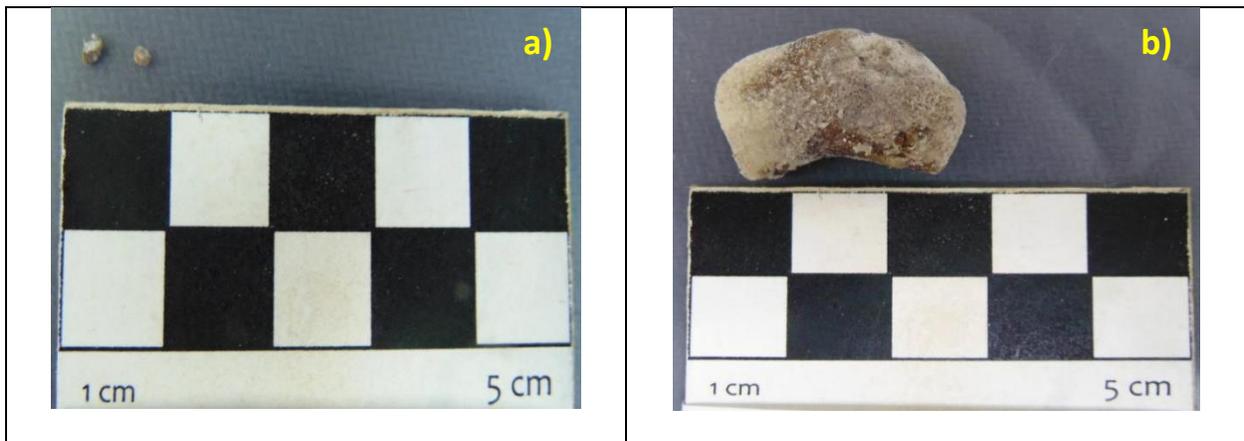
4.3 Análisis DRX

Las muestras molidas fueron depositadas en un portamuestras de silicio orientado para eliminar el ruido de fondo del difractograma. Los patrones de difracción de rayos X fueron registrados con una geometría de Bragg-Bentano a temperatura ambiente con radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) en un difractómetro D8 Advance (Bruker) equipado con un detector linxeye. Los difractogramas se registraron de 8 a 120° (2θ) a una velocidad de 0.02° apertura de paso y 3s tiempo de paso. El software EVA (Bruker AXS, Karlsruhe, Alemania) se utilizó para identificar las fases minerales con la base de datos de ICDD (International Centre for Diffraction Data, PDF2, 2003).

5. RESULTADOS

5.1 Análisis demográfico

Todas las muestras fueron fotografiadas, medidas y pesadas (Figura 5). De manera general las dimensiones varían desde 2 mm hasta los 3 cm y pesaron desde 20 mg hasta 14 g; cada lito presenta coloración y características heterogéneas. En la figura 6 e) y f) se observan características diferentes entre la superficie y el interior del lito donde se aprecia la formación de capas; esto concuerda con la teoría de la nucleación y crecimiento cristalino. Las muestras fueron identificadas con números consecutivos desde el 3 hasta el 366 y cada número representa un ingreso hospitalario pudiéndose repetir si el paciente presentó recurrencia. Los números de asignación y recolección de litos fueron desde el año 2018 hasta finales del 2022. En este trabajo no se mencionarán nombres de pacientes por motivos de confidencialidad, únicamente se tratará su identificación con el número asignado. Por ejemplo: los litos con identificación 57 y 122 pertenecen a un mismo hombre de 44 años proveniente del municipio de Temozón.



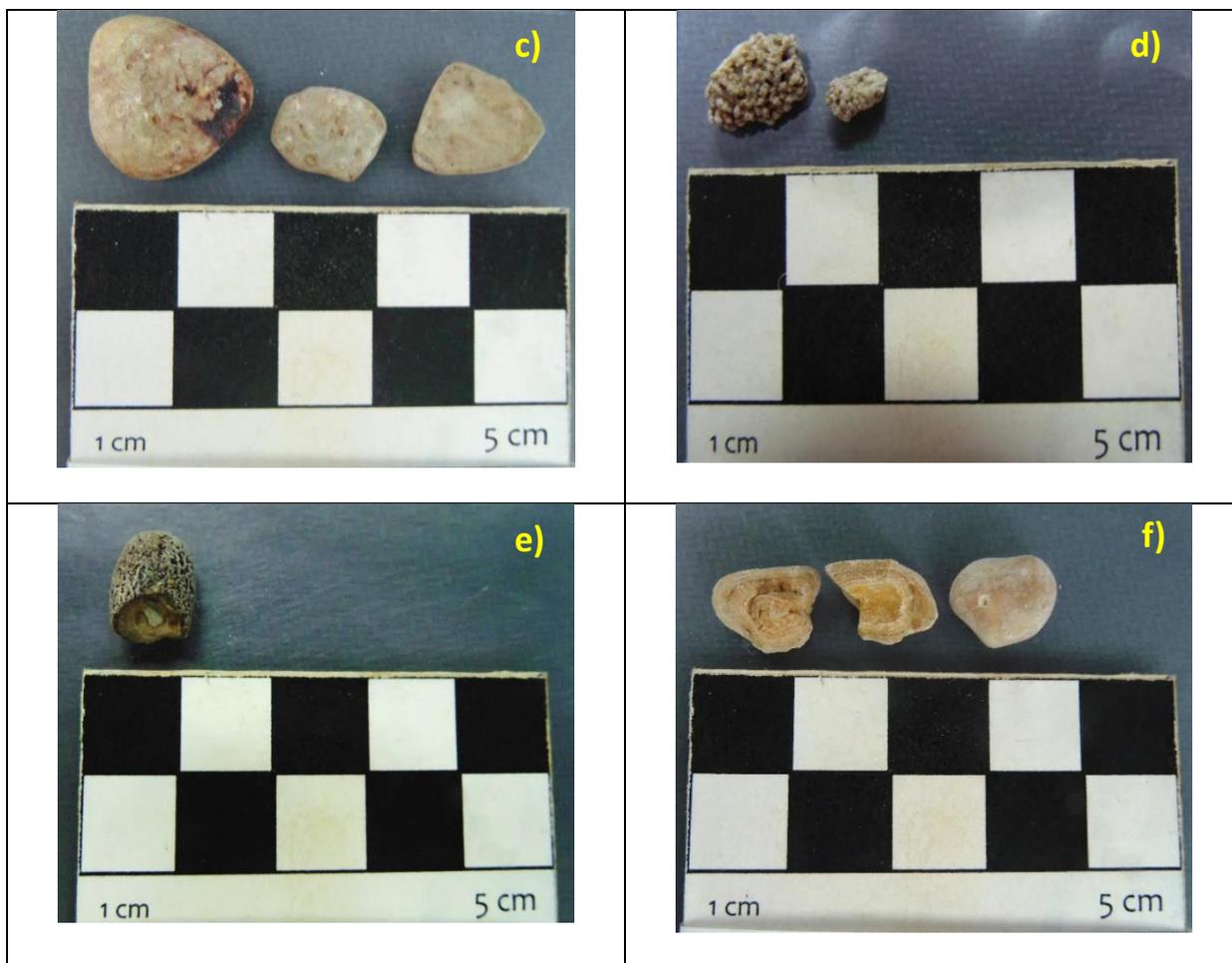


Figura 6. Fotografías convencionales de litos: a) lito 98, b) lito 38, c) lito 58, d) lito 3, e) lito 144, f) lito 181

Como primer análisis comparativo se tomó en cuenta el sexo de los pacientes clasificándolos en hombres y mujeres, dado que a nivel mundial se ha publicado que los hombres tienen mayor afección por este padecimiento (Romero, Akpinar, y Assimos, 2010), sin embargo, en la población recolectada (Figura 7) se puede apreciar que las mujeres representan el 67% de casos y el restante 33% son hombres.

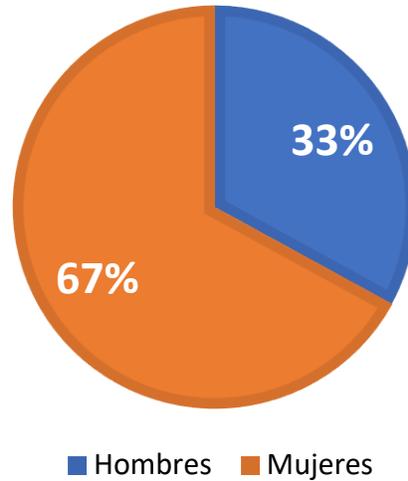


Figura 7. Porcentaje de la distribución de litos por sexo en el Estado de Yucatán

Otra característica importante son las edades donde se presentan con mayor frecuencia los litos (Figura 8), siendo un amplio rango que va desde los 30 años hasta los 70 alcanzando el pico en la década de 40 a 49 años. Esta información sí coincide con los estudios que afirman que la mayoría de la población de riesgo se da entre población trabajadora de 30 a 55 años (Gras et al., 2007). Finalmente, combinando edades y sexo entre la población de estudio, se presenta un caso de litiasis infantil y en la década de >70 años, y los hombres presentan mayoría en proporción respecto a las mujeres. Esto representa un cambio significativo a lo que se ha reportado a nivel mundial donde se reporta por cada caso de litiasis en mujeres existe 2 en hombres (Sorokin et al., 2017), estos resultados proporcionan relevancia en estudiar detalladamente la población yucateca para diseñar diagnósticos específicos con el fin de evitar la recurrencia en la litiasis local.

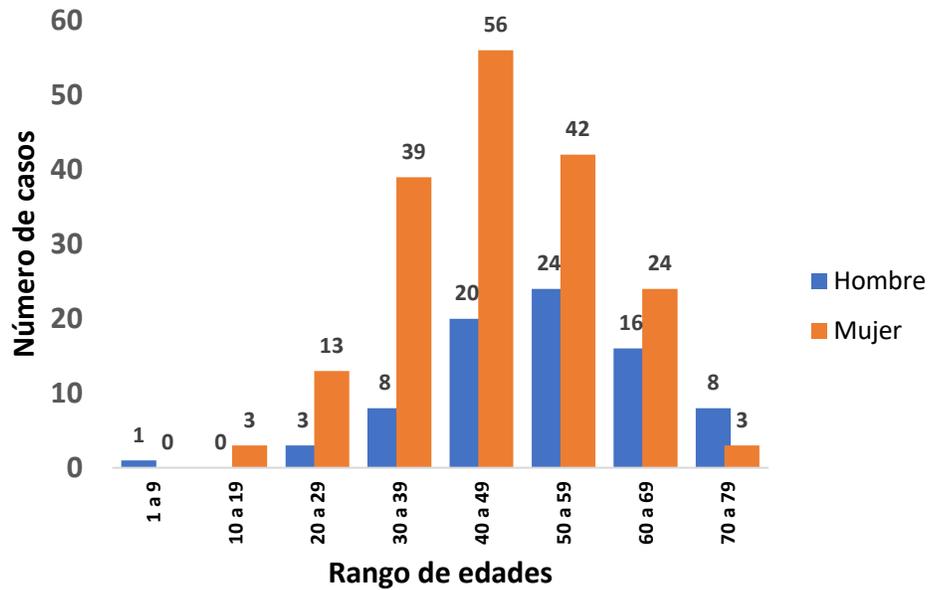


Figura 8. Clasificación de litiasis por grupos de edades de 10 años

5.2 Identificación de fases por difracción de rayos X

Se realizó el análisis de difracción de rayos X a 263 litos que provienen de pacientes exclusivamente del HRAEPY y se complementó la información con un estudio de 84 litos (Cruz-May et al., 2021) provenientes de la misma institución con el fin de aumentar la población; en total de 347 litos.

Los difractogramas obtenidos son en su mayoría una mezcla de fases cristalinas donde se contabilizaron 8 de ellas, las cuales se describen en el Cuadro 1. en el que se muestra el grupo funcional, nombre del compuesto, descripción química y el número de la tarjeta PDF utilizada para identificarla en relación con la base de datos ICDD (*International Centre for Diffraction Data*, por sus siglas en inglés).

| Grupo funcional | Nombre mineralógico | Nombre químico | Fórmula Química | PDF |
|---|---------------------|--------------------------------------|---|-------------|
| Oxalato CaC_2O_4 | Whewellita | Oxalato de calcio monohidratado | $(\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O})$ | 00-020-0231 |
| | Weddelita | Oxalato de calcio dihidratado | $(\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O})$ | 00-017-0541 |
| Fosfato PO_x | Hidroxiapatita | Fosfato de calcio hidroxilado | $(\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH}))$ | 00-003-0747 |
| | Estruvita | Fosfato de amonio y magnesio | $(\text{Mg}(\text{NH}_4)(\text{PO}_4) \cdot 6\text{H}_2\text{O})$ | 00-015-0762 |
| | Brushita | Fosfato de calcio hidratado | $(\text{Ca}(\text{PO}_3\text{OH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O})$ | 00-001-0395 |
| | Whitlockita | Fosfato anhidro de calcio y magnesio | $(\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{PO}_3\text{OH})(\text{PO}_4)_6)$ | 00-042-0578 |
| Urato $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ | Uricita | Ácido úrico anhidro | $(\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3)$ | 00-031-1982 |
| | Marchettita | Urato ácido de amonio | $(\text{NH}_4\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_4\text{O}_3)$ | 00-052-2414 |

Cuadro 1. Fases cristalinas obtenidas del análisis de difracción de rayos X

Una vez obtenidos los difractogramas, se realizó un análisis semicuantitativo con el programa EVA proveniente del software D8 Advance Bruker para calcular el porcentaje de cada fase por comparación entre las intensidades de los patrones estándar con la intensidad de las fases identificadas, considerando que la suma total de todas las fases representa 100% en peso.

En el anexo 1 se observa la composición cristalina detallada de las 263 muestras y su clasificación en una de 4 categorías: “oxalato, fosfato, urato y mixta”. El criterio empleado fue considerar la suma de las fases en base a su grupo funcional principal, es decir si una o más fases de un mismo grupo funcional es mayor a 50% se asigna este grupo y si en la suma ningún grupo funcional supera el valor de 50% se considera mixta.

En un análisis de fases mayoritarias (Figura 9) se observa que hubo un cambio en la proporción respecto al tamaño de la población analizada. Cruz-May en 2021 reportó que las proporciones de oxalato y fosfato son similares al tener una variación de 3% favoreciendo al oxalato. En el análisis de 263 litos de este trabajo se observa un cambio de más de 10 puntos porcentuales de diferencia entre oxalato (42%) y fosfato (31%). Finalmente, analizando los 347 litos como un solo conjunto se observa que la diferencia entre oxalato y fosfato es evidente, mientras que la fase de urato se mantiene constante independientemente del tamaño de la población de estudio. Los valores obtenidos son muy diferentes a lo reportado en la comunidad mundial donde la fase de oxalato es predominante encontrándose por encima de un 70%, la fase de fosfato oscila entre 15%

a 20% y la fase de Urato cambia de 5% a 10% (Dominique Bazin et al. 2015; Cloutier et al. 2015; Daudon 2014; Petit et al., 2018)

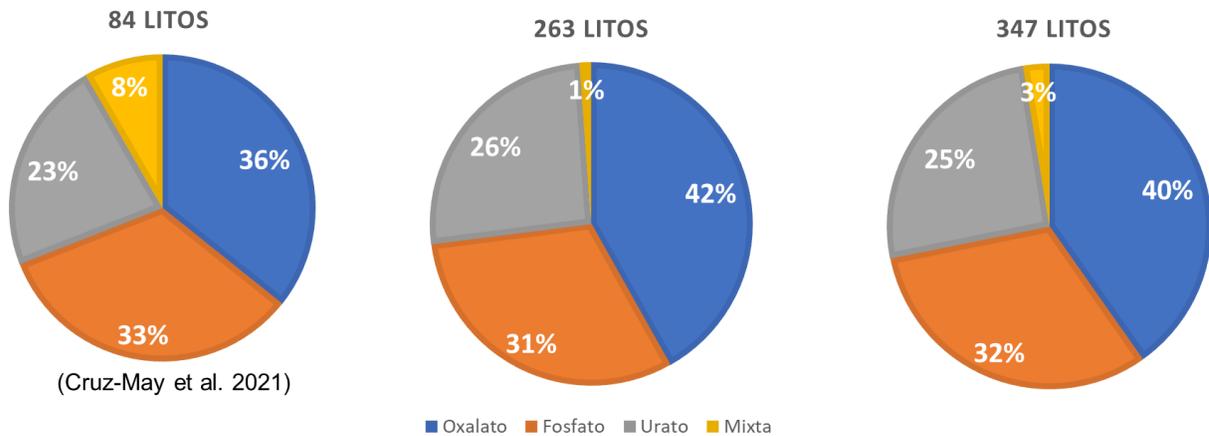


Figura 9. Gráfico de pastel de la clasificación de fases en litos renales

Es oportuno resaltar la importancia de conocer la composición de los cálculos en la región o al menos en el estado de Yucatán ya que sugiere un tratamiento específico y sobre todo si los pacientes presentan metales traza. En este trabajo no se pudo comprobar una fase constituida por algún metal pesado, ya sea porque estos no forman estructuras cristalinas encontrándose en su forma amorfa o bien las señales son enmascaradas por fases en mayor proporción.

5.2.1 Casos de estudio particulares en casos de reincidencia

El análisis de rayos X proporcionó información muy útil sobre la evolución de los litos renales en pacientes que presentaron recurrencia, 11 pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en al menos dos hospitalizaciones en distintas fechas y el análisis reveló que la composición de los litos cambia de fase cristalina, ya sea en forma gradual e inclusive llegando a cambiar su composición en un 100%. En lo que respecta al sexo de los pacientes que presentaron recurrencia prácticamente se encuentran de manera equitativa, las mujeres representaron un 54% y los hombres el restante 46%.

| Número Whewellita Weddellita Hidroxiapatita Whitlokita Estruvita Uricita Marchettita Composición mayoritaria | | | | | | | | | |
|--|-----|------|------|------|------|------|------|------|---------|
| Paciente A Mujer | 37 | | | 30.9 | | 69.1 | | | Fosfato |
| | 50 | 42.6 | | 44.9 | | 12.5 | | | Fosfato |
| Paciente B Hombre | 175 | 95.6 | | 4.4 | | | | | Oxalato |
| | 256 | 35 | 8.2 | | | | 56.9 | | Urato |
| Paciente C Hombre | 102 | 23.3 | | | | | 37.7 | 39 | Urato |
| | 134 | 17.1 | | | | | 68 | 14.9 | Urato |
| Paciente D Hombre | 57 | 5.5 | | | | | 94.5 | | Urato |
| | 122 | 61.2 | | | | | 38.8 | | Oxalato |
| Paciente E Mujer | 6 | 58.5 | | 18.3 | | 23.2 | | | Oxalato |
| | 79 | | | 20 | | 80 | | | Fosfato |
| Paciente F Mujer | 46 | 32.5 | 30 | 25.2 | 12.4 | | | | Oxalato |
| | 115 | | | 100 | | | | | Fosfato |
| Paciente G Mujer | 103 | 47.4 | | | | 52.6 | | | Fosfato |
| | 126 | 89.9 | | | | 10.1 | | | Oxalato |
| Paciente H Mujer | 76 | 100 | | | | | | | Oxalato |
| | 108 | | | 100 | | | | | Fosfato |
| Paciente I Mujer | 111 | | | 100 | | | | | Fosfato |
| | 112 | | | 61 | | 39 | | | Fosfato |
| | 130 | | | 39.7 | | 60.3 | | | Fosfato |
| | 138 | | | 53.4 | | 46.6 | | | Fosfato |
| Paciente J Hombre | 74 | 14.4 | | | | | 85.6 | | Urato |
| | 133 | 38.5 | 55.3 | 6.2 | | | | | Oxalato |
| Paciente K Hombre | 163 | 39.4 | 46.6 | 14 | | | | | Oxalato |
| | 274 | 32.7 | | 53.3 | | 14.1 | | | Fosfato |

Cuadro 2. Análisis de difracción de rayos X a pacientes con recurrencia hospitalaria

En el Cuadro 2 se observa al paciente B identificado con claves 175 y 256 presenta un cambio de fase de oxalato hacia fosfato, caso contrario lo presenta el paciente D identificado con las claves 57 y 122 ya que inicia con urato y posteriormente presenta oxalato. Uno de los casos más representativos se da en el paciente H con claves 76 y 108 donde la primera fase es 100% oxalato (Figura 10) para posteriormente cambiar en 100% fosfato (Figura 11).

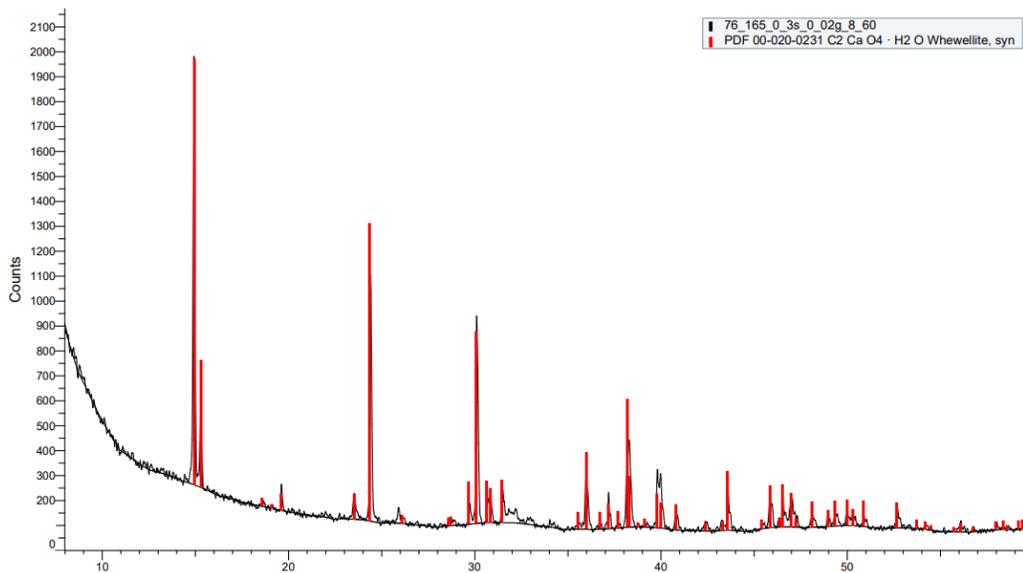


Figura 10. Difractograma del lito número 76 con fase 100% Whewellita

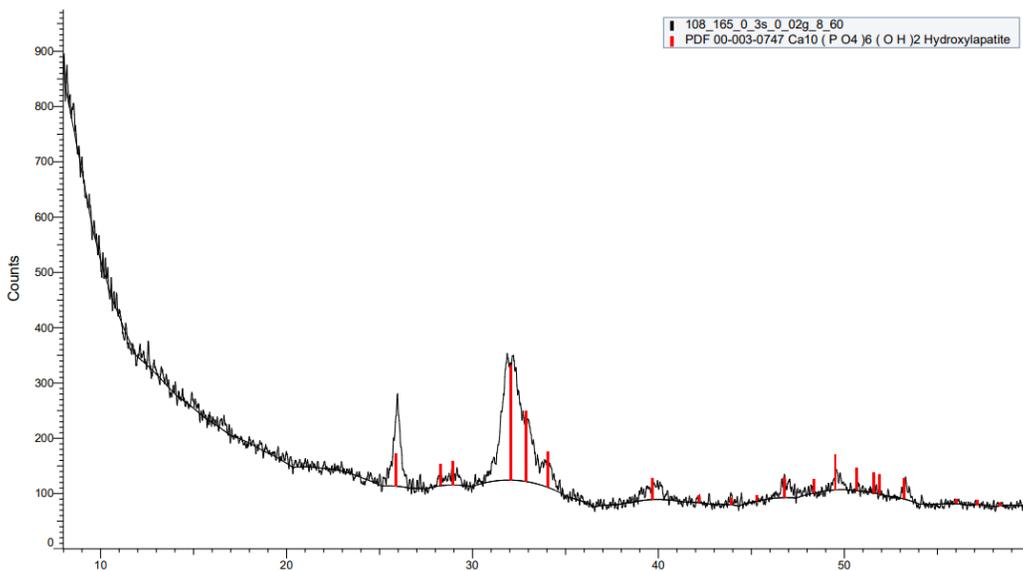


Figura 11. Difractograma del lito número 108 con fase 100% Hidroxiapatita

Este comportamiento variable se presenta en pacientes con más de una recurrencia, el Paciente I con claves 111, 112, 130 y 138 presenta cambios en su composición. El lito 111 se compone de 100% fosfato en hidroxiapatita, en la segunda intervención quirúrgica, lito 112, presenta 61% hidroxiapatita y 39% estruvita, la tercera intervención hospitalaria, lito 130, reporta 40% de hidroxiapatita y 60% de estruvita; por último, en la cuarta

intervención, lito 138, reporta prácticamente la misma proporción 51% hidroxapatita 49% estruvita.

Finalmente, en la Figura 12 se realizó un comparativo con 250 litos (debido a que no se pudo obtener datos de 13 pacientes) para relacionar las fases más abundantes con el sexo de los pacientes, resultando que los litos en las mujeres predominan fases de oxalatos y fosfatos mientras que en los hombres la fase mayoritaria está constituida únicamente por uratos.

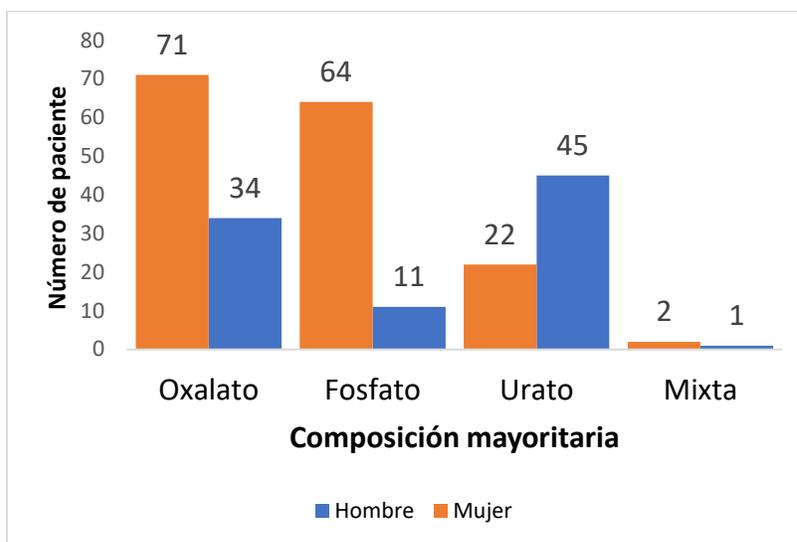


Figura 12. Clasificación de litos por grupo mayoritario y sexo

Estos resultados son de vital importancia para la parte clínica ya que permitirá elaborar diagnósticos cada vez más personalizados no solo para el tipo de paciente sino por cada evolución que presente el individuo.

5.3 Análisis de elementos traza por ICP-MS

Para realizar el análisis de ICP-MS se consideró aquellas muestras cuyo peso fuera superior a 2 gramos, debido a que la técnica es de naturaleza destructiva y para garantizar resultados confiables se necesitan al menos 500 miligramos de muestra; el restante del lito se utilizará para otros análisis posteriores. De un total de 364 litos, 137 fueron analizados para identificar doce metales pesados y de esos, 46 fueron seleccionados para un análisis por triplicado debido a que las muestras biológicas pueden representar una variabilidad natural. El análisis por triplicado permitió obtener

valores estadísticos confiables, reproducibles y sobre todo se redujo el impacto por errores y valores atípicos. En el cuadro 3 y el anexo 2, en forma de gráfico, se observan los promedios y desviaciones estándar para los 46 litos analizados, donde se identificaron 4 de 12 posibles metales pesados. En el anexo 3 se enlistan los valores obtenidos por cada triplicado y en el anexo 4 se encuentran los valores de los 137 litos.

| Muestra | Aluminio | | Hierro | | Zinc | | Bario | |
|---------|----------|---------|--------|---------|---------|----------|--------|---------|
| 20 | 41.12 | ± 6.75 | 22.88 | ± 5.73 | 52.64 | ± 29.35 | 53.70 | ± 32.91 |
| 27 | 19.09 | ± 9.23 | 7.16 | ± 2.82 | 107.63 | ± 16.94 | 22.56 | ± 19.58 |
| 30 | 118.55 | ± 31.93 | 57.42 | ± 10.31 | 632.08 | ± 168.54 | 86.60 | ± 17.42 |
| 55 | 13.81 | ± 6.31 | 3.48 | ± 0.38 | 19.93 | ± 12.54 | 49.64 | ± 32.74 |
| 59 | 84.76 | ± 24.36 | 167.09 | ± 15.91 | 264.88 | ± 10.29 | 48.07 | ± 9.59 |
| 71 | 17.29 | ± 10.40 | 4.48 | ± 0.27 | 13.21 | ± 11.03 | 23.05 | ± 19.97 |
| 74 | 20.26 | ± 4.82 | 4.99 | ± 1.50 | 28.76 | ± 6.07 | 75.12 | ± 16.72 |
| 81 | 97.17 | ± 7.17 | 126.79 | ± 2.35 | 306.32 | ± 10.95 | 73.07 | ± 17.66 |
| 83 | 72.51 | ± 30.66 | 106.13 | ± 4.30 | 419.95 | ± 2.77 | 13.76 | ± 14.53 |
| 114 | 117.82 | ± 9.95 | 95.64 | ± 12.33 | 742.60 | ± 54.10 | 142.86 | ± 9.24 |
| 119 | 0.00 | ± 0.00 | 1.50 | ± 2.10 | 0.00 | ± 0.00 | 0.00 | ± 0.00 |
| 137 | 0.00 | ± 0.00 | 8.47 | ± 4.32 | 0.00 | ± 0.00 | 0.00 | ± 0.00 |
| 148 | 16.44 | ± 7.81 | 77.49 | ± 1.62 | 57.41 | ± 19.28 | 58.86 | ± 27.59 |
| 157 | 31.22 | ± 27.10 | 24.15 | ± 7.59 | 58.55 | ± 35.51 | 74.15 | ± 32.57 |
| 159 | 300.83 | ± 98.15 | 276.11 | ± 72.52 | 623.52 | ± 54.68 | 180.38 | ± 34.11 |
| 164 | 36.38 | ± 16.27 | 116.85 | ± 6.44 | 78.78 | ± 32.42 | 46.73 | ± 36.43 |
| 170 | 43.69 | ± 4.69 | 208.59 | ± 7.07 | 39.69 | ± 5.41 | 27.32 | ± 9.38 |
| 181 | 23.07 | ± 13.64 | 17.01 | ± 1.49 | 31.43 | ± 7.33 | 26.48 | ± 5.27 |
| 214 | 269.65 | ± 34.56 | 348.04 | ± 16.53 | 1302.20 | ± 40.65 | 151.22 | ± 26.98 |
| 230 | 177.18 | ± 30.06 | 275.22 | ± 7.79 | 425.79 | ± 25.74 | 128.25 | ± 32.39 |
| 251 | 29.35 | ± 29.93 | 13.53 | ± 8.62 | 27.51 | ± 6.35 | 44.75 | ± 7.37 |
| 253 | 88.42 | ± 25.03 | 279.40 | ± 29.97 | 193.13 | ± 16.07 | 76.45 | ± 30.78 |
| 263 | 148.90 | ± 38.05 | 163.66 | ± 6.09 | 660.23 | ± 11.41 | 113.96 | ± 21.42 |
| 271 | 93.15 | ± 14.63 | 213.31 | ± 10.09 | 215.34 | ± 4.70 | 67.61 | ± 13.19 |
| 274 | 105.10 | ± 5.40 | 136.59 | ± 6.85 | 489.29 | ± 24.02 | 86.60 | ± 28.29 |
| 276 | 111.95 | ± 30.92 | 170.62 | ± 10.28 | 476.70 | ± 15.21 | 82.97 | ± 10.88 |
| 287 | 139.92 | ± 46.48 | 237.49 | ± 12.57 | 317.56 | ± 30.76 | 115.79 | ± 42.32 |
| 291 | 9.84 | ± 4.22 | 7.24 | ± 0.71 | 23.65 | ± 10.56 | 41.84 | ± 29.17 |
| 293 | 33.23 | ± 7.16 | 198.87 | ± 3.38 | 83.17 | ± 2.60 | 58.27 | ± 9.99 |
| 296 | 8.90 | ± 0.80 | 5.15 | ± 0.22 | 37.34 | ± 1.42 | 64.85 | ± 10.63 |
| 298 | 17.79 | ± 14.36 | 8.52 | ± 0.42 | 34.58 | ± 5.64 | 69.36 | ± 16.50 |
| 301 | 55.70 | ± 43.23 | 69.65 | ± 3.03 | 58.15 | ± 28.56 | 70.44 | ± 49.16 |
| 309 | 14.81 | ± 5.65 | 27.76 | ± 0.37 | 34.20 | ± 10.64 | 67.74 | ± 28.47 |
| 310 | 71.55 | ± 6.01 | 164.42 | ± 10.85 | 219.61 | ± 7.19 | 109.12 | ± 2.68 |
| 325 | 58.62 | ± 58.93 | 13.06 | ± 4.35 | 37.11 | ± 4.40 | 71.57 | ± 11.29 |
| 326 | 88.73 | ± 56.26 | 116.20 | ± 17.05 | 266.23 | ± 49.64 | 92.40 | ± 61.70 |

| | | | | |
|-----|----------------|---------------|----------------|----------------|
| 330 | 172.02 ± 17.68 | 162.54 ± 5.53 | 339.66 ± 16.93 | 178.80 ± 29.57 |
| 337 | 9.69 ± 10.05 | 6.55 ± 0.41 | 20.18 ± 6.54 | 53.46 ± 4.39 |
| 338 | 22.65 ± 28.98 | 26.95 ± 5.75 | 25.12 ± 5.74 | 46.38 ± 14.80 |
| 341 | 64.09 ± 6.02 | 269.46 ± 5.07 | 69.44 ± 15.87 | 95.72 ± 16.76 |
| 342 | 11.12 ± 2.45 | 5.47 ± 0.60 | 31.00 ± 3.09 | 69.11 ± 2.93 |
| 346 | 10.49 ± 11.33 | 6.72 ± 0.61 | 31.66 ± 0.68 | 59.17 ± 3.44 |
| 348 | 176.29 ± 26.24 | 156.99 ± 9.54 | 276.64 ± 8.94 | 122.23 ± 29.74 |
| 349 | 209.78 ± 60.15 | 160.57 ± 8.74 | 450.84 ± 33.69 | 187.04 ± 43.62 |
| 351 | 45.43 ± 9.70 | 27.65 ± 3.20 | 266.19 ± 34.10 | 81.98 ± 16.32 |
| 352 | 54.65 ± 5.02 | 73.04 ± 2.89 | 314.82 ± 5.10 | 82.83 ± 13.47 |

Cuadro 3. Concentraciones promedio y desviaciones estándar de metales pesados identificados en 46 litos. [Todos los valores se reportan en partes por millón (ppm)].

En la mayoría de los casos el valor de la desviación estándar es muy razonable confirmándose el objetivo del triplicado sin embargo en algunos litos la variabilidad es significativa; analizando el lito 81 para el metal bario el valor es de 73 ± 17 ppm. Esta variación puede deberse a la heterogeneidad del lito que superficialmente se observa homogéneo (Figura 13), pero con una imagen más detallada (Figura 14) se observan múltiples capas como resultado de la 3ª y 4ª etapa del crecimiento cristalino.



Figura 13. Foto convencional del lito 81



Figura 14. Foto estereoscópica del lito 81

En los litos con valores donde se presenta variación, se encuentran en concentraciones bajas de partes por millón donde la variabilidad aumenta significativamente debido a uno de los valores obtenidos, por esta razón se pueden aceptar los valores obtenidos y la confiabilidad del método es aceptable.

Del total de n=137 litos analizados se identificaron doce metales pesados, de los cuales cuatro están presentes en casi todas las muestras: aluminio (131), bario (124), hierro (136) y zinc (131); seguidamente el plomo se detectó en 16 litos, el cobre se identificó en 5, el arsénico, cadmio y cromo se encontraron en 2, el níquel, vanadio y cobalto en un solo lito.

Para los 4 metales más abundantes se realizó un gráfico de caja y bigote (Figura 15) con el fin de describir la distribución de concentraciones que hay entre toda la población de pacientes analizados. Primeramente, se puede observar que los cuatro metales tienen una distribución asimétrica y se agrupan hacia el límite inferior (gráfico inserto superior derecha). Otra característica es que todas las muestras superan los valores máximos permisibles (Cuadro 4) para la ingesta diaria recomendada de acuerdo con la normatividad oficial (NOM-127-SSA1-1994). Por lo tanto, el afirmar que todos los pacientes presentan intoxicación sería erróneo ya que los metales detectados se encuentran encapsulados en los litos; sin embargo, para que lleguen a formar parte de los litos tuvieron que encontrarse en forma iónica lo cual es un indicativo de bioacumulación progresiva. Para cada metal se realizó un pequeño análisis de acumulación y posibles afecciones sobre todo para arsénico, cadmio y plomo, los cuales son considerados metales activos en el proceso de destrucción celular específico en la zona renal.

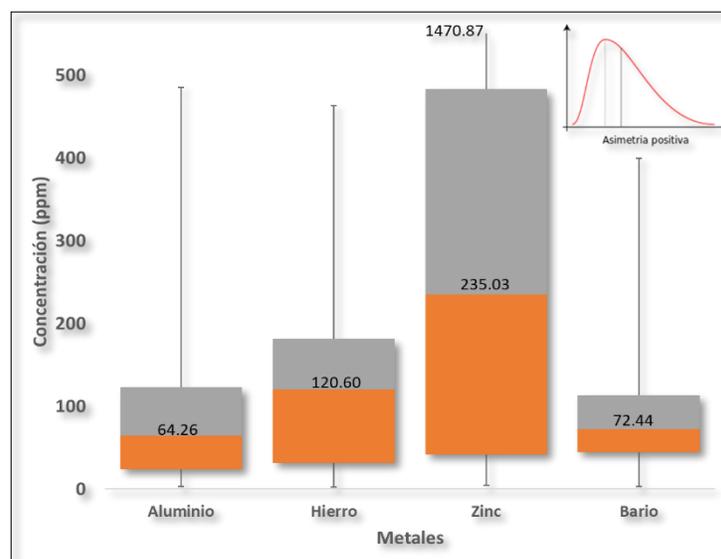


Figura 15. Gráfico de caja y bigote para los 4 metales más abundantes

| Elemento Límite (ppm) | Aluminio | Arsenico | Bario | Cadmio | Cobalto | Cobre | Cromo | Hierro | Niquel | Plomo | Vanadio | Zinc |
|--------------------------|----------|----------|-------|--------|---------|-------|-------|--------|--------|-------|---------|------|
| | 0.2 | 0.05 | 0.7 | 0.005 | N/A | 2 | 0.05 | 0.3 | N/A | 0.01 | N/A | 5 |

Cuadro 4. Límites máximos permisibles para el consumo humano de acuerdo con NOM-127-SSA1-1994. Los valores indicados como N/A no se encuentran en la norma.

5.3.1 Bario

En el bario se puede asegurar que el 75% de los pacientes tienen menos de 120 ppm en los litos; analizando el rango intercuartil se puede observar que los valores están muy cercanos entre si lo cual sugiere que las concentraciones reportadas son indistintas de la edad, sexo y lugar de procedencia por lo que la presencia de este metal puede tener un mismo origen en toda la población muestreada. Sin embargo la presencia de este metal resulta hasta cierto punto desconcertante ya que no es un metal que comúnmente se encuentre en el organismo, de acuerdo con “*Agency for toxic substances and disease registry*”, el bario se encuentra en cantidades muy bajas en el medio ambiente y no es muy común la exposición hacia los humanos, sus sales principales como el sulfato y carbonato no son muy solubles en agua. En medicina se usa el sulfato de bario en forma oral como un marcador en el análisis de rayos X para visualizar lesiones en el estómago e intestinos. Metabólicamente el bario (radio iónico 135 pm) es eliminado del organismo alrededor de 1 a 2 semanas posterior a su ingesta mediante la orina y las heces. Su alta presencia posiblemente se asocie a un mal funcionamiento del sistema renal y su posible interferencia iónica con el calcio de acuerdo con las reglas de Goldschmidt.

5.3.2 Zinc

El caso completamente contrario al bario se da en el zinc que tiene una amplia distribución, esto significa que los datos están alejados unos de otros y proponer alguna relación entre pacientes con solo este análisis resultaría complicado. Como causas comunes del zinc se entiende la dieta variada de individuo a individuo, y si tienen alguna deficiencia en su correcta bioabsorción y su posterior formación de metabolitos.

Es bien conocido que el zinc es parte de los llamados oligoelementos y su función en el cuerpo humano es representativa ya que muchos procesos metabólicos se llevan a cabo en presencia de este elemento (Milne, 1986), lo relevante en el gráfico se muestra precisamente en la amplia dispersión de los datos. Sobre la falta de este metal hay numerosos casos reportados (National Institute of Health 2022), (World Health Organization., Food and Agriculture Organization of the United Nations, and International

Atomic Energy Agency, 1996) que afirman la pérdida de los sentidos del gusto y tacto, se retrasa el proceso de cicatrización e impide la acción de las metaloenzimas como las polimerasas que requieren de zinc para la correcta réplica del ADN y ARN. Es el segundo elemento traza más abundante en el cuerpo humano y quizá pueda suponerse que la bioacumulación es el factor determinante para encontrar valores elevados. Una perspectiva directamente relacionada con la litiasis indica que diversos estudios presuponen al zinc como un inhibidor de cálculos renales, específicamente del fosfato de calcio (componente de la hidroxiapatita). Este comportamiento se debe a la probable incorporación a la estructura cristalina predominante en calcio y modificando el centro catiónico para producir imperfecciones en la superficie del cristal y con ello detener el crecimiento o ralentizarlo (Ozgurtas et al., 2004). De acuerdo con las reglas de Goldschmidt algunos metales pesados como el zinc (radio iónico 75 pm) pueden sustituir los iones de calcio (radio iónico 100 pm) en la formación de cristales debido a su similitud:

- Iones de similar radio y carga entrarán con igual facilidad en una estructura cristalina, de manera proporcional a su concentración en el líquido.
- Un ion de menor radio, pero con la misma carga que otro se incorporará preferencialmente al cristal.

Esta propuesta es sustentada por los datos obtenidos en los análisis por difracción de rayos X donde los cálculos que presentan zinc están constituidos mayoritariamente por oxalatos seguidos de uratos y después fosfatos. Adicionalmente, los fosfatos con presencia de zinc están mayoritariamente constituidos por estruvita (fosfato de amonio y magnesio) dejando la hidroxiapatita en proporciones menores. Un punto muy importante es mencionar que este tipo de comportamiento no significa que el zinc inhiba al 100% el crecimiento de cálculos renales, sino que debido al desequilibrio iónico pasará a formar otro tipo de estructura cristalina y en consecuencia podrá formar, no solo una, sino dos o más fases cristalinas en un mismo cálculo e inclusive puede formar más fases con otros cationes que cumplan características similares al zinc.

5.3.3 Hierro

Este metal no presenta una gran dispersión como se muestra en el gráfico de la Figura 12, aunque el hierro así como el zinc forma parte de un gran número de procesos

metabólicos no se espera encontrar directamente en los cálculos urinarios, debido a que cada proceso metabólico es muy específico y hay diversas proteínas que actúan de forma selectiva sobre este metal, solo cuando el organismo presenta un desequilibrio, ya sea positivo o negativo, se contemplan niveles anormales en sangre y orina (Lieu et al., 2001), y quizá esta sea la principal explicación de esta variación.

El hierro se encuentra en concentraciones que se encuentran entre 35 y 45 mg/kg en adultos (Andrews, 1999) donde la mayoría cerca del 70% está en contacto con los eritrocitos de la hemoglobina, un 10% forma parte de enzimas y el restante en proteínas y procesos celulares como los macrófagos (Conrad, Umbreit, y Moore, 1999). Ciertamente el hierro es uno de los elementos traza más abundantes en el cuerpo humano, aún está en debate si el hierro tiene alguna interacción directa con la formación de cálculos renales, pero de acuerdo con lo reportado (Atakan et al., 2007) los altos niveles de hierro se presentan en pacientes no sanos con una posible formación de cálculos de oxalatos de calcio. Esta afirmación resulta apoyada por el análisis de fases de difracción de rayos X que se realizaron a los litos donde la fase mayoritaria asociada a la presencia de hierro (Figura 16) son los oxalatos que tienen cierta afinidad para formar agujas, las cuales se pueden incrustar en las nefronas o uréteres dando lugar a sangrado produciendo hematuria (sangre en la orina).

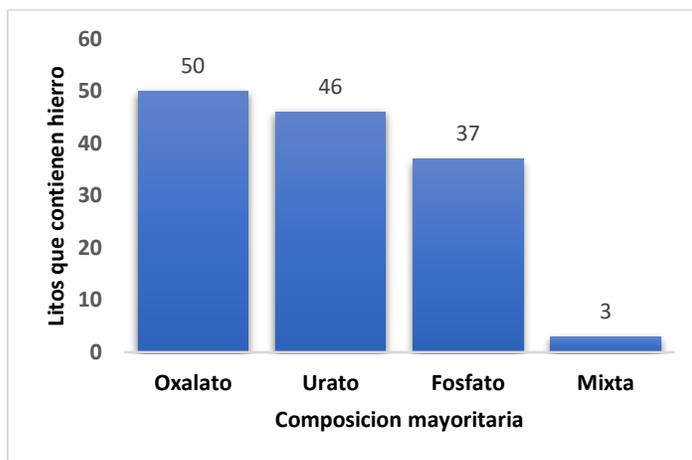


Figura 16. Relación entre composiciones mayoritarias y la presencia de hierro

El poder identificar la presencia de hierro en los litos del estado de Yucatán resulta relevante, porque una vez más se denota lo especial que resulta la composición

particular de los pacientes, a diferencia de ciertas regiones donde la litiasis también es una problemática, pero presentan composiciones diferentes. Por ejemplo, en Irán aplicaron la técnica de ICP-MS y el hierro ni siquiera se menciona entre los elementos detectados (Keshavarzi, B., Yavarashayeri, N., Irani, D. *et al.* 2015)

5.3.4 Aluminio

Este metal no es muy común que se detecte en la orina, si bien está presente en el cuerpo humano, son pocos los estudios que relacionan este elemento con la orina y los cálculos renales (Słojewski et al., 2010) en cuyas conclusiones se sugiere que el aluminio actúa como inhibidor en presencia de oxalatos; (Sutor, 1969) afirma que pequeñas cantidades de iones aluminio pueden interactuar con los iones oxalato y así prevenir su cristalización; esta teoría concuerda con los resultados obtenidos en la Figura 12 y el correspondiente análisis de DRX ya que en el primer cuartil que representa el 25% de pacientes con bajas concentraciones de aluminio predominan fases de uratos y conforme aumenta la concentración la presencia de oxalatos es mayoritaria. No es posible asegurar que se cumple esta teoría con los análisis realizados únicamente en los cálculos urinarios, por lo que son necesarios realizar estudios en sangre y orina para aportar más información y por consiguiente mayor confiabilidad en los procesos iónicos involucrados entre estos dos fluidos.

5.3.5 Plomo

Este elemento solo fue encontrado en 16 pacientes con valores máximos de 40 ppm, estudios realizados principalmente en pacientes de Francia (D. Bazin et al., 2007) reportan cálculos con composiciones de plomo con valores máximos de 70 ppm empleando XRF como técnica analítica; sin embargo, las desviaciones estándar oscilan entre un 25 a 50% de error, lo cual para elementos traza esta técnica no sea muy sensible y de ahí la importancia de emplear ICP-MS ya que las desviaciones estándar reportadas fueron mucho menores.

Ciertamente solo el 12% de la población estudiada presenta concentraciones de plomo excedentes a la normatividad y precisamente este porcentaje representa una población específica de estudio por los problemas que puede representar. Ya se ha

mencionado que este metal normalmente se ingiere vía respiratoria y una vez en el organismo la sangre se encarga de transportarlo por todo el cuerpo. Dicho esto, es fácil suponer que uno de los primeros destinos será el riñón y por consiguiente entrará en el proceso de intercambio iónico.

De forma general el plomo es llevado hacia la sangre por el transportador DMT-1 (transportador de metales divalentes – 1) entra al riñón por el hilio y pasa a las nefronas; la primera interacción iónica se da en los podocitos del glomérulo; donde el plomo pasa por los procesos de absorción y reabsorción de los túbulos contorneados y una vez en la mitocondria propicia la formación de radicales libres, daño intracelular y en algunos casos apoptosis que es la autodestrucción de la célula (Díaz García y Arceo, 2017).

Un dato interesante es que estos procesos del plomo se ven facilitados por la ausencia de calcio y hierro donde el plomo puede activar ciertos receptores específicos de calcio. Los estudios de D. Bazin et al., en 2007 se ha reportado niveles bajos de plomo en litos urinarios. El rol del plomo en la formación de litos aún no se conoce por completo, pero algunos autores han encontrado una correlación entre el plomo en los cálculos y la orina, lo que sugiere que plomo también puede desempeñar algún papel en la cristalización de los cálculos (Słojewski et al., 2010).

Los análisis por DRX no aportan datos para identificar la presencia de este metal, los picos de la fase cristalina con plomo (esto es el fosfato de plomo) se ocultan bajo las señales de la hidroxiapatita (fosfato de calcio). La presencia del plomo en los litos es un indicativo que la orina está transportando activamente concentraciones superiores, por lo que realizar análisis de orina, sangre y quizá tejido complementaría la comprensión de los niveles de plomo en los individuos y permitirá a los médicos realizar tratamientos específicos no solo para la litiasis sino para la posible intoxicación asociada a este metal.

5.3.6 Cadmio y Arsénico

Dos pacientes identificados como 11B y 24 presentaron valores de cadmio y arsénico superiores a la normatividad vigente, además de plomo lo cual indica que sus organismos podrían estar contaminados con metales pesados. El cadmio está reportado en la literatura y su asociación a personas con actividades relacionadas a la exposición directa de cadmio (Prozialeck et al., 2007). Adicionalmente las personas que están expuestas a

este metal presentan deficiencias no solo en los riñones sino también en el hígado ya que el cadmio es transportado por las metaloproteínas a través de la sangre, pasa por los riñones y una vez en el túbulo contorneado proximal entra en acción en los lisosomas dañándolos de forma que pueden provocar la apoptosis en las células renales y como consecuencia provocar fallas en las nefronas y en el sistema de intercambio iónico.

En el caso del arsénico es escasa la literatura nacional sobre casos con la presencia de este elemento en litos. Sabath y Robles-Osorio en 2012, realizaron un estudio en el estado de Querétaro sobre las afectaciones que tiene este elemento, concluyeron que los indicios tempranos de la presencia de arsénico asociado a un daño renal están relacionados con la fosfaturia (presencia de fósforo en la orina) lo cual concuerda con lo reportado en los análisis de DRX de ambos pacientes ya que las fases cristalinas están constituidas en su mayoría por fosfatos, específicamente estruvita e hidroxapatita. Estudios realizados en Taiwan y Estados Unidos (Jarup, 2000) reportan que las afecciones por arsénico están asociadas a daño en los túbulos contorneados por acción específica de la metaloproteínas productoras de radicales libres las cuales aumentan la acción oxidativa de estos últimos y finalmente dañando las células tubulares. Por estas razones se debería dar un seguimiento particular hacia estas personas con lo cual habría que analizar sus hábitos alimenticios y actividades cotidianas para así poder esclarecer de donde provienen estos contaminantes.

Ciertamente las evidencias presentadas en este trabajo resultan importantes, ya que la elucidación de la composición química de los litos ha cobrado relevancia en varias partes del mundo (Díaz García y Arceo, 2017; Singh y Rai, 2014), pero sobre todo en México y en particular en el estado de Yucatán ya que presenta diferencias significativas con respecto a la población mundial, la alta presencia de uratos y fosfatos afirma que los agentes promotores de los cálculos renales se rigen por circunstancias específicas. En este trabajo se presenta la influencia que tienen algunos metales pesados, ya sean esenciales para el organismo o agentes tóxicos para el mismo.

Estos resultados deben ser tomados en cuenta y llevados a la par por el campo de salud, complementando con análisis de sangre y orina para tener una visión amplia del medio iónico donde se lleva a cabo la litogénesis.

Adicionalmente Basulto-Martínez y Medina-Ocampo (2019) ha reportado que ciertos factores genéticos como la formación de citrato inhibe la formación de litos actuando como un quelante, por ello este estudio podría ayudar a entender si la presencia de este cocktail de iones está favoreciendo o actuando en competencia con el citrato.

Finalmente, la técnica de ICP-MS para analizar la composición de elementos traza presenta una buena sensibilidad ya que la mayoría de los iones se encuentran en el ambiente químico propicio para ser detectados por el analizador siendo más sensibles que otros métodos como DRX, XPS o XRF (D. Bazin et al., 2007)

5.4 Casos de estudio en reincidencia de litiasis asociados a metales pesados

En el cuadro 5 se presentan los valores de la cantidad de metales pesados para 5 pacientes que tuvieron reincidencia hospitalaria. Estos datos son muy interesantes ya que presentan aumento, disminución o nulo cambio en su composición elemental. Es importante mencionar que entre estos pacientes no hay cambios en la fase cristalina mayoritaria.

En el paciente M la primera intervención quirúrgica, lito 137, solo tiene una baja cantidad de hierro y en su segunda admisión, lito 180, contiene cantidades considerables de aluminio, hierro, zinc y bario.

En los pacientes O (litos 24 y 123) y Q (litos 348 y 363) primero se observan concentraciones elevadas de aluminio, hierro, zinc, bario y solo plomo en el lito 24. Posteriormente, en el segundo tratamiento disminuyen sus concentraciones y el plomo ya no se puede cuantificar.

A diferencia de estos casos los pacientes L y N prácticamente no mostraron cambios entre sus dos diferentes admisiones hospitalarias, litos 251, 291 y 27, 55, respectivamente.

Estos datos son trascendentes para poder estudiar la evolución del paciente, dependiendo de los expedientes y el seguimiento que se le da al tratamiento, permite establecer las bases para predecir un modelo del tratamiento médico si estos cambios están asociados a una mejora en la salud del paciente o de lo contrario significan aplicar alguna modificación en el tratamiento.

| | Número | Aluminio | Hierro | Zinc | Bario | Plomo | Fase cristalina |
|------------|--------|----------|--------|--------|--------|-------|-----------------|
| Paciente L | 251 | 29.35 | 13.53 | 27.51 | 44.75 | 0.00 | Urato |
| | 291 | 9.84 | 7.24 | 23.65 | 41.84 | 0.00 | Urato |
| Paciente M | 137 | 0.00 | 8.47 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | Oxalato |
| | 180 | 45.42 | 121.14 | 201.16 | 10.51 | 0.00 | Oxalato |
| Paciente N | 27 | 19.09 | 7.16 | 107.63 | 33.84 | 0.00 | Urato |
| | 55 | 13.81 | 3.48 | 19.93 | 49.64 | 0.00 | Urato |
| Paciente O | 24 | 135.09 | 177.26 | 921.94 | 156.88 | 13.79 | Fosfato |
| | 123 | 60.13 | 120.05 | 651.47 | 70.17 | 0.00 | Fosfato |
| Paciente Q | 348 | 176.29 | 156.99 | 276.64 | 122.23 | 0.00 | Fosfato |
| | 363 | 3.51 | 5.65 | 4.66 | 3.51 | 0.00 | Fosfato |

Cuadro 5. Litos de pacientes con recurrencia hospitalaria que presentaron metales pesados

6. CONCLUSIONES

- Se identificaron 12 metales pesados en 137 muestras de litos provenientes del HRAEPY, confirmándose la presencia de oligoelementos esenciales para el organismo. La presencia y origen de bario en los litos aún no está del todo clara.
- La presencia de metales pesados sugiere el deterioro constante del riñón, lo cual conlleva un ciclo que inicia en la desestabilización de intercambio iónico en las nefronas, invasión de los metales traza en procesos celulares, autodestrucción de las células, daño renal a nivel celular y por consiguiente continua la desestabilización iónica reiniciando el ciclo hasta la completa falla renal.
- Los análisis de difracción de rayos X mostraron que el 40% son oxalatos, 32% fosfatos y 25% uratos, lo cual evidenció que la población del estado de Yucatán en lo que respecta a la composición cristalina difiere significativamente del resto de casos reportados mundialmente.
- Con los casos de estudio presentados tanto para DRX e ICP-MS se evidenció que un mismo individuo puede presentar diversas composiciones elementales y diversas fases cristalinas lo cual denota una evolución en la litiasis renal.

7. PERSPECTIVAS

- Se requiere realizar análisis para identificar elementos traza en muestras de sangre y orina junto con los litos por paciente para tener una mayor certeza de las concentraciones de metales pesados y poder atender cada caso de manera particular.
- Es necesario identificar la distribución geográfica de los pacientes por municipios en el estado de Yucatán con el fin de detectar algún patrón.
- Complementar de manera continua los datos obtenidos incrementando el número de litos para robustecer los datos estadísticos en la población yucateca.
- Realizar análisis a los litos en busca de compuestos orgánicos como plaguicidas.

8. ANEXOS

Anexo 1. Análisis de 263 litos y sus respectivas fases cristalinas con su composición mayoritaria.

| Número | Whewellite | Weddellite | Hydroxylapatite | Apatite | Brushite | Whitlockite | Struvite | Uricite | Marchettite | Composicion mayoritaria |
|--------|------------|------------|-----------------|---------|----------|-------------|----------|---------|-------------|-------------------------|
| 3 | 84.1 | 10.2 | 5.7 | | | | | | | Oxalato |
| 4 | 58.7 | | 16.5 | | | | 24.7 | | | Oxalato |
| 5 | | | 100 | | | | | | | Fosfato |
| 6 | 58.5 | | 18.3 | | | | 23.2 | | | Oxalato |
| 7 | 85.8 | 14.2 | | | | | | | | Oxalato |
| 8 | 61.7 | | 24.6 | | | | 13.7 | | | Oxalato |
| 9 | 44.5 | | 19.3 | | | | 36.6 | | | Fosfato |
| 10 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 11 | | | | | | | | 93.8 | 6.2 | Urato |
| 12 | | | | | | | | | 100 | Urato |
| 13 | 24.8 | | 75.2 | | | | | | | Fosfato |
| 14 | | | 100 | | | | | | | Fosfato |
| 15 | 63.5 | 36.5 | | | | | | | | Oxalato |
| 16 | 2.1 | 32.7 | | | | | | 65.3 | | Urato |
| 17 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 18 | | | | | | | | 100 | | Urato |
| 19 | | | | | | | 100 | | | Fosfato |
| 20 | | | | | | | | 100 | | Urato |
| 21 | | | 39.5 | | | | 60.5 | | | Fosfato |
| 22 | 61.4 | | 24.6 | | | | 14 | | | Oxalato |
| 23 | 78.2 | | 21.8 | | | | | | | Oxalato |
| 24 | | | 22.5 | | | | 44.1 | | | Fosfato |
| 25 | | | 28.2 | | | | 22.1 | 49.8 | | Fosfato |
| 26 | 80.3 | | 19.7 | | | | | | | Oxalato |
| 27 | | | | | | | | 100 | | Urato |
| 28 | | | 100 | | | | | | | Fosfato |
| 29 | | | | | | | | 100 | | Urato |
| 30 | | | | | | | | 64.9 | 25.6 | Urato |
| 31 | 49.8 | 31 | 11.2 | | | | 8.1 | | | Oxalato |
| 32 | 11.2 | 5.7 | | | | | | 83.1 | | Urato |
| 33 | | | | | | | | | 100 | Urato |
| 34 | 93.4 | 6.6 | | | | | | | | Oxalato |
| 35 | | | 8.7 | | | | 91.3 | | | Fosfato |
| 36 | 18 | | 49 | | | | 33 | | | Fosfato |
| 37 | | | 25.8 | | | | 69.1 | | | Fosfato |
| 38 | 65.8 | 17.5 | | | | 16.8 | | | | Oxalato |
| 39 | 62.6 | | 18.1 | | | | 19.3 | | | Oxalato |
| 40 | 79.3 | | 20.7 | | | | | | | Oxalato |

| | | | | | | | | | |
|----|------|------|------|----|--|------|------|------|---------|
| 41 | 40.8 | 59.2 | | | | | | | Oxalato |
| 42 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 43 | 24.9 | | 55.5 | | | | 19.7 | | Fosfato |
| 44 | 19.3 | 55.4 | | | | | | | Oxalato |
| 45 | 23.4 | 76.6 | | | | | | | Oxalato |
| 46 | 32.5 | 30 | 25.2 | | | 12.4 | | | Oxalato |
| 47 | | | 42.6 | | | | 57.4 | | Fosfato |
| 48 | 68.3 | 31.7 | | | | | | | Oxalato |
| 49 | | | | | | | 37.5 | | Urato |
| 50 | 42.6 | | 44.9 | | | | 12.5 | | Fosfato |
| 51 | 84.7 | | 6.4 | | | | | 8.9 | Oxalato |
| 52 | 30.3 | | 69.7 | | | | | | Fosfato |
| 53 | 14.5 | | 35.2 | | | | 50.3 | | Fosfato |
| 54 | | | | | | | | 100 | Urato |
| 55 | | | | | | | | 100 | Urato |
| 56 | 31.4 | 68.6 | | | | | | | Oxalato |
| 57 | 5.5 | | | | | | 94.5 | | Urato |
| 58 | 29.5 | | | | | | 57.5 | 13 | Urato |
| 59 | 54.5 | 36.8 | 8.7 | | | | | | Oxalato |
| 60 | 31.1 | | 68.9 | | | | | | Fosfato |
| 61 | | | 29 | | | | 71 | | Fosfato |
| 62 | 40.9 | 59.1 | | | | | | | Oxalato |
| 63 | | | 56.3 | | | | 43.7 | | Fosfato |
| 64 | | | 100 | | | | | | Fosfato |
| 65 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 66 | 22.8 | 23.7 | 53.5 | | | | | | Fosfato |
| 67 | | | 24.8 | | | | 75.2 | | Fosfato |
| 68 | | | 22.8 | | | | | 77.2 | Urato |
| 69 | 56.3 | 43.7 | | | | | | | Oxalato |
| 70 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 71 | 2.9 | 3.5 | | | | | | 93.5 | Urato |
| 72 | | | 70.4 | | | | 29.6 | | Fosfato |
| 73 | 44.9 | | 55.1 | | | | | | Fosfato |
| 74 | 14.4 | | | | | | | 85.6 | Urato |
| 75 | 88 | | 12 | | | | | | Oxalato |
| 76 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 77 | 10.3 | | | | | | | 89.7 | Urato |
| 78 | | | | | | | 100 | | Fosfato |
| 79 | | | 20 | | | | 80 | | Fosfato |
| 80 | | | 27.3 | | | | | 72.7 | Urato |
| 81 | | | | 56 | | | 44 | | Fosfato |
| 82 | 49.6 | | | | | | | 50.4 | Urato |
| 83 | | | 33.5 | | | | 11.6 | 54.9 | Urato |

| | | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|--|------|------|------|------|------|---------|
| 84 | | | | | | | | 59.5 | 40.5 | Urato |
| 85 | 36.2 | | 39.9 | | 10.4 | | 13.5 | | | Fosfato |
| 86 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 87 | 60.2 | | 39.8 | | | | | | | Oxalato |
| 88 | 79.5 | 20.5 | | | | | | | | Oxalato |
| 89 | 59.1 | | | | 40.9 | | | | | Oxalato |
| 90 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 91 | | 10.8 | | | | | | 89.2 | | Urato |
| 92 | 51.2 | 48.8 | | | | | | | | Oxalato |
| 93 | | | 50.7 | | | 49.3 | | | | Fosfato |
| 94 | 63.9 | 36.1 | | | | | | | | Oxalato |
| 95 | 8.1 | | | | | | | 91.9 | | Urato |
| 96 | 29.4 | 70.6 | | | | | | | | Oxalato |
| 97 | 59.2 | | | | | | | 40.8 | | Oxalato |
| 98 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 99 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 100 | 27.7 | 72.3 | | | | | | | | Oxalato |
| 101 | | | | | | | | | 100 | Urato |
| 102 | 23.3 | | | | | | | 37.7 | 39 | Urato |
| 103 | 47.4 | | | | | | 52.6 | | | Fosfato |
| 104 | | | 46.7 | | | | 53.3 | | | Fosfato |
| 105 | 83.2 | | 8.1 | | | | 8.7 | | | Oxalato |
| 106 | 65.4 | | 34.6 | | | | | | | Oxalato |
| 107 | | | 35.8 | | | | 64.2 | | | Fosfato |
| 108 | | | 100 | | | | | | | Fosfato |
| 109 | | | 21.1 | | | | 78.9 | | | Fosfato |
| 110 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 111 | | | 100 | | | | | | | Fosfato |
| 112 | | | 61 | | | | 39 | | | Fosfato |
| 113 | 21.4 | 54.2 | | | 24.3 | | | | | Oxalato |
| 114 | | | 52.1 | | | | 47.9 | | | Fosfato |
| 115 | | | 100 | | | | | | | Fosfato |
| 116 | 12.6 | 87.4 | | | | | | | | Oxalato |
| 117 | | | | | | | 4.6 | 95.4 | | Urato |
| 118 | 85.6 | | 14.4 | | | | | | | Oxalato |
| 119 | | | | | | | | 94.8 | 5.2 | Urato |
| 120 | | 76.7 | | | | | | | 23.3 | Oxalato |
| 121 | 71.8 | | | | | | | 28.2 | | Oxalato |
| 122 | 61.2 | | | | | | | 38.8 | | Oxalato |
| 123 | | | 11.9 | | | | 88.1 | | | Fosfato |
| 124 | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 125 | 94 | | 6 | | | | | | | Oxalato |
| 126 | 89.9 | | | | | | 10.1 | | | Oxalato |

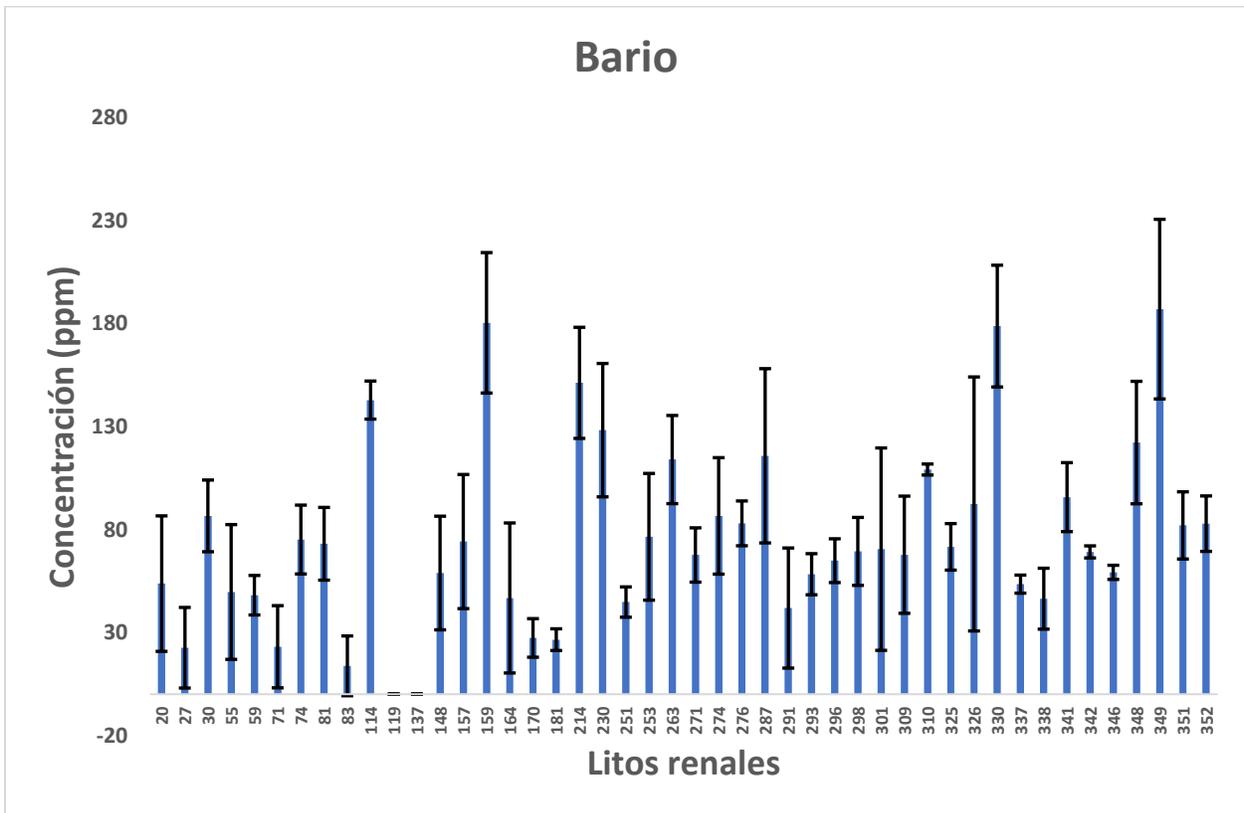
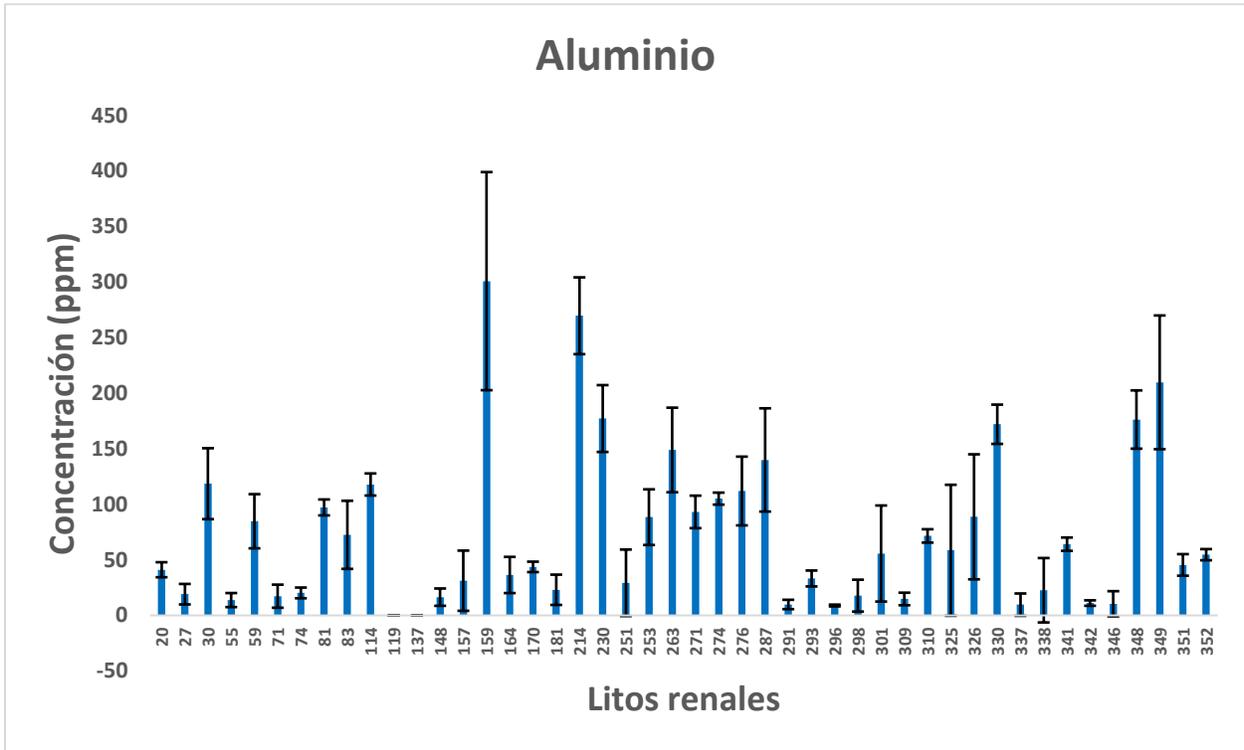
| | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|--|------|------|------|------|---------|
| 127 | | | 36.9 | | | | | 63.1 | Urato |
| 128 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 129 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 130 | | | 39.7 | | | 60.3 | | | Fosfato |
| 131 | | | 16 | | | 84 | | | Fosfato |
| 132 | 70.3 | 20.1 | | | | | | | Oxalato |
| 133 | 38.5 | 55.3 | 6.2 | | | | | | Oxalato |
| 134 | 17.1 | | | | | | 68 | 14.9 | Urato |
| 135 | | | 10.1 | | | 51.1 | 38.8 | | Fosfato |
| 136 | 11.8 | | 17.3 | | | 23.4 | 27.6 | 19.9 | Mixta |
| 137 | 62.1 | | | | | | 37.9 | | Oxalato |
| 138 | | | 53.4 | | | 46.6 | | | Fosfato |
| 139 | 46.9 | 53.1 | | | | | | | Oxalato |
| 140 | 24.1 | | | | | | 75.9 | | Urato |
| 141 | | | 100 | | | | | | Fosfato |
| 142 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 143 | | | | | | 100 | | | Fosfato |
| 144 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 146 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 147 | | | 72.2 | | | 27.8 | | | Fosfato |
| 148 | 35.6 | 10.8 | | | | | 53.6 | | Urato |
| 149 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 150 | 12.9 | | 54.7 | | | 32.4 | | | Fosfato |
| 151 | 11.7 | | | | | 88.3 | | | Fosfato |
| 152 | 38.8 | 23.2 | | | | | 38 | | Oxalato |
| 153 | 53.7 | 46.3 | | | | | | | Oxalato |
| 154 | | | 50.4 | | | 49.6 | | | Fosfato |
| 155 | 88.2 | 11.8 | | | | | | | Oxalato |
| 157 | | | 11.8 | | | | 88.2 | | Urato |
| 158 | 60.2 | | | | | | 39.8 | | Oxalato |
| 159 | 96.1 | | 3.9 | | | | | | Oxalato |
| 160 | 11.2 | 85.9 | 3 | | | | | | Oxalato |
| 161 | 92.1 | | 7.9 | | | | | | Oxalato |
| 162 | | | | | 46.6 | 18.1 | 22.5 | | Fosfato |
| 163 | 39.4 | 46.6 | 14 | | | | | | Oxalato |
| 164 | 45.8 | | | | | | 54.2 | | Urato |
| 165 | | | 34.7 | | | | 65.3 | | Fosfato |
| 166 | | | 100 | | | | | | Fosfato |
| 168 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 169 | 82.2 | 5 | 12.8 | | | | | | Oxalato |
| 170 | 77.5 | | | | | | 22.5 | | Oxalato |
| 171 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 172 | 85.6 | 14.4 | | | | | | | Oxalato |

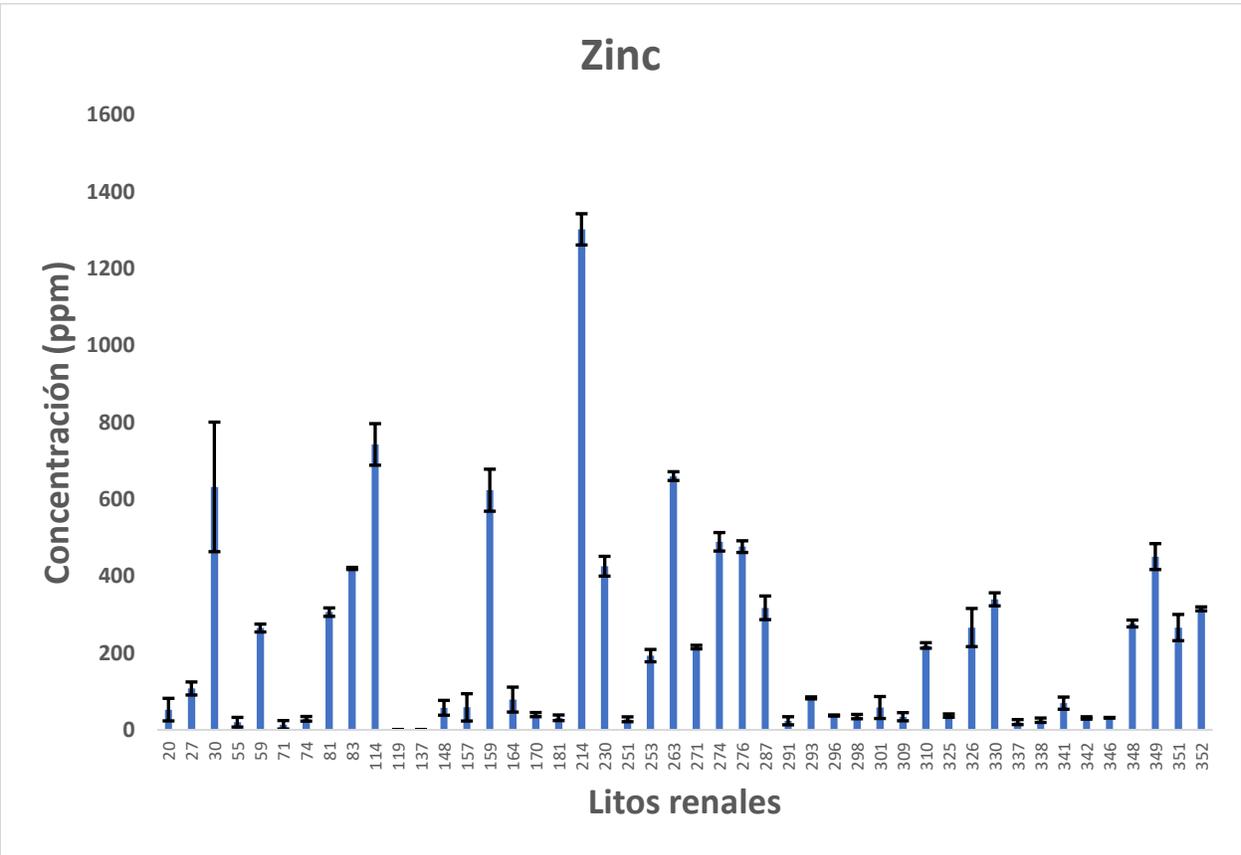
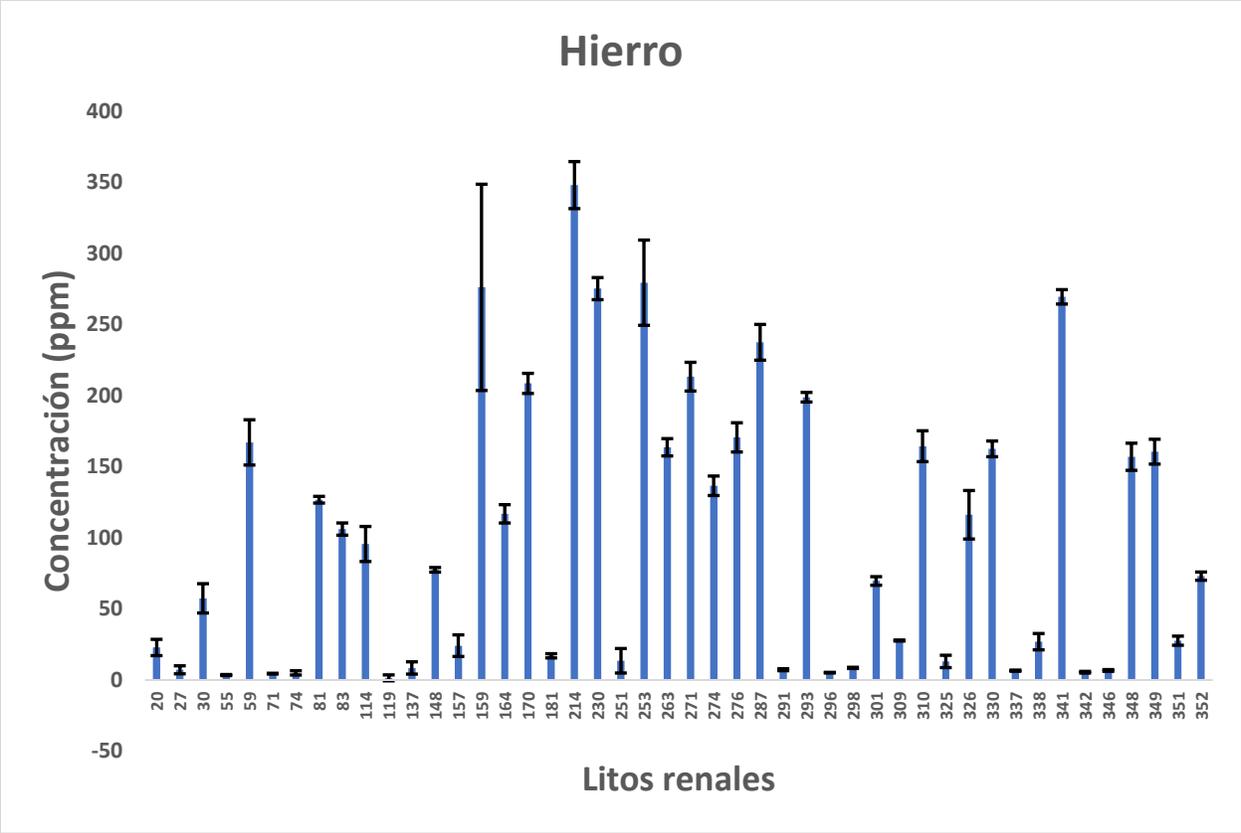
| | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|--|------|------|------|------|---------|
| 173 | 31.9 | 24.9 | | | | | 39.2 | | Oxalato |
| 174 | 5.9 | | 28.7 | | | 65.4 | | | Fosfato |
| 175 | 95.6 | | 4.4 | | | | | | Oxalato |
| 176 | | 6.2 | | | | | 93.8 | | Urato |
| 177 | 95.6 | | 4.4 | | | | | | Oxalato |
| 178 | 95.1 | | 4.9 | | | | | | Oxalato |
| 179 | | | 100 | | | | | | Fosfato |
| 180 | 77 | | | | | | 23 | | Oxalato |
| 181 | 3.5 | | | | | | 96.5 | | Urato |
| 182 | | | 34.5 | | | 65.5 | | | Fosfato |
| 183 | | | 10.9 | | | 89.1 | | | Fosfato |
| 185 | | | | | | | 64.2 | 35.8 | Urato |
| 186 | 79.3 | 14.7 | 6 | | | | | | Oxalato |
| 189 | 78.9 | | | | | | 21.1 | | Oxalato |
| 202 | | | 11.8 | | | 88.2 | | | Fosfato |
| 214 | 88.1 | | 11.9 | | | | | | Oxalato |
| 216 | | | | | | 100 | | | Fosfato |
| 225 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 227 | | 16.8 | | | | | 20.5 | | Mixta |
| 230 | 92.6 | 4.2 | 3.1 | | | | | | Oxalato |
| 232 | 20.5 | 32.5 | | | | | 47 | | Oxalato |
| 238 | 31.9 | | | | | | 68.1 | | Urato |
| 248 | | | 41.1 | | | 58.1 | | | Fosfato |
| 251 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 253 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 256 | 35 | 8.2 | | | | | 56.9 | | Urato |
| 258 | | 6 | | | | | 91 | 3 | Urato |
| 263 | 82.2 | | 5.3 | | | 12.5 | | | Oxalato |
| 264 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 267 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 271 | 92 | 6.1 | 1.9 | | | | | | Oxalato |
| 274 | 32.7 | | 53.3 | | | 14.1 | | | Fosfato |
| 275 | | | | | | 77.8 | | | Fosfato |
| 276 | 22.6 | | 39.8 | | | 37.6 | | | Fosfato |
| 283 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 285 | | | 100 | | | | | | Fosfato |
| 287 | 85 | 11 | 4 | | | | | | Oxalato |
| 291 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 293 | 17.3 | 33.6 | | | 49.1 | | | | Oxalato |
| 295 | | | 20.9 | | | 79.1 | | | Fosfato |
| 296 | 2.4 | | | | | | 97.6 | | Urato |
| 298 | | | | | | | 94.3 | 5.7 | Urato |
| 301 | 28.1 | | | | | | 71.9 | | Urato |

| | | | | | | | | | |
|-----|------|------|------|--|----|------|------|------|---------|
| 309 | | 27.8 | | | | | 35.8 | | Urato |
| 310 | 68.8 | | | | | | 31.2 | | Oxalato |
| 318 | 42.9 | | 14 | | | 43.1 | | | Fosfato |
| 323 | | | | | | | 68.5 | 31.5 | Urato |
| 324 | 70.7 | | 29.3 | | | | | | Oxalato |
| 325 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 326 | 61.3 | | 7.2 | | | | 31.6 | | Oxalato |
| 327 | 79.8 | 20.2 | | | | | | | Oxalato |
| 330 | 87.4 | | 12.6 | | | | | | Oxalato |
| 334 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 335 | | | 100 | | | | | | Fosfato |
| 337 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 338 | | 11.4 | | | | | 67.6 | 21 | Urato |
| 339 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 341 | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 342 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 345 | | | 100 | | | | | | Fosfato |
| 346 | | | | | | | 39.9 | | Urato |
| 347 | 95.3 | | 4.7 | | | | | | Oxalato |
| 348 | | | 71.3 | | | | 28.7 | | Fosfato |
| 349 | | | 77.9 | | | | 28.7 | | Fosfato |
| 351 | | | | | | | 93.9 | 6.1 | Fosfato |
| 352 | | | 54.4 | | | | 45.6 | | Fosfato |
| 354 | 91.7 | 8.3 | | | | | | | Oxalato |
| 356 | 83.5 | 16.5 | | | | | | | Oxalato |
| 359 | | 80.7 | | | | | | 19.3 | Oxalato |
| 360 | | | | | | | 66.9 | | Fosfato |
| 362 | | | | | | | 100 | | Urato |
| 363 | 7.6 | | 47.1 | | | | 45.3 | | Fosfato |
| 365 | 90 | | | | | | | | Oxalato |
| 366 | 79.7 | 2.1 | 16.2 | | | | 2 | | Oxalato |
| 11B | | | 19 | | | | 81 | | Fosfato |
| 12B | 15 | | 85 | | | | | | Fosfato |
| 17B | 6 | | | | 94 | | | | Fosfato |
| 18B | 99 | | 1 | | | | | | Oxalato |
| 2 B | 29 | 13 | | | | | 58 | | Urato |
| 23B | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 24B | 78 | | 14 | | | | 8 | | Oxalato |
| 27B | | | 46 | | | | 54 | | Fosfato |
| 28B | 100 | | | | | | | | Oxalato |
| 29B | | | | | | | 100 | | Urato |
| 30B | | | | | | | 100 | | Urato |
| 31B | 39 | | 12 | | | | 49 | | Fosfato |

| | | | | | | | | | | |
|------|-----|---|-----|--|--|--|----|-----|----|---------|
| 4 B | 100 | | | | | | | | | Oxalato |
| 5 B | | | | | | | | 100 | | Urato |
| 7 B | | | 58 | | | | 42 | | | Fosfato |
| 9 B | | | 100 | | | | | | | Fosfato |
| KS12 | 52 | | 22 | | | | | | | Oxalato |
| KS19 | | | 37 | | | | 63 | | | Fosfato |
| P 1 | 34 | | 27 | | | | | 24 | 15 | Mixta |
| P 2 | | | | | | | | 100 | | Urato |
| P 4 | 93 | 7 | | | | | | | | Oxalato |
| P21 | 25 | 3 | | | | | | 70 | 2 | Urato |

Anexo 2. Concentraciones promedio y desviaciones estándar de aluminio, bario, hierro y zinc identificados en 46 litos.





Anexo 3. Concentraciones en partes por millón de 50 litos renales realizando triplicado.

| Muestra | Aluminio | Hierro | Zinc | Bario |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| 20a | 36.25 | 25.46 | 45.13 | 63.25 |
| 20b | 48.82 | 26.86 | 85.01 | 80.78 |
| 20c | 38.29 | 16.31 | 27.77 | 17.07 |
| Promedio | 41.12 | 22.88 | 52.64 | 53.70 |
| Desviacion | 6.75 | 5.73 | 29.35 | 32.91 |
| 27a | 8.60 | 4.20 | 89.34 | 0.00 |
| 27b | 25.95 | 7.49 | 110.76 | 32.59 |
| 27c | 22.73 | 9.81 | 122.79 | 35.09 |
| Promedio | 19.09 | 7.16 | 107.63 | 22.56 |
| Desviacion | 9.23 | 2.82 | 16.94 | 19.58 |
| 30a | 85.06 | 48.42 | 530.77 | 94.57 |
| 30b | 148.65 | 55.17 | 538.84 | 66.62 |
| 30c | 121.93 | 68.67 | 826.64 | 98.61 |
| Promedio | 118.55 | 57.42 | 632.08 | 86.60 |
| Desviacion | 31.93 | 10.31 | 168.54 | 17.42 |
| 54a | 50.02 | 11.74 | 36.58 | 36.42 |
| 54b | 36.18 | 12.61 | 45.00 | 44.97 |
| 54c | 222.21 | 12.59 | 16.44 | 26.79 |
| Promedio | 102.80 | 12.31 | 32.67 | 36.06 |
| Desviacion | 103.64 | 0.49 | 14.68 | 9.09 |
| 55a | 10.13 | 3.14 | 13.32 | 30.94 |
| 55b | 21.10 | 3.89 | 34.39 | 87.44 |
| 55c | 10.20 | 3.41 | 12.07 | 30.54 |
| Promedio | 13.81 | 3.48 | 19.93 | 49.64 |
| Desviacion | 6.31 | 0.38 | 12.54 | 32.74 |
| 59a | 111.76 | 185.11 | 271.48 | 59.15 |
| 59b | 64.42 | 155.02 | 253.03 | 42.51 |
| 59c | 78.10 | 161.14 | 270.12 | 42.55 |
| Promedio | 84.76 | 167.09 | 264.88 | 48.07 |
| Desviacion | 24.36 | 15.91 | 10.29 | 9.59 |
| 71a | 27.47 | 4.79 | 0.48 | 0.00 |
| 71b | 17.70 | 4.31 | 19.71 | 34.05 |
| 71c | 6.69 | 4.34 | 19.46 | 35.09 |
| Promedio | 17.29 | 4.48 | 13.21 | 23.05 |
| Desviacion | 10.40 | 0.27 | 11.03 | 19.97 |
| 74a | 24.77 | 4.08 | 24.04 | 62.23 |
| 74b | 15.19 | 4.18 | 26.63 | 69.12 |
| 74c | 20.82 | 6.72 | 35.60 | 94.01 |
| Promedio | 20.26 | 4.99 | 28.76 | 75.12 |
| Desviacion | 4.82 | 1.50 | 6.07 | 16.72 |

| | | | | |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 81a | 89.95 | 126.13 | 307.89 | 83.13 |
| 81b | 104.28 | 129.40 | 316.41 | 83.39 |
| 81c | 97.29 | 124.84 | 294.68 | 52.68 |
| Promedio | 97.17 | 126.79 | 306.32 | 73.07 |
| Desviacion | 7.17 | 2.35 | 10.95 | 17.66 |
| 83a | 66.31 | 101.67 | 418.87 | 12.33 |
| 83b | 105.79 | 106.46 | 417.88 | 28.96 |
| 83c | 45.42 | 110.25 | 423.10 | 0.00 |
| Promedio | 72.51 | 106.13 | 419.95 | 13.76 |
| Desviacion | 30.66 | 4.30 | 2.77 | 14.53 |
| 85a | 40.98 | 129.37 | 98.23 | 0.00 |
| 85b | 10.58 | 123.22 | 67.56 | 0.00 |
| 85c | 27.76 | 138.89 | 113.19 | 37.55 |
| Promedio | 26.44 | 130.49 | 92.99 | 12.52 |
| Desviacion | 15.24 | 7.89 | 23.26 | 21.68 |
| 114a | 129.31 | 109.34 | 802.68 | 146.59 |
| 114b | 112.27 | 85.44 | 697.73 | 149.65 |
| 114c | 111.89 | 92.15 | 727.38 | 132.33 |
| Promedio | 117.82 | 95.64 | 742.60 | 142.86 |
| Desviacion | 9.95 | 12.33 | 54.10 | 9.24 |
| 117a | 45.52 | 24.62 | 142.54 | 58.51 |
| 117b | 84.43 | 23.65 | 150.67 | 91.95 |
| 117c | 0.00 | 1.14 | 0.00 | 0.00 |
| Promedio | 43.32 | 16.47 | 97.73 | 50.15 |
| Desviacion | 42.26 | 13.28 | 84.74 | 46.54 |
| 119a | 0.00 | 0.61 | 0.00 | 0.00 |
| 119b | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |
| 119c | 0.00 | 3.90 | 0.00 | 0.00 |
| Promedio | 0.00 | 1.50 | 0.00 | 0.00 |
| Desviacion | 0.00 | 2.10 | 0.00 | 0.00 |
| 137a | 0.00 | 3.68 | 0.00 | 0.00 |
| 137b | 0.00 | 12.07 | 0.00 | 0.00 |
| 137c | 0.00 | 9.65 | 0.00 | 0.00 |
| Promedio | 0.00 | 8.47 | 0.00 | 0.00 |
| Desviacion | 0.00 | 4.32 | 0.00 | 0.00 |
| 148a | 24.11 | 78.90 | 77.75 | 81.33 |
| 148b | 16.70 | 77.84 | 55.09 | 67.19 |
| 148c | 8.50 | 75.72 | 39.41 | 28.06 |
| Promedio | 16.44 | 77.49 | 57.41 | 58.86 |
| Desviacion | 7.81 | 1.62 | 19.28 | 27.59 |
| 157a | 4.59 | 15.39 | 17.68 | 37.27 |
| 157b | 58.77 | 28.87 | 76.15 | 86.17 |
| 157c | 30.30 | 28.18 | 81.83 | 98.99 |
| Promedio | 31.22 | 24.15 | 58.55 | 74.15 |

| | | | | |
|-------------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| Desviacion | 27.10 | 7.59 | 35.51 | 32.57 |
| 159a | 413.82 | 351.74 | 677.95 | 219.44 |
| 159b | 236.70 | 269.44 | 624.00 | 156.46 |
| 159c | 251.96 | 207.16 | 568.59 | 165.24 |
| Promedio | 300.83 | 276.11 | 623.52 | 180.38 |
| Desviacion | 98.15 | 72.52 | 54.68 | 34.11 |
| 164a | 23.65 | 111.81 | 58.37 | 15.55 |
| 164b | 54.71 | 114.65 | 116.16 | 86.78 |
| 164c | 30.77 | 124.10 | 61.81 | 37.85 |
| Promedio | 36.38 | 116.85 | 78.78 | 46.73 |
| Desviacion | 16.27 | 6.44 | 32.42 | 36.43 |
| 170a | 46.11 | 215.95 | 45.91 | 37.84 |
| 170b | 38.28 | 201.84 | 36.04 | 19.83 |
| 170c | 46.67 | 207.97 | 37.11 | 24.31 |
| Promedio | 43.69 | 208.59 | 39.69 | 27.32 |
| Desviacion | 4.69 | 7.07 | 5.41 | 9.38 |
| 181a | 38.20 | 15.29 | 26.40 | 20.86 |
| 181b | 19.29 | 17.86 | 28.04 | 27.26 |
| 181c | 11.72 | 17.89 | 39.84 | 31.31 |
| Promedio | 23.07 | 17.01 | 31.43 | 26.48 |
| Desviacion | 13.64 | 1.49 | 7.33 | 5.27 |
| 214a | 234.28 | 342.26 | 1268.72 | 120.08 |
| 214b | 271.32 | 335.17 | 1290.45 | 166.06 |
| 214c | 303.35 | 366.68 | 1347.43 | 167.53 |
| Promedio | 269.65 | 348.04 | 1302.20 | 151.22 |
| Desviacion | 34.56 | 16.53 | 40.65 | 26.98 |
| 230a | 204.35 | 276.36 | 446.00 | 160.69 |
| 230b | 182.29 | 282.38 | 434.54 | 128.16 |
| 230c | 144.88 | 266.93 | 396.82 | 95.91 |
| Promedio | 177.18 | 275.22 | 425.79 | 128.25 |
| Desviacion | 30.06 | 7.79 | 25.74 | 32.39 |
| 251a | 14.67 | 9.75 | 32.38 | 48.55 |
| 251b | 9.59 | 7.44 | 20.32 | 36.26 |
| 251c | 63.78 | 23.39 | 29.81 | 49.44 |
| Promedio | 29.35 | 13.53 | 27.51 | 44.75 |
| Desviacion | 29.93 | 8.62 | 6.35 | 7.37 |
| 253a | 88.67 | 306.82 | 179.06 | 48.83 |
| 253b | 113.33 | 247.41 | 210.64 | 109.63 |
| 253c | 63.26 | 283.95 | 189.70 | 70.89 |
| Promedio | 88.42 | 279.40 | 193.13 | 76.45 |
| Desviacion | 25.03 | 29.97 | 16.07 | 30.78 |
| 258a | 15.28 | 230.75 | 26.43 | 48.00 |
| 258b | 9.99 | 10.03 | 0.00 | 0.00 |
| 258c | 3.81 | 7.74 | 18.26 | 24.84 |

| | | | | |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Promedio | 9.69 | 82.84 | 14.90 | 24.28 |
| Desviacion | 5.74 | 128.10 | 13.53 | 24.01 |
| 263a | 136.62 | 156.67 | 673.36 | 134.73 |
| 263b | 118.50 | 166.53 | 652.70 | 115.22 |
| 263c | 191.58 | 167.78 | 654.63 | 91.94 |
| Promedio | 148.90 | 163.66 | 660.23 | 113.96 |
| Desviacion | 38.05 | 6.09 | 11.41 | 21.42 |
| 271a | 76.99 | 214.36 | 211.48 | 61.20 |
| 271b | 96.97 | 222.84 | 220.57 | 82.78 |
| 271c | 105.49 | 202.73 | 213.97 | 58.86 |
| Promedio | 93.15 | 213.31 | 215.34 | 67.61 |
| Desviacion | 14.63 | 10.09 | 4.70 | 13.19 |
| 274a | 103.45 | 143.66 | 516.59 | 96.86 |
| 274b | 100.71 | 129.99 | 479.85 | 108.33 |
| 274c | 111.13 | 136.11 | 471.42 | 54.62 |
| Promedio | 105.10 | 136.59 | 489.29 | 86.60 |
| Desviacion | 5.40 | 6.85 | 24.02 | 28.29 |
| 276a | 146.94 | 168.91 | 478.37 | 85.03 |
| 276b | 88.27 | 181.64 | 491.01 | 71.21 |
| 276c | 100.64 | 161.30 | 460.72 | 92.68 |
| Promedio | 111.95 | 170.62 | 476.70 | 82.97 |
| Desviacion | 30.92 | 10.28 | 15.21 | 10.88 |
| 287a | 134.98 | 249.74 | 326.79 | 119.60 |
| 287b | 188.67 | 238.11 | 342.65 | 156.08 |
| 287c | 96.10 | 224.63 | 283.24 | 71.69 |
| Promedio | 139.92 | 237.49 | 317.56 | 115.79 |
| Desviacion | 46.48 | 12.57 | 30.76 | 42.32 |
| 291a | 5.00 | 6.53 | 11.71 | 8.61 |
| 291b | 12.76 | 7.22 | 31.78 | 63.27 |
| 291c | 11.75 | 7.95 | 27.45 | 53.64 |
| Promedio | 9.84 | 7.24 | 23.65 | 41.84 |
| Desviacion | 4.22 | 0.71 | 10.56 | 29.17 |
| 293a | 27.72 | 196.70 | 80.24 | 47.11 |
| 293b | 41.33 | 202.77 | 85.22 | 61.35 |
| 293c | 30.65 | 197.15 | 84.04 | 66.36 |
| Promedio | 33.23 | 198.87 | 83.17 | 58.27 |
| Desviacion | 7.16 | 3.38 | 2.60 | 9.99 |
| 296a | 7.99 | 5.41 | 35.75 | 52.91 |
| 296b | 9.26 | 4.99 | 37.79 | 68.34 |
| 296c | 9.47 | 5.06 | 38.48 | 73.29 |
| Promedio | 8.90 | 5.15 | 37.34 | 64.85 |
| Desviacion | 0.80 | 0.22 | 1.42 | 10.63 |
| 298a | 7.95 | 8.82 | 32.20 | 63.50 |
| 298b | 34.27 | 8.04 | 30.51 | 56.58 |

| | | | | |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 298c | 11.15 | 8.69 | 41.02 | 87.99 |
| Promedio | 17.79 | 8.52 | 34.58 | 69.36 |
| Desviacion | 14.36 | 0.42 | 5.64 | 16.50 |
| 301a | 26.32 | 66.44 | 40.87 | 39.25 |
| 301b | 105.33 | 70.04 | 91.11 | 127.12 |
| 301c | 35.44 | 72.46 | 42.46 | 44.97 |
| Promedio | 55.70 | 69.65 | 58.15 | 70.44 |
| Desviacion | 43.23 | 3.03 | 28.56 | 49.16 |
| 309a | 10.71 | 27.49 | 27.17 | 48.96 |
| 309b | 12.45 | 28.19 | 28.99 | 53.77 |
| 309c | 21.26 | 27.60 | 46.43 | 100.49 |
| Promedio | 14.81 | 27.76 | 34.20 | 67.74 |
| Desviacion | 5.65 | 0.37 | 10.64 | 28.47 |
| 310a | 75.89 | 169.51 | 226.63 | 111.99 |
| 310b | 64.68 | 171.78 | 219.93 | 108.72 |
| 310c | 74.07 | 151.96 | 212.26 | 106.67 |
| Promedio | 71.55 | 164.42 | 219.61 | 109.12 |
| Desviacion | 6.01 | 10.85 | 7.19 | 2.68 |
| 325a | 124.97 | 10.66 | 42.03 | 84.51 |
| 325b | 38.53 | 10.45 | 33.57 | 63.76 |
| 325c | 12.37 | 18.08 | 35.73 | 66.43 |
| Promedio | 58.62 | 13.06 | 37.11 | 71.57 |
| Desviacion | 58.93 | 4.35 | 4.40 | 11.29 |
| 326a | 80.46 | 127.84 | 274.64 | 69.33 |
| 326b | 148.67 | 124.14 | 311.13 | 162.31 |
| 326c | 37.06 | 96.62 | 212.93 | 45.56 |
| Promedio | 88.73 | 116.20 | 266.23 | 92.40 |
| Desviacion | 56.26 | 17.05 | 49.64 | 61.70 |
| 330a | 191.89 | 168.68 | 359.21 | 212.63 |
| 330b | 166.15 | 157.96 | 329.84 | 165.91 |
| 330c | 158.01 | 160.97 | 329.92 | 157.85 |
| Promedio | 172.02 | 162.54 | 339.66 | 178.80 |
| Desviacion | 17.68 | 5.53 | 16.93 | 29.57 |
| 337a | 7.61 | 6.99 | 27.72 | 57.65 |
| 337b | 0.84 | 6.49 | 16.84 | 53.85 |
| 337c | 20.61 | 6.18 | 15.98 | 48.89 |
| Promedio | 9.69 | 6.55 | 20.18 | 53.46 |
| Desviacion | 10.05 | 0.41 | 6.54 | 4.39 |
| 338a | 4.95 | 32.15 | 18.97 | 31.33 |
| 338b | 56.09 | 27.92 | 30.32 | 60.91 |
| 338c | 6.91 | 20.78 | 26.07 | 46.91 |
| Promedio | 22.65 | 26.95 | 25.12 | 46.38 |
| Desviacion | 28.98 | 5.75 | 5.74 | 14.80 |
| 341a | 71.03 | 274.53 | 56.71 | 78.69 |

| | | | | |
|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 341b | 60.33 | 264.40 | 64.39 | 96.26 |
| 341c | 60.91 | 269.44 | 87.23 | 112.19 |
| Promedio | 64.09 | 269.46 | 69.44 | 95.72 |
| Desviacion | 6.02 | 5.07 | 15.87 | 16.76 |
| 342a | 8.50 | 5.02 | 32.05 | 72.28 |
| 342b | 11.48 | 5.24 | 27.53 | 66.49 |
| 342c | 13.36 | 6.15 | 33.44 | 68.56 |
| Promedio | 11.12 | 5.47 | 31.00 | 69.11 |
| Desviacion | 2.45 | 0.60 | 3.09 | 2.93 |
| 346a | 4.24 | 7.41 | 32.02 | 62.53 |
| 346b | 3.66 | 6.47 | 32.08 | 59.35 |
| 346c | 23.56 | 6.28 | 30.88 | 55.65 |
| Promedio | 10.49 | 6.72 | 31.66 | 59.17 |
| Desviacion | 11.33 | 0.61 | 0.68 | 3.44 |
| 348a | 168.68 | 157.04 | 276.73 | 113.65 |
| 348b | 154.69 | 147.42 | 285.54 | 155.32 |
| 348c | 205.49 | 166.50 | 267.65 | 97.72 |
| Promedio | 176.29 | 156.99 | 276.64 | 122.23 |
| Desviacion | 26.24 | 9.54 | 8.94 | 29.74 |
| 349a | 274.03 | 167.37 | 486.57 | 235.23 |
| 349b | 200.48 | 163.62 | 446.30 | 175.65 |
| 349c | 154.82 | 150.72 | 419.64 | 150.25 |
| Promedio | 209.78 | 160.57 | 450.84 | 187.04 |
| Desviacion | 60.15 | 8.74 | 33.69 | 43.62 |
| 351a | 56.40 | 31.35 | 305.12 | 76.93 |
| 351b | 37.95 | 25.81 | 241.63 | 68.78 |
| 351c | 41.94 | 25.78 | 251.81 | 100.22 |
| Promedio | 45.43 | 27.65 | 266.19 | 81.98 |
| Desviacion | 9.70 | 3.20 | 34.10 | 16.32 |
| 352a | 60.35 | 76.04 | 309.73 | 68.77 |
| 352b | 52.69 | 70.27 | 314.80 | 95.62 |
| 352c | 50.91 | 72.82 | 319.92 | 84.11 |
| Promedio | 54.65 | 73.04 | 314.82 | 82.83 |
| Desviacion | 5.02 | 2.89 | 5.10 | 13.47 |

Anexo 4. Concentraciones en partes por millón de 137 litos renales mediante ICP-MS para identificar 12 metales traza.

Nota: BDL (por debajo del límite de cuantificación)

| Lito | Al | W | Cr | Fe | Co | Ni | Cu | Zn | As | Cd | Ba | Pb |
|------|--------|-----|-----|--------|-----|-----|-----|--------|-----|-----|--------|-------|
| 017 | 36.60 | BDL | BDL | 214.83 | BDL | BDL | BDL | 80.30 | BDL | BDL | 97.57 | BDL |
| 018 | 5.49 | BDL | BDL | 12.39 | BDL | BDL | BDL | 104.46 | BDL | BDL | 184.57 | BDL |
| 020 | 41.12 | BDL | BDL | 22.88 | BDL | BDL | BDL | 52.64 | BDL | BDL | 53.70 | BDL |
| 024 | 135.09 | BDL | BDL | 177.26 | BDL | BDL | BDL | 921.94 | BDL | BDL | 156.88 | 13.79 |
| 026 | 11.02 | BDL | BDL | 83.51 | BDL | BDL | BDL | 290.46 | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 027 | 19.09 | BDL | BDL | 7.16 | BDL | BDL | BDL | 107.63 | BDL | BDL | 33.84 | BDL |
| 030 | 118.55 | BDL | BDL | 57.42 | BDL | BDL | BDL | 632.08 | BDL | BDL | 86.60 | BDL |
| 034 | 76.29 | BDL | BDL | 237.15 | BDL | BDL | BDL | 235.92 | BDL | BDL | 36.14 | BDL |
| 037 | 316.77 | BDL | BDL | 197.92 | BDL | BDL | BDL | 250.91 | BDL | BDL | 141.59 | 10.08 |
| 038 | 78.56 | BDL | BDL | 241.34 | BDL | BDL | BDL | 664.23 | BDL | BDL | 131.70 | BDL |
| 039 | 63.03 | BDL | BDL | 237.93 | BDL | BDL | BDL | 569.35 | BDL | BDL | 51.88 | BDL |
| 041 | 70.44 | BDL | BDL | 254.67 | BDL | BDL | BDL | 235.03 | BDL | BDL | 25.38 | BDL |
| 044 | 274.39 | BDL | BDL | 270.25 | BDL | BDL | BDL | 1077.6 | BDL | BDL | 270.09 | BDL |
| 054 | 102.80 | BDL | BDL | 12.31 | BDL | BDL | BDL | 32.67 | BDL | BDL | 36.06 | BDL |
| 055 | 13.81 | BDL | BDL | 3.48 | BDL | BDL | BDL | 19.93 | BDL | BDL | 49.64 | BDL |
| 058 | 21.63 | BDL | BDL | 83.39 | BDL | BDL | BDL | 590.91 | BDL | BDL | 57.08 | BDL |
| 059 | 84.76 | BDL | BDL | 167.09 | BDL | BDL | BDL | 264.88 | BDL | BDL | 48.07 | BDL |
| 066 | 135.47 | BDL | BDL | 181.01 | BDL | BDL | BDL | 881.57 | BDL | BDL | 83.52 | BDL |
| 071 | 17.29 | BDL | BDL | 4.48 | BDL | BDL | BDL | 13.21 | BDL | BDL | 34.57 | BDL |
| 074 | 20.26 | BDL | BDL | 4.99 | BDL | BDL | BDL | 28.76 | BDL | BDL | 75.12 | BDL |
| 077 | 120.52 | BDL | BDL | 26.91 | BDL | BDL | BDL | 27.82 | BDL | BDL | 27.00 | BDL |
| 079 | 139.66 | BDL | BDL | 110.54 | BDL | BDL | BDL | 696.79 | BDL | BDL | 136.59 | BDL |
| 081 | 97.17 | BDL | BDL | 126.79 | BDL | BDL | BDL | 306.32 | BDL | BDL | 73.07 | BDL |
| 082 | 25.79 | BDL | BDL | 56.95 | BDL | BDL | BDL | 33.95 | BDL | BDL | 21.96 | BDL |
| 083 | 72.51 | BDL | BDL | 106.13 | BDL | BDL | BDL | 419.95 | BDL | BDL | 20.64 | BDL |
| 085 | 26.44 | BDL | BDL | 130.49 | BDL | BDL | BDL | 92.99 | BDL | BDL | 37.55 | BDL |
| 105 | 93.75 | BDL | BDL | 190.95 | BDL | BDL | BDL | 382.15 | BDL | BDL | 29.06 | BDL |
| 106 | 485.28 | BDL | BDL | 260.80 | BDL | BDL | BDL | 888.74 | BDL | BDL | 399.51 | BDL |
| 109 | 140.28 | BDL | BDL | 102.78 | BDL | BDL | BDL | 587.74 | BDL | BDL | 96.72 | BDL |
| 114 | 117.82 | BDL | BDL | 95.64 | BDL | BDL | BDL | 742.60 | BDL | BDL | 142.86 | BDL |
| 115 | 93.37 | BDL | BDL | 235.00 | BDL | BDL | BDL | 798.04 | BDL | BDL | 68.42 | BDL |
| 117 | 64.97 | BDL | BDL | 16.47 | BDL | BDL | BDL | 146.60 | BDL | BDL | 75.23 | BDL |
| 119 | BDL | BDL | BDL | 2.25 | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 122 | 22.43 | BDL | BDL | 125.04 | BDL | BDL | BDL | 26.15 | BDL | BDL | 40.63 | BDL |
| 123 | 60.13 | BDL | BDL | 120.05 | BDL | BDL | BDL | 651.47 | BDL | BDL | 70.17 | BDL |
| 126 | 105.94 | BDL | BDL | 163.02 | BDL | BDL | BDL | 318.54 | BDL | BDL | 62.72 | BDL |
| 131 | 43.71 | BDL | BDL | 136.89 | BDL | BDL | BDL | 384.48 | BDL | BDL | 69.74 | BDL |

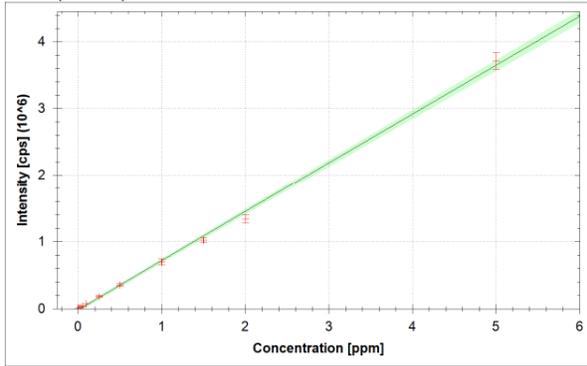
| | | | | | | | | | | | | |
|-----|--------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|
| 134 | 28.95 | BDL | BDL | 24.77 | BDL | BDL | BDL | 80.65 | BDL | BDL | 74.30 | BDL |
| 135 | 89.06 | BDL | BDL | 60.84 | BDL | BDL | BDL | 535.82 | BDL | BDL | 83.61 | BDL |
| 136 | 79.18 | BDL | BDL | 53.78 | BDL | BDL | BDL | 390.98 | BDL | BDL | 127.36 | BDL |
| 137 | BDL | BDL | BDL | 8.47 | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 146 | 8.88 | BDL | BDL | 5.02 | BDL | BDL | BDL | 32.12 | BDL | BDL | 71.82 | BDL |
| 148 | 16.44 | BDL | BDL | 77.49 | BDL | BDL | BDL | 57.41 | BDL | BDL | 58.86 | BDL |
| 155 | 248.98 | BDL | BDL | 338.60 | BDL | BDL | BDL | 644.23 | BDL | BDL | 251.07 | 2.24 |
| 157 | 31.22 | BDL | BDL | 24.15 | BDL | BDL | BDL | 58.55 | BDL | BDL | 74.15 | BDL |
| 159 | 300.83 | BDL | BDL | 276.11 | BDL | BDL | BDL | 623.52 | BDL | BDL | 180.38 | BDL |
| 164 | 36.38 | BDL | BDL | 116.85 | BDL | BDL | BDL | 78.78 | BDL | BDL | 46.73 | BDL |
| 170 | 43.69 | BDL | BDL | 208.59 | BDL | BDL | BDL | 39.69 | BDL | BDL | 27.32 | BDL |
| 178 | 334.13 | BDL | BDL | 252.15 | BDL | BDL | BDL | 516.05 | BDL | BDL | 362.73 | 9.76 |
| 180 | 45.42 | BDL | BDL | 121.14 | BDL | BDL | BDL | 201.16 | BDL | BDL | 10.51 | BDL |
| 181 | 23.07 | BDL | BDL | 17.01 | BDL | BDL | BDL | 31.43 | BDL | BDL | 26.48 | BDL |
| 183 | 27.67 | BDL | BDL | 90.97 | BDL | BDL | BDL | 179.13 | BDL | BDL | 84.53 | BDL |
| 185 | 23.81 | BDL | BDL | 19.23 | BDL | BDL | BDL | 24.78 | BDL | BDL | 46.01 | BDL |
| 186 | 82.10 | BDL | BDL | 184.52 | BDL | BDL | BDL | 456.74 | BDL | BDL | 104.50 | BDL |
| 189 | 91.08 | BDL | BDL | 156.40 | BDL | BDL | BDL | 37.03 | BDL | BDL | 59.12 | BDL |
| 202 | 64.26 | BDL | BDL | 119.87 | BDL | BDL | BDL | 543.11 | BDL | BDL | 88.86 | BDL |
| 214 | 269.65 | BDL | BDL | 348.04 | BDL | BDL | BDL | 1302.2 | BDL | BDL | 151.22 | BDL |
| 216 | 51.32 | BDL | BDL | 102.45 | BDL | BDL | BDL | 149.92 | BDL | BDL | 141.82 | BDL |
| 225 | 50.69 | BDL | BDL | 5.81 | BDL | BDL | BDL | 41.49 | BDL | BDL | 85.81 | BDL |
| 227 | 102.71 | BDL | BDL | 34.42 | BDL | BDL | BDL | 42.29 | BDL | BDL | 84.79 | BDL |
| 230 | 177.18 | BDL | BDL | 275.22 | BDL | BDL | BDL | 425.79 | BDL | BDL | 128.25 | BDL |
| 232 | 4.13 | BDL | BDL | 39.60 | BDL | BDL | BDL | 10.49 | BDL | BDL | 12.07 | BDL |
| 238 | 20.31 | BDL | BDL | 33.15 | BDL | BDL | BDL | 23.64 | BDL | BDL | 36.78 | BDL |
| 248 | 140.56 | BDL | BDL | 175.92 | BDL | BDL | BDL | 989.58 | BDL | BDL | 127.33 | 9.78 |
| 251 | 29.35 | BDL | BDL | 13.53 | BDL | BDL | BDL | 27.51 | BDL | BDL | 44.75 | BDL |
| 253 | 88.42 | BDL | BDL | 279.40 | BDL | BDL | BDL | 193.13 | BDL | BDL | 76.45 | BDL |
| 256 | 17.85 | BDL | BDL | 68.93 | BDL | BDL | BDL | 43.49 | BDL | BDL | 64.36 | BDL |
| 258 | 9.69 | BDL | BDL | 82.84 | BDL | BDL | BDL | 22.34 | BDL | BDL | 36.42 | BDL |
| 263 | 148.90 | BDL | BDL | 163.66 | BDL | BDL | BDL | 660.23 | BDL | BDL | 113.96 | BDL |
| 264 | 30.69 | BDL | BDL | 184.55 | BDL | BDL | BDL | 172.71 | BDL | BDL | 27.84 | BDL |
| 267 | 43.20 | BDL | BDL | 185.86 | BDL | BDL | BDL | 93.68 | BDL | BDL | 75.47 | BDL |
| 271 | 93.15 | BDL | BDL | 213.31 | BDL | BDL | BDL | 215.34 | BDL | BDL | 67.61 | BDL |
| 274 | 105.10 | BDL | BDL | 136.59 | BDL | BDL | BDL | 489.29 | BDL | BDL | 86.60 | BDL |
| 275 | 28.87 | 35.47 | 42.67 | 44.09 | 40.08 | 33.00 | 33.37 | BDL | 39.68 | 44.82 | BDL | 39.78 |
| 276 | 111.95 | BDL | BDL | 170.62 | BDL | BDL | BDL | 476.70 | BDL | BDL | 82.97 | BDL |
| 283 | 65.79 | BDL | BDL | 152.42 | BDL | BDL | BDL | 322.58 | BDL | BDL | 83.46 | BDL |
| 285 | 9.73 | BDL | BDL | 14.06 | BDL | BDL | BDL | 24.46 | BDL | BDL | 52.66 | BDL |
| 287 | 139.92 | BDL | BDL | 237.49 | BDL | BDL | BDL | 317.56 | BDL | BDL | 115.79 | BDL |
| 291 | 9.84 | BDL | BDL | 7.24 | BDL | BDL | BDL | 23.65 | BDL | BDL | 41.84 | BDL |
| 293 | 33.23 | BDL | BDL | 198.87 | BDL | BDL | BDL | 83.17 | BDL | BDL | 58.27 | BDL |

| | | | | | | | | | | | | |
|-----|--------|-----|------|--------|-----|-----|------|--------|------|------|--------|-------|
| 295 | 90.38 | BDL | BDL | 217.19 | BDL | BDL | BDL | 242.59 | BDL | BDL | 93.41 | BDL |
| 296 | 8.90 | BDL | BDL | 5.15 | BDL | BDL | BDL | 37.34 | BDL | BDL | 64.85 | BDL |
| 298 | 17.79 | BDL | BDL | 8.52 | BDL | BDL | BDL | 34.58 | BDL | BDL | 69.36 | BDL |
| 301 | 55.70 | BDL | BDL | 69.65 | BDL | BDL | BDL | 58.15 | BDL | BDL | 70.44 | BDL |
| 309 | 14.81 | BDL | BDL | 27.76 | BDL | BDL | BDL | 34.20 | BDL | BDL | 67.74 | BDL |
| 310 | 71.55 | BDL | BDL | 164.42 | BDL | BDL | BDL | 219.61 | BDL | BDL | 109.12 | BDL |
| 318 | 4.25 | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 323 | 128.92 | BDL | BDL | 134.85 | BDL | BDL | BDL | 570.44 | BDL | BDL | 104.95 | BDL |
| 324 | BDL | BDL | BDL | 22.42 | BDL | BDL | BDL | 28.32 | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 325 | 58.62 | BDL | BDL | 13.06 | BDL | BDL | BDL | 37.11 | BDL | BDL | 71.57 | BDL |
| 326 | 88.73 | BDL | BDL | 116.20 | BDL | BDL | BDL | 266.23 | BDL | BDL | 92.40 | BDL |
| 327 | 24.64 | BDL | BDL | 197.06 | BDL | BDL | BDL | 794.35 | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 330 | 172.02 | BDL | BDL | 162.54 | BDL | BDL | BDL | 339.66 | BDL | BDL | 178.80 | 13.98 |
| 334 | 85.01 | BDL | BDL | 217.48 | BDL | BDL | BDL | 543.60 | BDL | BDL | 13.91 | BDL |
| 335 | 4.25 | BDL | BDL | 13.01 | BDL | BDL | BDL | 7.00 | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 337 | 9.69 | BDL | BDL | 6.55 | BDL | BDL | BDL | 20.18 | BDL | BDL | 53.46 | BDL |
| 338 | 22.65 | BDL | BDL | 26.95 | BDL | BDL | BDL | 25.12 | BDL | BDL | 46.38 | BDL |
| 339 | 304.36 | BDL | BDL | 243.94 | BDL | BDL | BDL | 409.74 | BDL | BDL | 259.45 | BDL |
| 341 | 64.09 | BDL | BDL | 269.46 | BDL | BDL | BDL | 69.44 | BDL | BDL | 95.72 | BDL |
| 342 | 11.12 | BDL | BDL | 5.47 | BDL | BDL | BDL | 31.00 | BDL | BDL | 69.11 | BDL |
| 345 | 125.42 | BDL | BDL | 197.31 | BDL | BDL | BDL | 292.72 | BDL | BDL | 44.81 | BDL |
| 346 | 10.49 | BDL | BDL | 6.72 | BDL | BDL | BDL | 31.66 | BDL | BDL | 59.17 | BDL |
| 347 | 119.94 | BDL | BDL | 213.66 | BDL | BDL | BDL | 211.71 | BDL | BDL | 69.54 | BDL |
| 348 | 176.29 | BDL | BDL | 156.99 | BDL | BDL | BDL | 276.64 | BDL | BDL | 122.23 | BDL |
| 349 | 209.78 | BDL | BDL | 160.57 | BDL | BDL | BDL | 450.84 | BDL | BDL | 187.04 | BDL |
| 351 | 45.43 | BDL | BDL | 27.65 | BDL | BDL | BDL | 266.19 | BDL | BDL | 81.98 | BDL |
| 352 | 54.65 | BDL | BDL | 73.04 | BDL | BDL | BDL | 314.82 | BDL | BDL | 82.83 | BDL |
| 354 | 37.17 | BDL | BDL | 178.93 | BDL | BDL | BDL | 432.12 | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 356 | 21.44 | BDL | BDL | 134.84 | BDL | BDL | BDL | 64.79 | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 359 | 45.90 | BDL | BDL | 163.65 | BDL | BDL | BDL | 218.78 | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 360 | 199.03 | BDL | BDL | 176.58 | BDL | BDL | BDL | 255.93 | BDL | BDL | 36.27 | BDL |
| 362 | 209.98 | BDL | BDL | 184.78 | BDL | BDL | BDL | 265.61 | BDL | BDL | 187.67 | BDL |
| 363 | 3.51 | BDL | BDL | 5.65 | BDL | BDL | BDL | 4.66 | BDL | BDL | 3.51 | BDL |
| 365 | 89.29 | BDL | BDL | 169.53 | BDL | BDL | BDL | 348.13 | BDL | BDL | 32.88 | 14.94 |
| 366 | 204.54 | BDL | BDL | 463.31 | BDL | BDL | BDL | 1003.4 | BDL | BDL | 215.18 | 8.45 |
| 11B | 238.56 | BDL | BDL | 145.90 | BDL | BDL | BDL | 473.91 | 0.89 | 1.61 | 251.28 | 8.50 |
| 12B | 372.36 | BDL | BDL | 174.57 | BDL | BDL | 7.62 | 276.70 | BDL | BDL | 113.34 | BDL |
| 17B | BDL | BDL | BDL | 6.84 | BDL | BDL | BDL | 19.13 | BDL | BDL | 24.17 | BDL |
| 18B | 166.18 | BDL | BDL | 104.87 | BDL | BDL | BDL | 642.58 | BDL | BDL | 138.74 | 9.72 |
| 2 B | 33.64 | BDL | BDL | 33.11 | BDL | BDL | BDL | 37.78 | BDL | BDL | 43.06 | BDL |
| 23B | 35.34 | BDL | BDL | 133.02 | BDL | BDL | BDL | 29.71 | BDL | BDL | 22.88 | BDL |
| 24B | 138.02 | BDL | BDL | 97.00 | BDL | BDL | BDL | 1470.8 | BDL | BDL | 92.14 | 10.07 |
| 27B | 56.02 | BDL | 2.61 | 117.39 | BDL | BDL | BDL | 525.84 | BDL | BDL | 80.95 | BDL |

| | | | | | | | | | | | | |
|------|--------|-----|-----|--------|-----|-----|------|--------|-----|-----|--------|-------|
| 28B | 37.44 | BDL | BDL | 132.02 | BDL | BDL | BDL | 86.85 | BDL | BDL | 19.21 | BDL |
| 29B | 17.37 | BDL | BDL | 3.41 | BDL | BDL | BDL | 23.12 | BDL | BDL | 19.59 | BDL |
| 30B | 29.48 | BDL | BDL | 70.01 | BDL | BDL | 5.67 | 60.59 | BDL | BDL | 75.63 | BDL |
| 31B | 67.42 | BDL | BDL | 102.47 | BDL | BDL | BDL | 257.23 | BDL | BDL | 51.56 | BDL |
| 4 B | 300.43 | BDL | BDL | 139.97 | BDL | BDL | BDL | 633.75 | BDL | BDL | 280.80 | 23.42 |
| 5 B | BDL | BDL | BDL | 33.69 | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL |
| 7 B | 195.78 | BDL | BDL | 100.86 | BDL | BDL | BDL | 439.67 | BDL | BDL | 156.66 | 23.56 |
| 9 B | 6.84 | BDL | BDL | 126.32 | BDL | BDL | BDL | 130.09 | BDL | BDL | 5.88 | BDL |
| KS12 | 335.18 | BDL | BDL | 151.16 | BDL | BDL | 5.60 | 929.00 | BDL | BDL | 302.77 | 7.05 |
| KS19 | 10.35 | BDL | BDL | 182.69 | BDL | BDL | BDL | 117.62 | BDL | BDL | 21.73 | BDL |
| P 1 | 11.61 | BDL | BDL | 44.83 | BDL | BDL | BDL | 73.43 | BDL | BDL | 9.13 | BDL |
| P 2 | 232.71 | BDL | BDL | 306.82 | BDL | BDL | 9.11 | 564.01 | BDL | BDL | 191.31 | 5.31 |
| P 4 | 64.45 | BDL | BDL | 155.84 | BDL | BDL | BDL | 178.52 | BDL | BDL | 58.26 | BDL |
| P21 | BDL | BDL | BDL | 16.14 | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL | BDL |

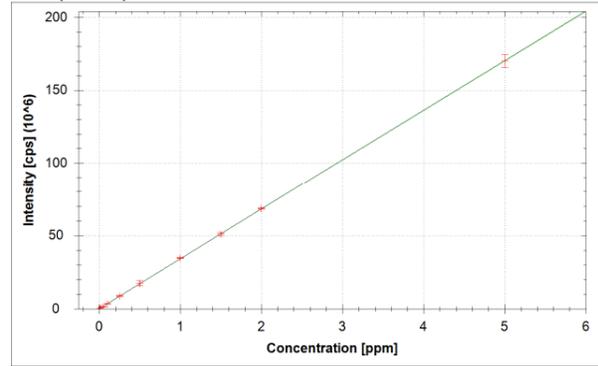
Anexo 5. Curvas de calibración para la detección de elementos traza.

27Al (KEDS)



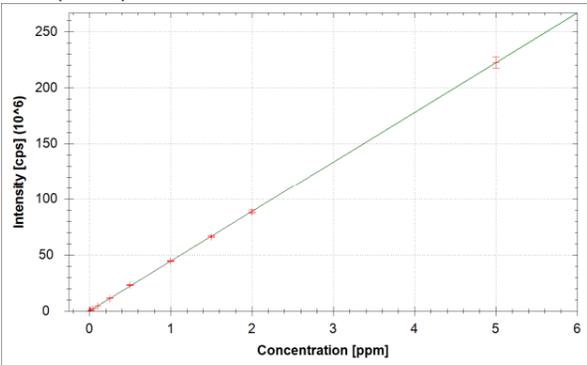
$f(x) = 732474.7472 \cdot x + -13748.5426$
 $R^2 = 0.9981$
 BEC = -0.019 ppm
 LoD = 0.0012 ppm

51V (KEDS)



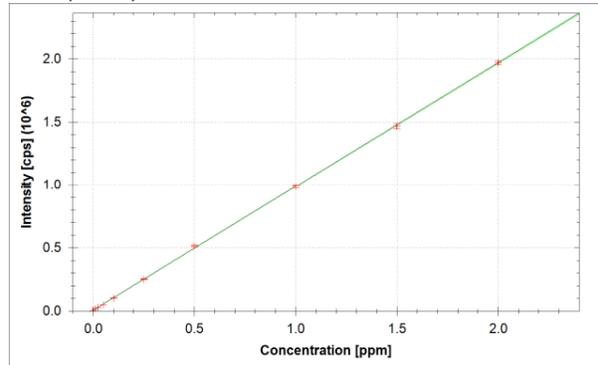
$f(x) = 34030637.1262 \cdot x + 107245.6543$
 $R^2 = 1.0000$
 BEC = 0.003 ppm
 LoD = 0.0000 ppm

52Cr (KEDS)



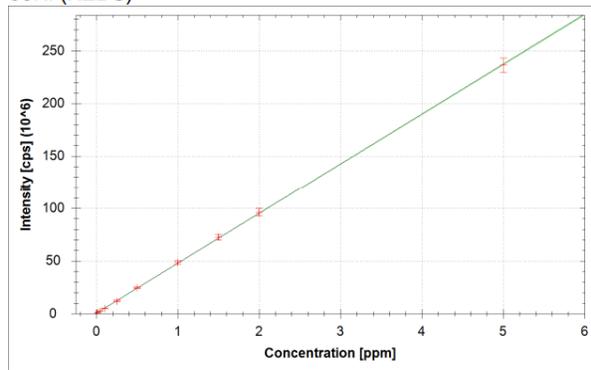
$f(x) = 44461547.1069 \cdot x + 36342.4265$
 $R^2 = 1.0000$
 BEC = 0.001 ppm
 LoD = 0.0000 ppm

57Fe (KEDS)



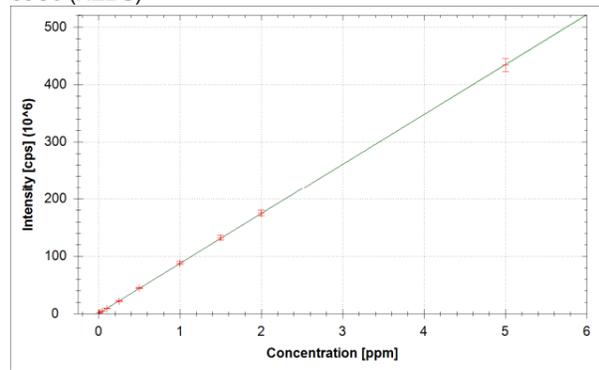
$f(x) = 981161.9516 \cdot x + 6780.9021$
 $R^2 = 0.9999$
 BEC = 0.007 ppm
 LoD = 0.0002 ppm

58Ni (KEDS)



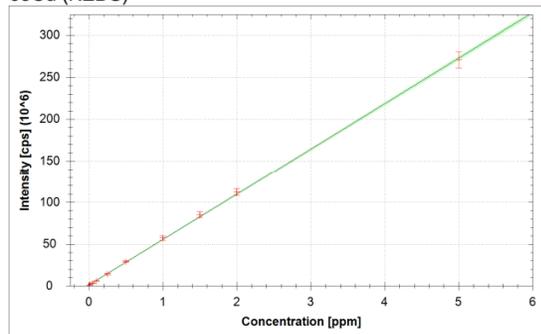
$f(x) = 47327413.4060 \cdot x + 525136.9537$
 $R^2 = 0.9999$
BEC = 0.011 ppm
LoD = 0.0001 ppm

59Co (KEDS)



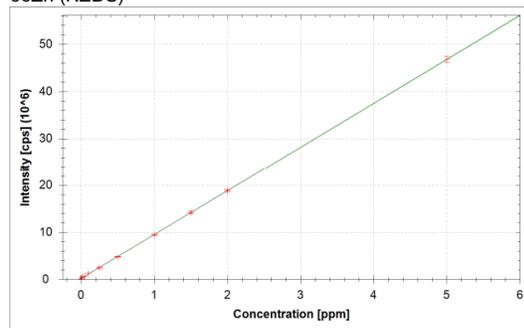
$f(x) = 86826101.3112 \cdot x + 515079.4115$
 $R^2 = 1.0000$
BEC = 0.006 ppm
LoD = 0.0000 ppm

63Cu (KEDS)



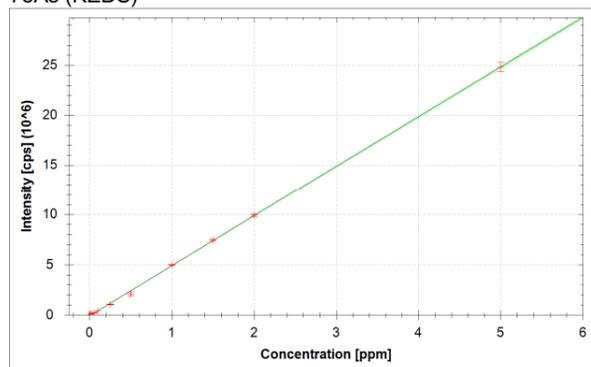
$f(x) = 54290411.0282 \cdot x + 1224916.0978$
 $R^2 = 0.9996$
BEC = 0.023 ppm
LoD = 0.0002 ppm

66Zn (KEDS)



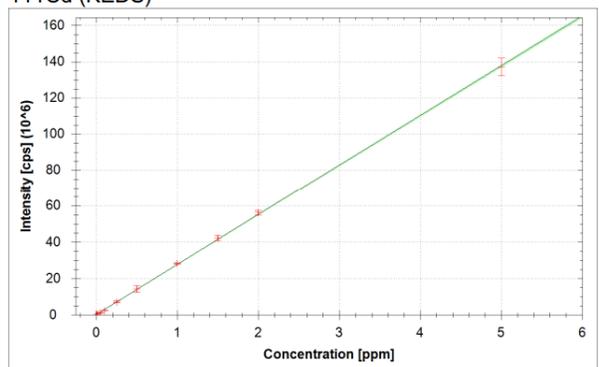
$f(x) = 9313210.6375 \cdot x + 211281.1244$
 $R^2 = 0.9999$
BEC = 0.023 ppm
LoD = 0.0002 ppm

75As (KEDS)



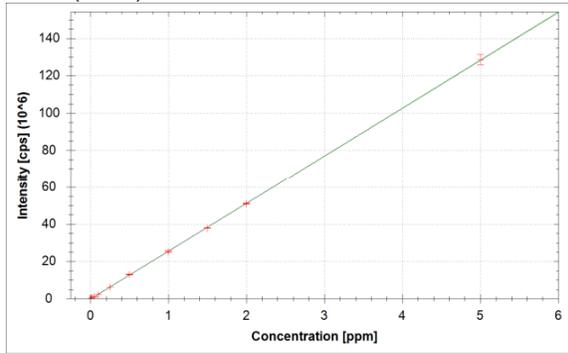
$f(x) = 4981199.0876 \cdot x + -85422.1182$
 $R^2 = 0.9998$
BEC = -0.017 ppm
LoD = 0.0000 ppm

111Cd (KEDS)



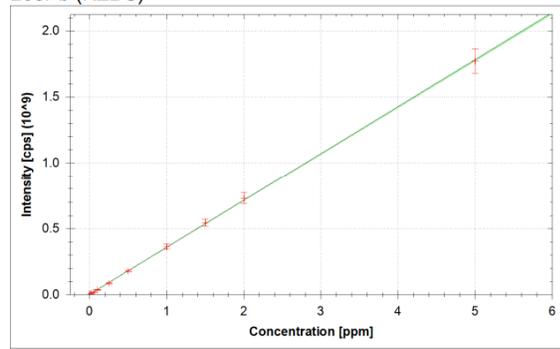
$f(x) = 27494846.4698 \cdot x + 232110.6917$
 $R^2 = 0.9998$
BEC = 0.008 ppm
LoD = 0.0000 ppm

¹³⁷Ba (KEDS)



$f(x) = 25687250.1047 \cdot x - 191629.4093$
 $R^2 = 1.0000$
BEC = -0.007 ppm
LoD = 0.0000 ppm

²⁰⁸Pb (KEDS)



$f(x) = 355611909.9757 \cdot x + 2549745.2619$
 $R^2 = 0.9998$
BEC = 0.007 ppm
LoD = 0.0000 ppm

9. BIBLIOGRAFIA

- Andrews, N. C. (1999). Disorders of Iron Metabolism. *New England Journal of Medicine*, 341(26), 1986–1995. <https://doi.org/10.1056/NEJM199912233412607>
- Angulo, J. C., Bernardo, N., Zampolli, H., Rivero, M. A., Dávila, H., & Gutiérrez, J. (2018). Tendencias en el manejo de la litiasis urinaria en América Latina, España y Portugal: resultados de una encuesta en la Confederación Americana de Urología (CAU). *Actas Urológicas Españolas*, 42(1), 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2017.03.007>
- Atakan, I. H., Kaplan, M., Seren, G., Aktoz, T., Gül, H., & Inci, O. (2007). Serum, urinary and stone zinc, iron, magnesium and copper levels in idiopathic calcium oxalate stone patients. *International Urology and Nephrology*, 39(2), 351–356. <https://doi.org/10.1007/s11255-006-9050-4>
- Basulto-Martínez, M., & Medina-Ocampo, A. D. J. (2019). Litiasis renal. El empedrado camino de la salud en Yucatán. *Revista Hospital Medicine and Clinical Management*, 12(4). <https://doi.org/10.24875/hmcm.19000236>
- Bazin, D., Chevallier, P., Matzen, G., Jungers, P., & Daudon, M. (2007). Heavy elements in urinary stones. *Urological Research*, 35(4), 179–184. <https://doi.org/10.1007/s00240-007-0099-z>
- Bazin, D., Leroy, C., Tielens, F., Bonhomme, C., Bonhomme-Coury, L., Damay, F., Le Denmat, D., Sadoine, J., Rode, J., Frochot, V., Esar Leroy, C., Er Emy Sadoine, J., Letavernier, E., Haymann, J.-P., & Daudon, M. (2015). *Hyperoxaluria is related to whewellite and hypercalciuria to weddellite: What happens when crystalline conversion occurs?* <https://doi.org/10.1016/j.crci.2015.12.011>
- Cloutier, J., Villa, L., Traxer, O., & Daudon, M. (2015). Kidney stone analysis: “Give me your stone, I will tell you who you are!” *World Journal of Urology*, 33(2), 157–169. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1444-9>
- Conrad, M. E., Umbreit, J. N., & Moore, E. G. (1999). Iron Absorption and Transport. *The American Journal of the Medical Sciences*, 318(4), 213–229. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40626-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40626-3)
- Copper - Environmental Health Criteria 200*. (n.d.).
- Cruz-May, T. N., Herrera, A., Rodríguez-Hernández, J., Basulto-Martínez, M., Flores-Tapia, J. P., & Quintana, P. (2021). Structural and morphological characterization of kidney stones in patients from the Yucatan Maya population. *Journal of Molecular Structure*, 1235, 130267. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130267>
- Daudon, M. (2014). Litogénesis. *EMC - Urología*, 46(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S1761-3310\(14\)66856-0](https://doi.org/10.1016/S1761-3310(14)66856-0)
- Díaz García, J. D., & Arceo, E. (2017). Daño renal asociado a metales pesados: trabajo de revisión. *Revista Colombiana de Nefrología*, 5(1), 43. <https://doi.org/10.22265/acnef.5.2.254>
- Drake, R., Wayne, & Mitchell, A. (2015). *Anatomía de Gray para estudiantes* (3a ed.).
- Rubín, R., & Strayer, D. S. (2001). *Patología Fundamentos clinicopatológicos en medicina* (R. Rubin & D. Strayer, Eds.; 6a ed.). Williams & Wilkins.

- Eknoyan, G. (2002a). *History of Nephrology Rufus of Ephesus and His "Diseases of the Kidneys."*
www.karger.com/journals/nef
- Eknoyan, G. (2002b). Rufus of Ephesus and His 'Diseases of the Kidneys.' *Nephron*, 91(3), 383–390.
<https://doi.org/10.1159/000064277>
- Gil-González, E., Perejón, A., Sánchez-Jiménez, P. E., Medina-Carrasco, S., Kupčík, J., Šubrt, J., Criado, J. M., & Pérez-Maqueda, L. A. (n.d.). *Crystallization kinetics of nanocrystalline materials by combined X-ray diffraction and differential scanning calorimetry experiments.*
- Gras, C. B., López-Torres Hidalgo, J., Dumont, L. Á., Carmen, M., Céspedes, V., Romero Herreros, E., Dolores Jiménez López, M., Luis, J., & Carrasco, L. (n.d.). *Litiasis Renal.*
- Hall, & Guyton. (2015). *Tratado de fisiología médica.*
- Haug, A., Høstmark, A. T., & Harstad, O. M. (2007). Bovine milk in human nutrition – a review. *Lipids in Health and Disease*, 6(1), 25. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-6-25>
- Jan, A. T., Azam, M., Siddiqui, K., Ali, A., Choi, I., & Haq, Q. M. R. (2015). Heavy metals and human health: Mechanistic insight into toxicity and counter defense system of antioxidants. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 16, Issue 12, pp. 29592–29630). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/ijms161226183>
- Jarup, L. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occupational and Environmental Medicine*, 57(10), 668–672.
<https://doi.org/10.1136/oem.57.10.668>
- Li, C. C., Chien, T. M., Wu, W. J., Huang, C. N., & Chou, Y. H. (2018). Uric acid stones increase the risk of chronic kidney disease. *Urolithiasis*, 46(6), 543–547. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1050-1>
- Lieu, P. T., Heiskala, M., Peterson, P. A., & Yang, Y. (2001). The roles of iron in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 22(1–2), 1–87. [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(00\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(00)00006-6)
- Litiasis renal Etiopatogenia, clínica y factores de riesgo FARMACIA COMUNITARIA ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA.*
- Londoño Franco, L. F., Londoño Muñoz, P. T., & Muñoz Garcia, F. G. (2016). LOS RIESGOS DE LOS METALES PESADOS EN LA SALUD HUMANA Y ANIMAL. *Biotecnología En El Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 14(2), 145. [https://doi.org/10.18684/bsaa\(14\)145-153](https://doi.org/10.18684/bsaa(14)145-153)
- López, M., & Hoppe, B. (2010). History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatric Nephrology*, 25(1), 49–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>
- Martha Medina-Escobedo, Rogelio Alcocer-Dzul, José López-López, & Jorge Salha-Villanueva. (2015). Obesidad como factor de riesgo para alteraciones metabólicas en adultos con litiasis urinaria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 53(6), 7–7.
http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/99/260
- Milne, D. (1986). Trace Elements. In C. Burtis & E. Ashwood (Eds.), *Clinical Chemistry* (Second, pp. 1317–1353).

- National Institutes of Health. (2022, October 4). *Datos sobre el zinc*. Office of Dietary Supplements. *NOM-127-SSA1-1994*. (n.d.).
- Nordberg, G. (1998). Enciclopedia de la salud y seguridad en el trabajo. In J. Stellman (Ed.), *Metales: propiedades químicas y toxicidad* (4a ed.).
- Ozgurtas, T., Yakut, G., Gulec, M., Serdar, M., & Kutluay, T. (2004). Role of urinary zinc and copper on calcium oxalate stone formation. *Urologia Internationalis*, *72*(3), 233–236. <https://doi.org/10.1159/000077122>
- Petit, I., Belletti, G. D., Debroise, T., Llansola-Portoles, M. J., Lucas, I. T., Leroy, C., Bonhomme, C., Bonhomme-Coury, L., Bazin, D., Daudon, M., Vibrational, al, Letavernier, E., Philippe Haymann, J., Frochot, V., Babonneau, F., Quaino, P., & Tielens, F. (2018). Signatures of Calcium Oxalate Polyhydrates. *ChemistrySelect*, *3*(31). <https://doi.org/10.1002/slct.201801611i>
- Prozialeck, W. C., Vaidya, V. S., Liu, J., Waalkes, M. P., Edwards, J. R., Lamar, P. C., Bernard, A. M., Dumont, X., & Bonventre, J. V. (2007). Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney International*, *72*(8), 985–993. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002467>
- Ramón Paniagua-Sierra, J., & Eugenia Galván-Plata, M. (2017). *Enfermedad renal crónica*.
- Romero, V., Akpınar, H., & Assimos, D. G. (2010). /3 2010 REVIEWS IN UROLOGY DISEASE STATE REVIEW. *Rev Urol*, *12*(2), 86–96. <https://doi.org/10.3909/riu0459>
- Sabath, E., & Robles-Osorio, M. L. (2012). Medio ambiente y riñón: Nefrotoxicidad por metales pesados. In *Nefrología* (Vol. 32, Issue 3, pp. 279–286). <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.10928>
- Sekkoum, K., Cheriti, A., Taleb, S., & Belboukhari, N. (2016). FTIR spectroscopic study of human urinary stones from El Bayadh district (Algeria). *Arabian Journal of Chemistry*, *9*(3), 330–334. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2011.10.010>
- Singh, V. K., & Rai, P. K. (2014). Kidney stone analysis techniques and the role of major and trace elements on their pathogenesis: a review. In *Biophysical Reviews* (Vol. 6, Issues 3–4, pp. 291–310). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s12551-014-0144-4>
- Słojewski, M., Czerny, B., Safranow, K., Jakubowska, K., Olszewska, M., Pawlik, A., Gołąb, A., Drożdżik, M., Chlubek, D., & Sikorski, A. (2010). Microelements in stones, urine, and hair of stone formers: A new key to the puzzle of lithogenesis? *Biological Trace Element Research*, *137*(3), 301–316. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8584-6>
- Sorokin, I., Mamoulakis, C., Miyazawa, K., Rodgers, A., Talati, J., & Lotan, Y. (2017). Epidemiology of stone disease across the world. *World Journal of Urology*, *35*(9), 1301–1320. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>
- Stock, & Cullity. (2001). *Aplicaciones de la Difracción de rayos X*.
- Sutor, D. J. (1969). GROWTH STUDIES OF CALCIUM OXALATE IN THE PRESENCE OF VARIOUS IONS AND COMPOUNDS. *British Journal of Urology*, *41*(2), 171–178. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1969.tb09919.x>

Thews, G., Mutschler, E., & Vaupel, P. (1993). *Anatomía, fisiología y patofisiología del hombre*.

Thomas, R. (2013). *Practical guide to ICP-MS a tutorial for beginners* (3a ed.).

World Health Organization., Food and Agriculture Organization of the United Nations., & International Atomic Energy Agency. (1996). *Trace elements in human nutrition and health*. World Health Organization.

Zhang, X., Ma, J., Wang, N., & Lin, C. (2019). Urinary stone composition analysis of 3684 patients in the eastern Shandong region of China. *Journal of International Medical Research*, 48(3).
<https://doi.org/10.1177/0300060519887266>