
CAPÍTULO 8

IMPACTO DE LOS NITRATOS EN LA REPRODUCCIÓN FEMENINA

Esperanza Yasmín Calleros Rincón, Rebeca Pérez Morales

INTRODUCCIÓN

Los problemas relacionados con la fertilidad han aumentado en los últimos años por la exposición a ciertas sustancias químicas que impactan en la salud reproductiva de mujeres y hombres afectando su capacidad de procreación. Las recientes consideraciones de género en el análisis de la salud sexual y reproductiva, han visualizado las distintas formas en que las construcciones sociales de lo masculino y lo femenino moldean de manera desigual los perfiles de salud y de participación de unas y otros en el cuidado de la salud reproductiva, lo cual se manifiesta no solo en términos de la exposición diferencial a los riesgos, sino de manera fundamental, en el poder de que disponen mujeres y hombres respectivamente, para enfrentar dichos riesgos, proteger su salud e influir en la dirección de ese proceso de cuidado.

Socialmente, se ha privilegiado de manera generalizada a los hombres y se ha situado a las mujeres en una posición de desventaja y subordinación, sobre todo en el contexto de los trastornos de

la fertilidad, los cuales traen consigo otros problemas emocionales como la frustración y muchas veces el abandono de la pareja, agravando el conflicto reproductivo con otros de tipo social y psicológico.

Este estudio analiza los efectos de la contaminación por nitratos en agua de consumo humano y su impacto en la salud reproductiva de las mujeres expuestas a estas sustancias en zonas rurales y agrícolas de Ciudad Lerdo, Durango, México.

Los fertilizantes nitrogenados son la principal fuente de contaminación de los acuíferos poco profundos, de los cuales proviene principalmente, el agua que se bebe en las poblaciones rurales (Guo *et al.*, 2010). Otra fuente de contaminación por nitratos se genera mediante la cría intensiva de animales (bovinos, porcinos o aves) que producen grandes cantidades de excretas consideradas una fuente importante de nitrógeno que eventualmente se transformará en nitratos capaces de contaminar las aguas superficiales y profundas de la zona (García, Molina, Moreno, Espigares y Fernández, 2014). Adicionalmente, la cantidad de óxidos de nitrógeno (NOx) que se generan por el uso de combustibles fósiles en los vehículos automotores y en los procesos industriales es muy elevada, una proporción considerable de este nitrógeno regresa a la superficie terrestre en forma de nitratos (Hord, 2011).

Por otro lado, el uso de nitratos y de nitritos es frecuente en la elaboración (curado) de derivados de la carne como tocino, salchichas, jamón y otros embutidos que deben almacenarse por largo tiempo. El uso del aditivo evita el desarrollo de *Clostridium botulinum* y otras bacterias, además mantiene y aumenta el color y sabor característico de la carne formando pigmentos rosados, debido a la desnaturalización de las proteínas y a la acción antioxidante para evitar un producto rancio (Xi *et al.* 2012). Entre los vegetales con mayores concentraciones naturales de nitratos están la lechuga, la coliflor, la espinaca y el brócoli, así como los tubérculos y las raíces comestibles (Santamaria, Elia, Gonnella, Parente y Serio, 2011).

En el cuerpo humano el nitrato se transforma en nitrito por las bacterias presentes en la saliva, el estómago, el colon, o en una

vejiga infectada (Ward, Heineman, Markin y Weisenburger, 2008), el nitrito reacciona con ciertos sustratos como aminas, amidas y aminoácidos para producir los compuestos nitrosos (NOC) que son algunos de los carcinógenos más potentes que se conocen. Estos se han asociado al riesgo que tienen más de 40 especies de animales, incluyendo primates superiores, de desarrollar cáncer en diversos órganos y sistemas, como la cavidad oral, el esófago, el estómago, el colon proximal, la glándula tiroides, la vejiga urinaria, o el sistema linfático (linfoma no Hodgkin) (McElroy *et al.*, 2008; Ward *et al.*, 2008, 2010; Grosse *et al.*, 2006; Hernández-Ramírez *et al.*, 2009; Aschebrook-Kilfoy *et al.*, 2013).

NORMATIVIDAD

Se ha calculado una ingesta media de nitrato de 50–140 mg/día en Europa y de 40–100 mg/día en Estados Unidos (Mensinga, Speijers y Meulenbelt, 2003), ambas muy por debajo de la ingesta diaria admisible (IDA), la máxima establecida es 240 mg/día para una persona de 65 kg, según el Comité Científico de Alimentación Humana (CCAH). Algunas especies vegetales tienen gran capacidad de acumulación de nitratos (los productos de hoja, fundamentalmente), por lo que puede ser frecuente encontrar cantidades elevadas de nitratos en este tipo de productos (desde 1000 mg/kg de peso fresco hasta 3000–4000 mg/kg).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayoría de las personas adultas ingiere entre 20–70 mg de nitrógeno de nitrato por día, como se mencionó anteriormente, la mayor parte proviene de alimentos como lechuga, zanahoria, apio, remolacha, espinacas y verduras. Cuando los alimentos que contienen nitratos se consumen como parte de una dieta equilibrada, la exposición no se considera perjudicial, debido a que el ácido ascórbico y el beta-caroteno que se encuentran en frutas y verduras frescas, actúan como antioxidantes (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources

added to Food, 2017). Además, el ácido ascórbico reduce los nitratos a ácido nítrico en el tracto digestivo y evita la conversión de nitrito a N-nitrosaminas, por esta razón las hortalizas tienen efectos anticancerígenos (Hord, Tang, y Bryan, 2009). Desafortunadamente, el agua potable no se ingiere con antioxidantes o vitamina C, lo que aumenta el efecto de la exposición a los nitratos, cuando se contamina la fuente de agua.

Referente al agua para beber, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido 50 mg/L de nitrato (equivalente a 11 mg/L de N-nitrato) como límite máximo permitido de nitratos (World Health Organization, 2004), pero aun así puede contribuir de forma importante a la ingesta total de nitrato en algunas zonas. La agencia de protección ambiental U.S. EPA y la NOM-127-SSA1-1994 Salud ambiental, agua para uso y consumo humano-límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización señalan un nivel máximo de contaminación de 10 mg/L N-nitrato (equivalente a 45 mg/L de nitrato). El límite máximo de contaminación por nitrato en agua para beber se estableció para proteger contra metahemoglobinemia, o síndrome del bebé azul, al cual las y los infantes son especialmente susceptibles.

BIODISPONIBILIDAD DE LOS NITRATOS

El grado de acumulación depende del metabolismo de los organismos y de otros factores como la temperatura, la luz solar, el nitrógeno disponible y la ingesta de elementos contaminados, entre otros factores. El nitrato (N-NO_3^-) es reducido a nitrito (NO_2^-) por las bacterias de la saliva, atribuyéndose este mecanismo a algunas bacterias nitrato reductoras localizadas en la base de la lengua (Lundberg *et al.*, 2009), aproximadamente 25% del nitrato ingerido recircula en la saliva y 20% del mismo es convertido en nitrito. Del nitrito que llega al estómago 20% proviene de los alimentos, mientras que 80% proviene de la reducción del nitrato en la saliva.

Diversas investigaciones sobre la fisiología humana han proporcionado nuevas perspectivas en el papel del nitrato y sus productos fisiológicos, que han revelado que estos también se forman endógenamente en el cuerpo (Jansson *et al.*, 2008). La vida media del nitrato es de varias horas, en comparación con la vida media del nitrito que es de 20 a 30 min, mientras que la vida media del NO es menor a un segundo en circulación sanguínea (Pettersson *et al.*, 2007). La formación de nitritos a partir de nitratos se realiza en el estómago y se incrementa cuando aumenta el pH, lo que ocurre como consecuencia de la infección crónica por *Helicobacter pylori*. Bajo circunstancias específicas, como la gastritis crónica, los nitritos pueden oxidarse en el estómago a agentes nitrosantes ($N_2N_2O_4$) y reaccionar con aminas secundarias para formar compuestos N-nitrosos (NOC). La formación endógena representa entre 45% y 75% de la exposición total a NOC.

Después de unirse a la membrana del eritrocito, el nitrito es reducido a NO por la acción de la xantina oxidasa y NO sintetasa, además tiene un amplio rango de funciones fisiológicas como segundo mensajero, tanto en condiciones de salud como de enfermedad (Webb *et al.*, 2008).

El NO es un metabolito producido en el organismo, principalmente en los epitelios de los vasos sanguíneos, en donde ejerce una acción reguladora del tono vascular (Kim-Shapiro, Schechter, y Gladwin, 2006) y está implicado en diversos mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos como el estímulo nervioso, la activación de las plaquetas en la coagulación y septicemia, la activación de leucocitos en procesos infecciosos, alteraciones en enfermedades coronarias, diabetes mellitus, hipertensión pulmonar, prematurez y abortos, entre otros. (Manukhina, Downey y Mallet, 2006).

Los compuestos que no forman parte de la composición habitual del cuerpo humano son llamados xenobióticos. Los xenobióticos en la fase I son modificados mediante reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis y convertidos en productos más hidrosolubles debido a la formación de nuevos grupos funcionales de

carácter polar (hidroxilo, amino, carboxilo). Los citocromos P450 (CYP P450) son un grupo de enzimas que participan en la fase I del metabolismo oxidativo de los xenobióticos. Los CYP P450 son familias de hemoproteínas localizadas en el retículo endoplásmico de numerosas especies y se han identificado más de 2000 isoformas diferentes (Donato, 2006).

Los xenobióticos, o los metabolitos generados por las reacciones de la fase I se conjugan con moléculas endógenas de carácter polar, como el ácido glucurónico, el glutatión (GSH), el sulfato, de tal modo que son rápidamente excretados a través de la orina o la bilis. En este grupo se incluyen las glutatión-S-transferasas (GST), las N-acetil-transferasas (NAT), las sulfottransferasas (SULT), las NAD (P)-quinona oxidoreductasas (NQO) y las UDP-glucuronil-transferasas (UDP-GT). Estas últimas son las únicas localizadas en el retículo endoplásmico, a diferencia del resto de las enzimas de la fase II que se localizan en el citosol. La biotransformación frecuentemente resulta en la producción de un metabolito que es más tóxico que el compuesto original, a este proceso se le denomina bioactivación y se produce durante las reacciones de la fase I (Brown, Reisfeld y Mayeno, 2008). La bioactivación también permite la transformación de procarcinógenos en carcinógenos. Diversos estudios sobre los mecanismos bioquímicos de acción de las N-nitrosaminas han llegado a la conclusión de que la carcinogenicidad, la citotoxicidad y la mutagenicidad producidas por estos compuestos se debe a su conversión metabólica, a través de los CYP P450, en compuestos reactivos altamente electrofílicos. La activación metabólica de las N-nitrosaminas se inicia principalmente con la hidroxilación del átomo de carbono localizado en la posición alfa del grupo N-nitroso (Njeze, Dilibe e Ilo, 2014).

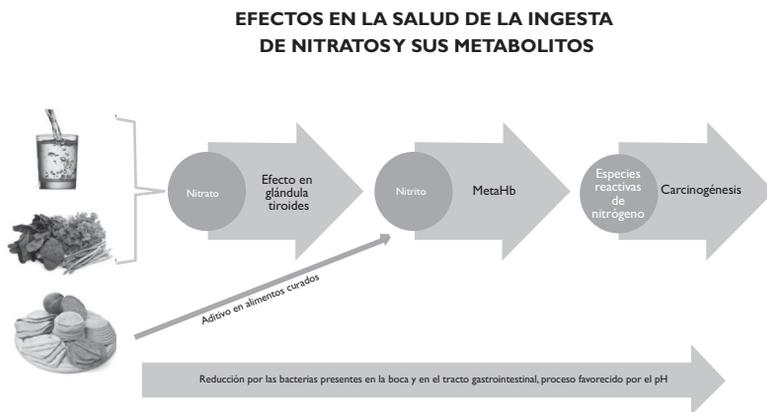
EFFECTOS DE LOS NITRATOS Y SUS DERIVADOS EN LA SALUD

Como se mencionó anteriormente, los nitratos pueden ser reducidos a nitritos en el tracto digestivo del organismo produciendo la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina (metaHb). La metaHb es una hemoglobina derivada donde el hierro ferroso se oxida, transformado de un estado bivalente a trivalente, lo cual ocasiona que la molécula no transporte oxígeno. La acumulación de metaHb en eritrocitos es por causas adquiridas o hereditarias; los casos de metaHb adquirida son frecuentes debido a intoxicaciones causadas por sustancias con acción de oxidación directa como los nitritos y nitratos o siguiendo algunas transformaciones metabólicas en el organismo, como algunas sustancias, incluidos el ácido salicílico, el piramidón, las sulfamidas o derivados usados en la industria (anilina, derivados de toluol y benzol). Como se mencionó anteriormente, la hemoglobina se encarga del transporte del oxígeno a través de los vasos sanguíneos y capilares, mientras que la meta-Hb no es capaz de captar y ceder el oxígeno; la privación de oxígeno ocasionada por la unión de nitratos y nitritos a la hemoglobina ocurre en los tejidos cuando el suministro de O_2 a través del sistema cardiovascular es insuficiente para la demanda requerida por las células, generando hipoxia. La hipoxia se ha relacionado con diversos procesos patológicos subcrónicos como alteraciones en las células sanguíneas y en los parámetros bioquímicos, formación de cuerpos de Heinz, y efectos crónicos como la iniciación carcinogénica (Lou *et al.*, 2010).

En condiciones normales en un individuo, el NO formado en los epitelios puede atravesar la membrana celular del eritrocito y combinarse con la oxihemoglobina formando metaHb que presenta una afinidad menor por el oxígeno, lo que provoca una menor oxigenación en los tejidos. En condiciones *in vitro* o de estasis sanguínea (en trombosis local), el equilibrio se rompe y los eritrocitos acumulan metaHb y NOx provocando serias alteraciones al organismo. La principal enzima encargada de la reducción de metaHb

en mamíferos es la NADH–dependiente de citocromo b5 reductasa (CB5R) presente en los eritrocitos, la cual cataliza la reducción de ion férrico a ion ferroso. Es una enzima ubicua que participa en la desnaturalización de ácidos grasos, biosíntesis de colesterol y algunos metabolitos mediados por CYP P450. La concentración de metaHb es mantenida normalmente alrededor del 1% de hemoglobina por la acción de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) dependiente de citocromo b5 reductasa. La unión de nitrito a la oxihemoglobina desplaza el oxígeno unido y los rendimientos de metaHb, peróxido de hidrógeno, y dióxido de nitrógeno inician la cadena de generación de radicales libres. El dióxido de nitrógeno oxida la hemoglobina a metaHb ferrosa, mientras que el peróxido de hidrógeno oxida la metaHb a un radical de hemoglobina ferrilo; la reacción de la hemoglobina ferrilo con nitrito también produce metaHb y dióxido de nitrógeno; estas dos últimas reacciones son las etapas de propagación de la cadena de radicales libres. La desproporción de dos radicales de dióxido de nitrógeno produce un anión nitrato que regenera un anión nitrito, y constituye el paso radical libre de terminación de la cadena (Al-Lawati y Murch, 2012). Los efectos de los nitratos y sus derivados se observan en la figura 1.

Figura 1. Impacto de los nitratos y nitritos en la salud humana



Fuente: Elaboración realizada por las autoras.

ESTUDIOS QUE ASOCIAN EL N-NO₃⁻ CON ALTERACIONES EN LA REPRODUCCIÓN FEMENINA

Estudios en humanos han demostrado un potencial vínculo entre la exposición a altos niveles de nitrato en el agua potable y la disfunción de la glándula tiroides, infecciones respiratorias recurrentes y resultados reproductivos adversos, como el aborto espontáneo.

Bruning-Fann y Kaneene (1993), reportaron que los compuestos nitrogenados pueden atravesar la placenta por un sistema de transporte activo, afectando al feto. Las mujeres embarazadas se consideran vulnerables a los efectos de la exposición a altos niveles de nitratos en el agua potable debido a su estado fisiológico alterado. El nivel de metaHb en sangre es el biomarcador utilizado en la investigación para evaluar la exposición a los nitratos (Manassaram *et al.*, 2010). Los compuestos N-nitroso son conocidos por ser potentes carcinógenos y se sabe que causan malformaciones congénitas en modelos animales. Además, estos compuestos se han asociado con resultados adversos en la reproducción y diversos tipos de cánceres en los seres humanos. Algunos estudios han sugerido que las nitrosaminas y precursores de N-nitroso (nitratos y nitritos) pueden tener un papel etiológico en diversos padecimientos en el proceso reproductivo, incluyendo defectos de nacimiento y abortos espontáneos. La exposición humana a compuestos N-nitrosos y sus precursores (nitratos y nitritos) puede ocurrir a través de fuentes exógenas, como la dieta, el consumo de agua, la ocupación, o exposiciones ambientales, y por medio de exposiciones endógenas resultantes de la formación de compuestos N-nitrosos en el organismo (Ward *et al.*, 2010).

Los niveles elevados de metaHb pueden conducir a la hipoxia anémica, una condición en la que hay un suministro inadecuado de oxígeno a los tejidos. La hipoxia puede derivar en efectos cianóticos o en la relajación del músculo liso; la cianosis y la relajación del músculo liso se observaron en ratas tratadas con 1500 ppm, o mayores concentraciones de nitrato de sodio en el agua para beber. La

presencia de cuerpos de Heinz en el interior de los eritrocitos y, por tanto, el hallazgo de precipitados de Hb, se encuentra asociado a defectos congénitos que conllevan una alteración en el enlace hemoglobina; este trastorno en el enlace presenta una inestabilidad de la hemoglobina que conduce a su desnaturalización. (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, 2017).

Hay muy pocos estudios de este contaminante y sus efectos en la reproducción. Uno de ellos fue realizado en la isla de Prince Edward (Bukowski, Somers y Bryanton, 2001), donde se relacionó la actividad agrícola con el peligro para la calidad del agua subterránea, única fuente del agua potable en la isla. Este estudio investigó el impacto de la exposición al nitrato del agua subterránea sobre el crecimiento intrauterino del producto. De una base de datos de 4098 nacimientos en la isla Prince Edward se registraron 210 casos con disminución en el crecimiento intrauterino y 336 nacimientos prematuros. Las categorías más altas de la exposición a nitrato fueron asociadas positivamente a la disminución del crecimiento intrauterino (OR=2.37; 95% IC, 1.07–4.80) y (OR=2.56; 95% IC, 1.44–5.62).

Este capítulo presenta resultados de una investigación cuyo objetivo fue asociar el consumo de agua contaminada con nitratos y sus efectos adversos en la reproducción femenina. Se diseñó un estudio transversal realizado en diez comunidades ganaderas y agrícolas donde el universo de trabajo estuvo conformado por 2,325 mujeres que se encontraban en etapa reproductiva dentro de un intervalo de edad entre los 18 y 38 años. Se analizó una muestra de 175 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión: todas con un año o más de residencia en el lugar, quienes aceptaron participar voluntariamente y declararon no haber visitado al médico por problemas de infertilidad, no haber usado anticonceptivos durante el año anterior al primer embarazo; y tener como antecedente el abastecimiento de agua de la llave, de pozo o noria para su consumo.

El tamaño de la muestra permitió 95% de confiabilidad y 80% de poder estadístico con capacidad de discriminación entre regiones,

considerando 20% adicional al tamaño de la muestra por posibles pérdidas. Las mujeres fueron informadas de los objetivos del estudio de salud reproductiva sobre los efectos del consumo de agua con altos niveles de N-NO_3^- y otorgaron su firma de consentimiento informado para poder participar.

Las técnicas e instrumentos utilizados consideraron tres escenarios de exposición: alto, medio y bajo (tabla 1), según los niveles de nitrato encontrados en el agua de consumo humano conforme a la norma vigente. La invitación a participar fue realizada por personal de salud y del proyecto de investigación; a quienes accedieron, se les entrevistó en un local apropiado donde se les solicitó la información a través de un cuestionario. Aquellas que cumplieron con los criterios de inclusión fueron informadas acerca del proyecto, se les explicó que no habría represalias en relación a su participación o no en el protocolo y se les garantizó la privacidad de la información recolectada por medio de la firma de una carta de consentimiento informado. A todas las participantes se les tomó una muestra sanguínea para determinar el porcentaje de metaHb como biomarcador indirecto de exposición a N-NO_3^- .

Determinación de la concentración de N-NO_3^- en agua de la red de consumo humano

El muestreo del agua se realizó de acuerdo con lo que marca la Norma Oficial Mexicana NOM 014-SSA-1-1993 Procedimientos sanitarios para el muestreo de agua para uso y consumo humano en sistemas de abastecimiento de agua públicos y privados. La recolección de las muestras de agua se llevó a cabo en los domicilios y en los pozos de distribución de agua, cada una de esas muestras se colocó en un recipiente de plástico herméticamente sellado y debidamente etiquetado con el número de pozo, los apellidos de la familia, su domicilio, y la fecha de recolección, para luego ser analizada en el laboratorio a una temperatura de 20° C. El análisis se

realizó por colorimetría y por electrodo ion selectivo marca Orión. El idóneo fue el método de electrodo ion selectivo por la exactitud de sus resultados y porque las lecturas se pueden realizar en campo.

Determinación de metahemoglobina

Se utilizó el kit de *Far Diagnostics* para la determinación espectrofotométrica de metaHb en sangre total. El método se basa en la lectura de la absorbancia de metaHb a 630nm. La adición de azida que es el anión con fórmula N_3^- , causa la eliminación de la metaHb, que es casi completamente transformada en metaHb–azida. La reducción de la absorbancia a 630 nm luego de la adición de la azida es proporcional a la concentración de hemoglobina.

RESULTADOS

Concentración de $N-NO_3^-$ en agua de la red de consumo humano

Para medir la exposición de los habitantes de las diez comunidades de estudio, se consideró una muestra de cada una de ellas, de los niveles –alto, medio y bajo– de exposición a nitratos por consumo de agua de la red de abastecimiento, encontrando parámetros muy por encima de lo que marca la NOM-127-SSA1-1994. En la tabla 1 se muestran los datos de $N-NO_3^-$ encontrados en las localidades bajo estudio.

Tabla 1. Concentración de N-NO₃⁻ de las localidades de estudio

Localidades nivel alto	Concentración mg/L N-NO₃⁻
La Loma	22.6
Casas a la redonda	25.2 ± 10.10
Pozo No. 336	4.5
Casas a la redonda	12.3 ± 1.5
Sapioriz	39.9
Pozo No. 07 Dgo.	33.9
Casas a la redonda	22.1 ± 1.01
Localidades nivel medio	
Juan E. García	15.0
Casas a la redonda	15.8 ± 1.02
Localidades nivel bajo	
Las Piedras	7.2
Casas a la redonda	6.7 ± 1.0

Fuente: elaboración propia

Características de las mujeres incluidas en el estudio

La media de edad fue de 26.2 ± 4.52 para la zona de baja exposición, de 26.71 ± 4.62 en la zona de exposición media y de 25.91 ± 4.84 en la zona de alta exposición. Los niveles de metaHb fueron de 1.43 ± 0.43 , 2.51 ± 0.096 y 2.74 ± 0.41 para la zona de exposición baja, media y alta, respectivamente (tabla 2).

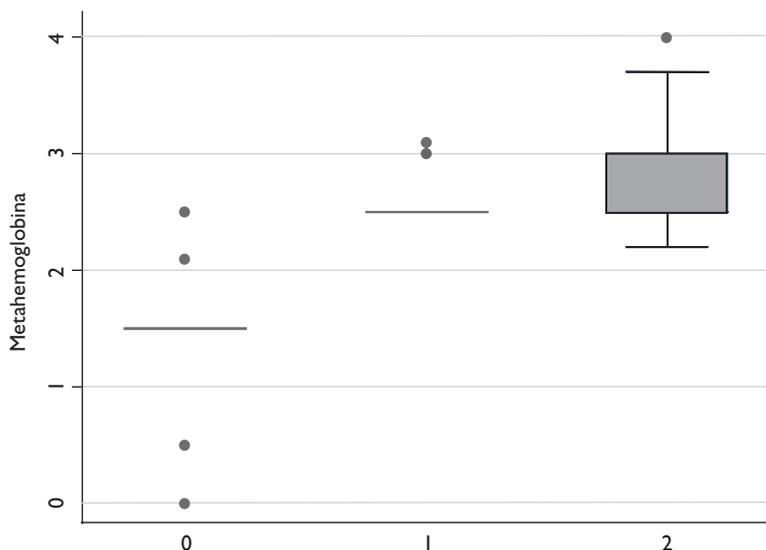
Tabla 2. Niveles de metaHb y periodo menstrual en mujeres expuestas a nitratos en agua para beber.

Parámetro Media (± DE)	Exposición baja n = 30	Exposición media n = 66	Exposición alta n = 79
Edad (años)	26.2 (4.52)	26.71 (4.62)	25.91 (3.56) (4.84)
Nivel de metaHb (%)	1.43 (0.43)	2.51 (0.096)	2.74 (0.41)
Edad de menarca (años)	12.33 (1.29)	12.5 (1.32)	12.41 (1.23)
Duración menstruación (días)	4.83 (1.41)	5.01 (2.22)	4.89 (1.54)
Cambios en la menstruación (n) (%)	14 (46)	39 (59)	37 (47)

Fuente: Elaboración propia

Se observó una diferencia significativa, entre grupos, según los niveles de metaHb (Kruskal Wallis $p = 0.0001$) (figura 2). En los parámetros edad de la menarca, días que dura la menstruación y cambios en los ciclos menstruales no se encontraron diferencias significativas.

Figura 2. Porcentaje de metahemoglobina en mujeres expuestas a nitratos

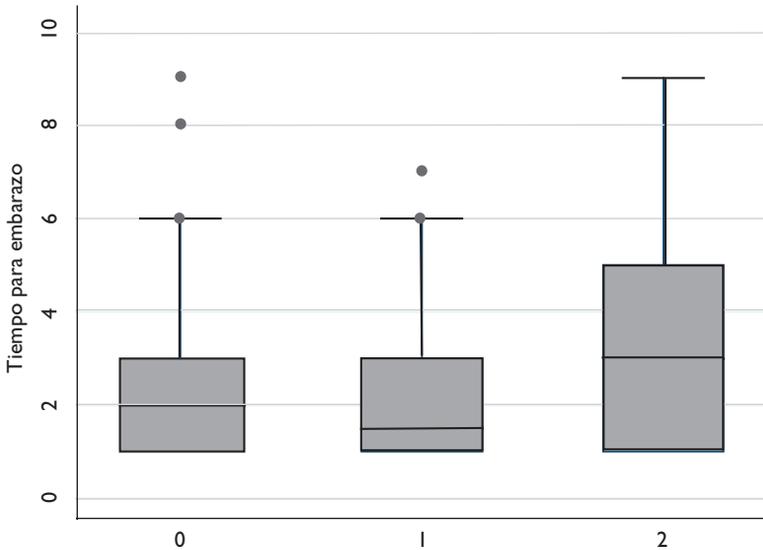


Fuente: elaboración propia

En el eje X: 0 corresponde a la localidad de exposición baja, 1 exposición media y 2 exposición alta, en el eje Y se graficó el % de metaHb (Kruskal Wallis $p = 0.0001$).

Se analizaron los parámetros gestacionales en las mujeres expuestas a nitratos y se observó un retraso en el tiempo para embarazo, en meses, que fueron de 2.7 ± 2.29 , 2.36 ± 1.79 y 3.39 ± 2.29 en las zonas de baja, media y alta exposición respectivamente (tabla 3). Se observó una diferencia significativa en el tiempo para embarazo, según el grupo de exposición (Kruskal Wallis $p = 0.008$) (figura 3).

Figura 3. Tiempo para embarazo en mujeres expuestas a nitratos



Fuente: Elaboración propia

En el eje X: 0 corresponde a la localidad de exposición baja, 1 a la de exposición media y 2 a exposición alta; en el eje Y se graficó el tiempo para embarazo en meses (Kruskal Wallis $p = 0.0086$).

También se analizaron los resultados registrados del primer embarazo como: peso de la o el bebé al nacer, número de hijas o

hijos vivos sanos, prematuros, con malformaciones, muertos y abortos, en los que se observan algunas diferencias ($p \leq 0.05$). La zona de alta exposición registró un elevado número de muertes y nacida(os) con malformaciones. Sin embargo, también se observó una alta incidencia de sífilis y gonorrea en la pareja sexual de las mujeres analizadas (tabla 3).

Tabla 3. Características gestacionales en mujeres expuestas a nitratos

Parámetro	Exposición baja n = 30	Exposición media n = 66	Exposición alta n = 79
Tiempo para embarazo en meses [¥]	2.7 (2.29)	2.36 (1.79)	3.39 (2.29) **
Hijas(os) vivos sanos [£]	25 (83)	60 (90)	62 (78) **
Peso al nacer primer(a) hijo(a) [¥]	2972.5 (1135)	3030 (980.9)	2907 (1160.9)
Hijas(os) prematuros [£]	1	0	1
Hijas(os) con malformaciones [£]	0	0	3 **
Hijas(os) muertos [£]	2	1	4 **
Abortos [£]	2 (6.6)	5 (7.5)	10 (12.6) **
Enfermedad venérea de la pareja sexual ^{£*}	7 (23.3)	4 (6)	29 (36.7) **

[¥] μ (\pm DE)

[£] n (%)

[£] n

* Sífilis, gonorrea

**Kruskal Wallis $p= 0.0001$

Fuente: Elaboración propia

Se realizó un análisis bivariado agrupando las zonas de exposición baja–media que presentan datos similares y se compararon con los valores determinados en la zona de alta exposición. Se encontró que el porcentaje de metaHb se incrementa significativamente, según el nivel de exposición a nitratos (OR = 54.82, IC = 8.52 – 352.41), el tiempo para embarazo es mayor en la zona de alta exposición (OR = 1.22, IC = 1.06 – 1.41) y también el riesgo de aborto (OR = 1.84, IC = 0.66 – 5.08), aunque este último no fue significativo (tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre la exposición a nitratos con los niveles de metahemoglobina, abortos y tiempo para embarazo

Parámetro	OR (IC)	Valor p
Porcentaje de metaHb	54.82 (8.52 – 352.41)	0.0001
Tiempo para embarazo	1.22 (1.06 – 1.41)	0.006
Número de abortos	1.84 (0.66 – 5.08)	0.23

Fuente: Elaboración propia

DISCUSIÓN

El agua contiene diversos contaminantes que pueden ejercer un papel deletéreo en la reproducción humana, en este caso el N-NO_3^- forma parte de uno de los contaminantes presentes en el agua para beber, sobre todo en zonas donde la ganadería y la agricultura cumplen un papel económico importante, por lo cual han tenido que sobrefertilizar con compuestos nitrogenados para cubrir la demanda de alimento forrajero para el ganado, contribuyendo así a la contaminación de los acuíferos. En el caso de la Comarca Lagunera de Durango, existen comunidades en donde las concentraciones de N-NO_3^- rebasan lo estipulado por la NOM-127-SSA1-1994. En este sentido, se encontraron comunidades con niveles de 25mg/L de N-NO_3^- en el agua de red destinada al consumo humano.

A las mujeres de los grupos de estudio se les determinó la presencia de metaHb que se incrementó significativamente en las pacientes expuestas a altas concentraciones de nitratos, por lo que el estudio coincide con otros autores en que el nivel metaHb es un biomarcador indirecto para la exposición a nitratos, como ya se ha reportado en otros estudios.

Asimismo evidenció que las mujeres residentes en zonas de alta exposición tardaron más tiempo en lograr su primer embarazo, que las mujeres que habitan en las zonas de media y baja exposición; igualmente en el nivel de exposición alto, se constató la presencia

de malformaciones en recién nacidas(os) –aunque las madres no especificaron cuáles–, hubo más recién nacidas(os) muertos y más abortos, lo que concuerda con los estudios realizados por Brender *et al.*, 2004 y Ward *et al.*, 2005.

Es importante notar que otro factor que también afecta la salud reproductiva de estas mujeres y puede repercutir en la salud de las y los recién nacidos, son las infecciones de transmisión sexual provenientes de sus parejas, lo cual también quedó documentado.

Además, existen muchas sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal y la regulación del desarrollo embrionario y, por tanto, provocar efectos adversos sobre la salud de un organismo o de su progenie, tales como una amplia gama de compuestos orgánicos, sintéticos y metales pesados que se dispersan en el medio ambiente, por lo general en concentraciones demasiado bajas para inducir algún efecto fisiológico, sin embargo la combinación de contaminantes puede actuar de forma aditiva o sinérgica para alterar los sistemas fisiológicos, principalmente en el desarrollo del feto (Griesenbeck *et al.*, 2010).

CONCLUSIONES

Las necesidades de abastecimiento de agua para consumo humano se han incrementado con el crecimiento de la población, propiciando que la extracción de agua subterránea se realice a mayor profundidad de excavación, con lo que también han crecido los riesgos de su contaminación. Adicionalmente, en la región de la Comarca Lagunera, que comprende municipios de los estados de Durango y Coahuila, se llevan a cabo actividades agrícolas y ganaderas que contribuyen a la contaminación del agua aportando nitratos, que son solo uno de los contaminantes en el agua potable que provocan efectos adversos en la salud humana.

La exposición crónica a nitratos produce alteraciones en los niveles de metaHb, ocasionando problemas para transportar oxígeno;

a su vez, la falta de este elemento puede limitar la vascularización de la placenta ocasionando abortos, como se ha reportado en modelos animales.

Los resultados de la investigación mostraron que la alta exposición a nitratos causó alteraciones en la salud reproductiva de las mujeres, tales como el incremento del tiempo para lograr el embarazo, la disminución en el porcentaje de hijas(os) vivos sanos, el aumento en el porcentaje de abortos, de hijas(os) nacidos muertos y de nacimientos con malformaciones. También, se encontró mayor proporción de mujeres con parejas sexuales con infecciones de transmisión sexual, lo que pudo contribuir a los resultados obtenidos, además de la alta exposición a nitratos en agua de beber.

Si bien los hallazgos de este estudio contribuyen al conocimiento de los efectos en la salud reproductiva de las mujeres expuestas a altas concentraciones del contaminante, incluso crónicamente, el estudio también lleva a concluir que la literatura actual no proporciona suficiente evidencia de una relación causal entre la exposición a los nitratos en el agua potable y los efectos adversos en los procesos de reproducción en las mujeres, de tal modo que hacen falta estudios que sustenten el impacto de este contaminante sobre la salud reproductiva de mujeres y hombres.

En el presente estudio también se observaron otras dificultades que tienen las parejas para lograr la fecundación y llevar a buen término un embarazo, una de ellas es la poca o nula participación del hombre en la solución de los problemas de reproducción y fertilidad. Se culpa a la mujer de ser infértil y se le discrimina, ejerciendo sobre ella violencia psicológica, física o el abandono, situación relacionada con el ejercicio de roles de género tradicionales, muy arraigados en las zonas rurales del país, donde la mujer se dedica exclusivamente a las labores del hogar y al cuidado de las y los hijos, teniendo una actitud de sumisión y obediencia hacia el varón.

El sector salud no debe estar ajeno a esta realidad y debe tenerla en cuenta en el diseño de sus políticas. Por esta razón se decidió tratar el tema, teniendo en cuenta que existen hoy más que nunca

las condiciones para aplicar la perspectiva de género en los planes y programas de salud.

REFERENCIAS

- Al-Lawati, A. y Murch, N. (2012). Acquired methemoglobinaemia. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 12(2), 237-241. Recuperado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3327574/>
- Aschebrook-Kilfoy, B., Ward, M. H., Dave, B. J., Smith, S. M., Weisenburger, D. D. & Chiu, B. C.-H (Mayo, 2013). Dietary nitrate and nitrite intake and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, Vol. 54(5), 945-50. doi: <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.734613>
- Brender, J., Olive, J., Felkner, M., Suarez, L., Marckwardt, W., Hendricks, K. (2004). Dietary nitrates and nitrites, nitrosable drugs and neural tube defects. *Epidemiology*. 15(3), 330-336. R. Recuperado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097014>
- Brown, C., Reisfeld, B. & Mayeno, A. (2008). Cytochromes P450: a structure- based summary of biotransformation using representative substrates. *Drug Metabolism Reviews*, 40, 1-100. doi: <https://doi.org/10.1080/03602530701836662>
- Bruning-Fann. C. & Kaneene B. (1993). The effects of nitrate, nitrite and N-nitrous compounds on human health: a review. *Veterinary and Human Toxicology*, 35(6), 521-38. Recuperado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8303822>
- Bukowski, J., Somers, G. & Bryanton, J. (2001). Agriculture contamination of ground water as a possible risk factor for growth restriction of prematurity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 43(4), 377-383.
- Donato, M. (2006). Citocromo P450. ¿Qué es el citocromo P450 y cómo funciona? En *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XIV Citocromo P450*, 29-62. Recuperado en <https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/515/533>
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food, (2017). Re-evaluation of sodium nitrate (E 251) and potassium nitrate (E 252) as food additives. *EFSA Journal*, 15(6):4787. Doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4787>
- García, E., Molina, M., Moreno, E., Espigares, M., Fernández C. (2014). Aspectos sanitarios de las fuentes no conectadas a la red de abastecimiento de agua para consumo humano. *Higiene y Sanidad Ambiental*. 14(1), 1179-89.
- Griesenbeck, S., Brender, J., Sharkey, J., Steck M., Huber, J., Rene, A. ... & the National Birth Defects Prevention Study. (2010) Maternal Characteristics associated with the dietary intake of nitrates, nitrites and nitrosamines in woman

- of child-bearing age: a cross-sectional study. *Environmental Health*, 9(10), 2-17. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-10>
- Grosse, Y., Baan, R., Straif, K., Secretan, B., El Ghissassi, F. & Coglianò, V. (2006). Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. *Lancet Oncology*, 7(8), 628-9. Recuperado en <https://pdfs.semanticscholar.org/58ae/e41c4f9606fce7adbebc8f91c180ab068638.pdf>
- Guo, S., Wu, J., Dang, T., Liu, W., Li, Y., Wei, W. & Syers, K. (2010). Impacts of fertilizer practices on environmental risk of nitrate in semiarid farmlands in the Loess Plateau of China. *Plant Soil*, 330(1-2), 1-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s11104-009-0204-x>
- Hernández-Ramírez, R., Galván-Portillo, M., Ward, M., Agudo, A., González, C., Oñate-Ocaña L. (2009). Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. *International Journal Cancer*, 125 (6), 1424-30. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.24454>
- Hord, N., Tang, Y. & Bryan, N. (2009). Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *American Journal Clinical Nutrition*, 90(1), 1-10.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27131>
- Hord N. (2011). Dietary Nitrates, Nitrites, and Cardiovascular Disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 13(6), 484-492. doi: <https://doi.org/10.1007/s11883-011-0209-9>.
- Jansson, E., Huang, L., Malkey, R., Govoni, M., Nhlen, C., Olsson, A., ... & Lundberg, J. (2008). A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis. *Nature chemical biology*, 4(7), 411-417. doi: <https://doi.org/10.1038/nchembio.92>
- Kim-Shapiro, D., Schechter, A. & Gladwin, M. (2006). Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 26(4), 697-705. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000204350.44226.9a>
- Kyung-Taek R. (2017). Reproductive Toxic Chemicals at Work and Efforts to Protect Workers' Health: A Literature Review. *Safety and Health at Work*. Vol. 8(2). 143-150. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2017.04.003>
- Lynch, M. J, Raphael, S. S, Mellor, L. D, Spare, P. D. e Inwood, M. J. H. (1971). *Métodos de Laboratorio*, Tomo I. México: Nueva Editorial Interamericana, 470-476.
- Lou, J., Liu, Y., Hui, E., Gao, J., Bushell, M. & Hagen, T. (Mayo, 2010). Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) Protein Synthesis by DNA Damage Inducing Agents. *Plos one*, 5(5), 1-14 doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010522>

- Lundberg, J., Gladwin, M., Ahluwalia, A. Benjamin N., Bryan N. S., Butler A., ... & Weitzberg E. (2009). Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nature Chemical Biology*, 5 (12), 865-9. doi: <https://doi.org/10.1038/nchembio.260>
- Lundberg, J., Weitzberg, E. y Gladwin, M. (2008). The nitrate-nitrite-NO pathway in physiology and therapeutics. *Nature. Reviews. Drug Discovery*, 7(2), 156-157. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd2466>
- Manassaram, D., Backer, L., Messing, R., Fleming, L., Lucke, B. & Monteilh, C. (2010). Nitrates in drinking water and methemoglobin levels in pregnancy a longitudinal study. *Environmental Health*, 9(60), 2-12. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-9-60>
- Manukhina, E., Downey, H. & Mallet, R. (2006). Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia. *Experimental Biology and Medicine*, 231(4), 343-365.
- McElroy, J., Trentham-Dietz, A., Gangnon, R., Hampton, J., Bersch, A. & Kanarek, M. Newcomb P. A. (2008). Nitrogen-nitrate exposure from drinking water and colorectal cancer risk for rural women in Wisconsin, USA, *Journal of Water and Health*, 6(3), 399-409. doi: <https://doi.org/10.2166/wh.2008.048>
- Mensinga, T., Speijers, G. & Meulenbelt, J. (2003). Health implications of exposure to Environmental nitrogenous compounds. *Toxicological Reviews*, 22(1), 41-51
- Njeze, G., Dilibe, U. & Ilo, C. (2014). Nitrate and drinking water from private wells: Will there be an epidemic of cancers of the digestive tract, urinary bladder and thyroid? *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 17(2), 178-82. doi: <https://doi.org/10.4103/1119-3077.127543>
- Petersson, J., Phillipson M., Jansson E. A., Patzak A., Lundberg J. O., Holm L. (2007). Nitrate, nitrite and nitric oxide in gastric mucosal defense. *American Journal of Physiology gastrointestinal and liver physiology*, 292(3), 718-24. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00435.2006>
- Santamaria, P., Elia, A., Gonnella, M., Parente, A. & Serio, F. (2011). Ways of reducing rocket salad nitrate content. *Acta Horticulture*, 548, 529-537. doi: <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2001.548.64>
- Ward, M., Dekot, T., Levallois, P., Brender, J., Guilis, G., Nolan, T., Van Derslice, J. & International Society of Environmental Epidemiology (2005). Workgroup report: Drinking-water nitrate and health- recent findings a research needs. *Environ Health Perspectives*, 113(11), 1607-14.
- Ward, M. H., Heineman, E. F., Markin, R. S. & Weisenburger, D. D. (2008). Adenocarcinoma of the stomach and esophagus and drinking water and dietary sources of nitrate and nitrite. *International Journal Occupational and Environmental Health*, 14(3), 193-7. doi: <https://doi.org/10.1179/oeht.2008.14.3.193>

- Ward, M., Aschebrook-Kilfoy, B., Weyer, P., Anderson, K., Folsom, A., y Cerhan, J. (2010). Nitrate intake and the risk of thyroid cancer and thyroid disease. *Epidemiology*, 21(3), 389-95. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181d6201d>
- Webb, A. J., Milsom, A. B., Rathod, K. S., Chu, W. L., Qureshi, S., Lovell M.J., ... & Ahluwalia, A. (2008). Mechanisms underlying erythrocyte and endothelial nitrate reduction to nitric oxide in hypoxia: Role for xanthine oxidoreductase and endothelial nitric oxide synthase. *Circ. Res.* 103(9), 957-964. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.175810>
- World Health Organization (2004). *Guidelines for Drinking Water Quality*. 3rd ed. (pp. 22-35) Suiza: World Health Organization.
- Xi, L., Zhu, S. G., Das, A., Chen, Q., Durrant, D. C., Hobbs, D. C., ... & Kukreja, R. C. (2012). Dietary inorganic nitrate alleviates doxorubicin cardio toxicity: Mechanisms and implications. *Nitric Oxide*, 26(4), 274-284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.niox.2012.03.006>