

Revisiones

Biomarcadores de nefrotoxicidad en trabajadores expuestos a cadmio

Biomarkers of nephrotoxicity in workers exposed to cadmium

Carlota María Pegenaute Esparza¹, Sandra Herrero Herranz¹, Mariela de Jesús Gonçalves de Freitas², Isabel Álvarez Valero²

1. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Navarra. Navarra. España.

2. Unidad Docente Multiprofesional de Salud Laboral de Castilla y León. Valladolid. España.

Recibido: 22-07-16

Aceptado: 26-08-16

Correspondencia:

Carlota María Pegenaute Esparza

Correo electrónico: cpegenau@gmail.com

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Programa Científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III en convenio con las Unidades Docentes de Medicina del Trabajo de Navarra y Castilla y León.

Resumen

Introducción: El cadmio (Cd) es un metal cuyo principal efecto es la nefrotoxicidad. Su carácter irreversible alerta sobre la importancia en la prevención de la exposición laboral y el diagnóstico precoz de daño renal. Este trabajo resume la evidencia científica entre la exposición a Cd y la alteración de los biomarcadores de exposición y de daño renal.

Material y métodos: se realizó una revisión sistemática de la literatura científica publicada entre 2005 y 2015, en 7 base de datos utilizando ecuaciones de búsqueda con términos MESH. Se filtraron las referencias en base a los objetivos excluyéndose artículos no originales. La lectura crítica se realizó en base a una matriz de síntesis de la evidencia, empleándose los criterios SIGN para su determinación.

Resultados: Se recuperaron 968 referencias y se incluyeron en la revisión 8; el 90% de diseño transversal. Se encuentra asociación entre la exposición a Cd y los niveles del metal en sangre y orina. Los marcadores de daño renal que se correlacionan con exposición son la beta2-microglobulina, albúmina, enzimas y marcadores de estrés oxidativo. El principal factor modificador del efecto es el tabaco.

Conclusiones: A pesar de la limitación por el diseño de los estudios analizados, existen evidencias científicas sin discrepancias en la asociación entre la exposición a Cd y la alteración de biomarcadores de exposición y de daño renal, inclusive ante niveles bajos de exposición a Cd (< 2 µg/g Cr en orina). Se necesitan estudios prospectivos para identificar la pertinencia de plantear una reducción del VLB.

Med Segur Trab (Internet) 2016; 62 (244) 263-281

Palabras clave: cadmio, nefrotoxicidad, biomarcador, medicina del trabajo.

Abstract

Introduction: Cadmium (Cd) is a metal which main effect is nephrotoxicity. Its irreversibility alerts of the importance in preventing occupational exposure and early diagnosis of kidney damage. This paper summarizes the scientific evidence between exposure to Cd and alteration of biomarkers of exposure and kidney damage.

Material and methods: a systematic review of the scientific literature, published between 2005 and 2015, was conducted in 7 database using equations search with MeSH terms. References were filtered based on the objectives excluding non-original articles. Critical reading is performed based on an array of evidence synthesis, using the SIGN criteria for determination.

Results: 968 references were retrieved and included in the review number 8, 90% of cross-sectional design. Association between exposure to Cd and metal levels in blood and urine were found. Kidney damage markers that correlate with exposure are beta2-microglobulin, albumin, enzymes and markers of oxidative stress. The main modifier effect factor is the tobacco.

Conclusions: Although it is limited by the design of the analyzed studies, it is without discrepancies scientific evidence in the association between exposure to Cd and alteration of biomarkers a exposure and kidney damage, even at a low levels of exposure to Cd ($<2 \mu\text{g/g}$ Cr in urine). Prospective studies are needed to identify the relevance of proposing a reduction of VLB.

Med Segur Trab (Internet) 2016; 62 (244) 263-281

Key words: cadmium, nephrotoxicity, biomarker, occupational medicine.

INTRODUCCIÓN

El Cadmio (Cd) es uno de los metales pesados más tóxicos a los que está expuesto el hombre, de forma ambiental, laboral, o ambas¹. Cerca del 50-80% del Cd absorbido se acumula en el hígado y los riñones¹.

En el ámbito laboral, la exposición a Cd se da principalmente a través de la inhalación de humo o polvo en el lugar de trabajo. Se utiliza en la producción de cubiertas, baterías de níquel-cadmio, como reactivo químico, pigmento, y recubrimiento de reactores nucleares entre otros. Tal y como publica el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene (INSHT) en el trabajo los valores límite biológicos (VLB) son de 5 mg/g de creatinina en orina y 5 mg/l en sangre².

Los primeros efectos del cadmio en la salud los describió Sovet en 1858 y, concretamente en trabajadores, Stephens en 1920. Gracias a los estudios de Bernard en Bélgica se reconocieron los efectos renales tras exposiciones a bajas concentraciones de Cd³⁻⁵.

Las personas expuestas a altos niveles de Cd desarrollarán daños en la función renal, osteoporosis, osteomalacia, anemia, afectación olfativa, infertilidad masculina, e hipertensión aumentando el riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Asimismo la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha clasificado el Cd como cancerígeno del grupo I, asociándolo al cáncer de Pulmón. Otros cánceres también han sido asociados a la exposición a Cd, tales como el de hígado, próstata, mama, cerebral, sistema nervioso, testículo y sistema de células hematopoyéticas, aunque hay mayor controversia al respecto⁶.

Es importante el estudio de métodos de detección a través de los biomarcadores de exposición y daño renal debido a la incidencia y prevalencia de la insuficiencia renal por toxicidad relacionada con cadmio⁷. Para la biomonitorización de la exposición, tanto ocupacional como ambiental, se utiliza la medición de los niveles de Cd en sangre (Cd-B) y en orina (Cd-U). El Cd-B es un parámetro de exposición reciente. El Cd-U refleja la carga corporal del metal, por acumularse principalmente en el riñón, pudiendo considerarse como indicador de exposición crónica. Mientras que la función renal se mantiene normal, la concentración de Cd-U se correlaciona bien con la carga corporal; sin embargo, tras una disfunción tubular irreversible, con proteinuria, la excreción urinaria de Cd aumenta^{8,9}.

El signo más precoz de nefropatía inducida por exposición crónica a cadmio es el aumento de la excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular, por descenso de la capacidad de reabsorción tubular. Existen métodos sensibles para la cuantificación de la proteinuria tubular en poblaciones expuestas, utilizando como biomarcadores la proteína de unión al Retinol (RBPU), beta2-microglobulina (β_2 -MG-U), albúmina (ALB-U), alfa 1-microglobulina (proteína HC-U), metalotioneína (MT), y enzimas como la N-acetil-b-D-glucosaminidasa (UNAG) en orina humana¹⁰⁻¹².

La síntesis de metalotioneínas (MT) es inducida por diferentes metales pesados, se encuentran ampliamente distribuidas en el organismo y tienen una elevada afinidad para reaccionar y almacenar diferentes metales como zinc, cadmio, mercurio, cobre, plomo, níquel, cobalto y hierro. Las MT se encargan de suprimir la toxicidad del Cd, intervienen en la homeostasis del zinc, protegen del estrés oxidativo y metabolizan los metales tóxicos (especialmente el Cd)⁷.

En el torrente sanguíneo el Cd se une a la albúmina y es transportado al hígado, donde se une al glutatión (GSH) y a la metalotioneína-1 (MT1). El complejo Cd-MT1 es secretado en la bilis y posteriormente reabsorbido a la sangre por medio de la circulación enterohepática.

El Cd-MT1 es un complejo de bajo peso molecular, que se filtra fácilmente a través del glomérulo y es reabsorbido en su totalidad en el túbulo contorneado proximal. En

exposiciones a largo plazo, el complejo Cd-MT1 se acumula produciendo aumento de radicales libres, disminución de complejos calcio/calmodulina y consecuentemente lesión renal a largo plazo¹.

Otro mecanismo de nefrotoxicidad es el mediado por la formación de anticuerpos contra la MT. Los niveles de MT se incrementan, a través de su síntesis en hígado y riñón, cuando lo hacen los niveles de exposición a Cd, esto supone una respuesta protectora. Sin embargo, si se sobrepasa la capacidad de dichas MT de almacenar Cd, el metal en forma libre induce la formación de auto-anticuerpos contra las MT, con capacidad de generar toxicidad para las células del túbulo¹.

Además, el cadmio puede inducir estrés oxidativo debido a la generación de especies reactivas de oxígeno (como el radical hidroxilo, radical superóxido y peróxido de hidrógeno) o por afectación de las defensas antioxidantes celulares, superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GPX)¹³.

El objetivo general de esta revisión es identificar biomarcadores de nefrotoxicidad en trabajadores expuestos ocupacionalmente al cadmio. Como objetivos específicos, describir dichos biomarcadores y su utilidad en el diagnóstico precoz de nefrotoxicidad en trabajadores expuestos ocupacionalmente a cadmio; así como identificar posibles factores modificadores del efecto a nivel renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas del ámbito de la biomedicina: MedLine (a través de PubMed), SCOPUS, OSH Update, LILACS, IBECs, SciELO y Biblioteca Cochrane. Para establecer la estrategia de búsqueda se utilizaron los términos MeSH que figuran en la [tabla I](#).

Tabla I. Términos, ecuaciones y descriptores

Términos (MeSH terms)	Biomarkers, Biological Markers Kidney diseases, Kidney diseases/chemically induced Metals, Heavy/poisoning Metals, Heavy/toxicity Cadmium, Cadmium/toxicity, Cadmium poisoning
Operadores	AND OR
Bases de datos	MedLine (a través de PubMed) SCOPUS OSH Update LILACS IBECs SciELO Biblioteca Cochrane.
Filtros	Humanos Adultos (19 +) Últimos 10 años

Con estos descriptores, se realizaron combinaciones booleanas obteniéndose varias ecuaciones de búsqueda ([tabla II](#)), adaptadas para las diferentes bases de datos.

Tabla II. Ecuaciones de búsqueda

Ecuación	Base de datos
((«Cadmium/toxicity»[Mesh]) OR «Cadmium Poisoning»[Mesh]) AND «Biomarkers»[Mesh] AND «Kidney Diseases»[Mesh] AND («last 10 years»[PDat])	Medline (Pubmed)
Cadmium toxicity kidney disease biomarkers AND («last 10 years»[PDat])	Medline (Pubmed, búsqueda libre)
Cadmium toxicity kidney disease biomarkers (filtro: últimos 10 años)	SCOPUS
«Cadmium» [Palabras] and «kidney» or «kidney diseases» [Palabras] and «biomarker» or «biomarkers» [Palabras]	LILACS
«Cadmium» [Palabras] and «Kidney diseases» [Palabras] and «biomarker» or «biomarkers»	IBECS
Cadmium [all fields] AND Biomarker [all fields] AND Kidney diseases [all fields]	OSH Update + FIRE
CADMIUM [Todos los índices] and BIOMARKER or BIOMARKERS [Todos los índices] and KIDNEY DISEASE or KIDNEY DISEASES [Todos los índices]	SciELO
((cadmium toxicity) or (toxicidad por cadmio) or (cadmium poisoning) or (envenenamiento por cadmio))	Cochrane library

Los criterios de inclusión y exclusión aplicados figuran en siguiente tabla (tabla III):

Tabla III. Criterios de selección de las referencias recuperadas: Inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
— Artículos originales y artículos que seguían una metodología de revisión sistemática o metaanálisis dirigidos al estudio de biomarcadores de nefrotoxicidad por cadmio en trabajadores, de edad >19 años.	— Artículos duplicados.
— Estudios publicados en español, inglés, francés y portugués.	— Artículos de diseño transversal con un tamaño muestral inferior a 30.
— Estudios publicados entre 2005 y 2015.	— Estudios «in vitro» y en animales.
	— Estudios de exposición a cadmio ambiental.
	— Artículos cuyo objeto de estudio era varios metales además del cadmio.

El proceso de selección de los artículos a revisar incluyó una primera etapa en la que se desecharon los artículos duplicados. En una segunda etapa se realizó una selección de publicaciones que, en base a la lectura de resúmenes, respondían al objetivo de nuestro estudio, y por último, se procedió a revisar artículos relacionados con las publicaciones seleccionadas en la segunda fase, añadiendo a la colección aquellos que respondían al objetivo del estudio. Finalmente los artículos seleccionados se revisaron a texto completo.

La información suministrada en cada artículo se analizó de forma sistemática, mediante una tabla de síntesis de la evidencia (tabla IV) extrayendo los contenidos documentales y científicos de interés para los objetivos del estudio.

Tabla IV. Variables de información documental y científica recogidas en la tabla de síntesis de la evidencia

Referencia de la publicación
Título
Autor y año de publicación
Objetivo del estudio
Tipo de diseño
Población y tamaño muestral
Muestreo
Variables factores y variables efecto
Control de sesgos
Análisis estadístico
Medidas de asociación
Resultados
Limitaciones
Evidencias/conclusiones q responden a los objetivos

Para valorar la calidad de los artículos seleccionados se utilizaron las directrices para la publicación de estudios observacionales STROBE^{14,15}. Una vez finalizado el análisis del artículo se determinó el nivel de evidencia basado en los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines (SIGN)¹⁶.

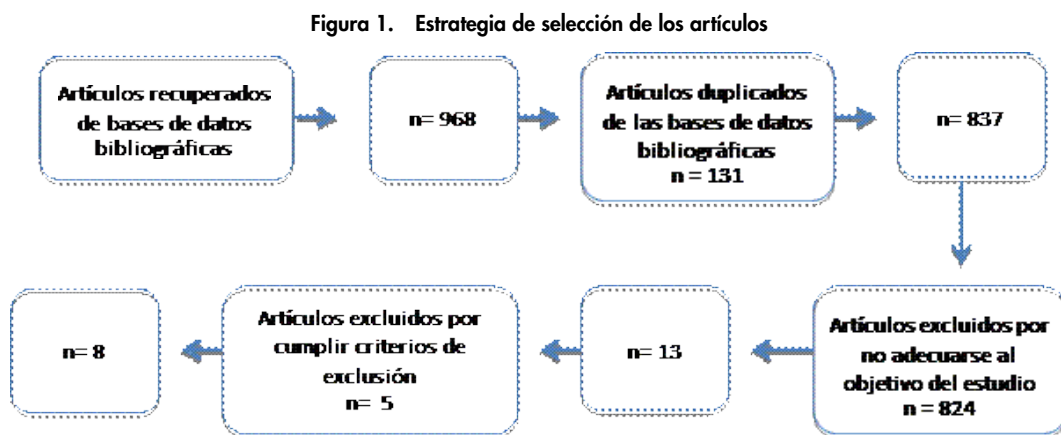
RESULTADOS

A partir de la estrategia de búsqueda establecida, se recuperaron un total de 968 referencias de artículos publicados (tabla V).

Tabla V. N.º de referencias bibliográficas recuperadas por la estrategia de búsqueda

Base de datos	Resultados
Medline (Pubmed)	26
Medline (Pubmed, búsqueda libre)	51
Medline (Pubmed) Artículos relacionados	872
SCOPUS	18
LILACS	1
IBECs	0
OSH Update + FIRE	0
SciELO	0
Cochrane library	0

Tras aplicar los filtros anteriormente descritos y los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron un total de 8 artículos para revisión a texto completo:



El diseño epidemiológico utilizado en 7 de los 8 trabajos incluidos en esta revisión, es descriptivo tipo transversal, 6 de ellos con grupo control. Solo uno de los artículos responde a un diseño analítico observacional de cohorte retrospectiva. Este perfil de diseño epidemiológico limita el nivel de evidencia en la relación causal estrictamente con la exposición laboral a cadmio.

En cuanto a los estudios revisados, la exposición a cadmio en varones soldados fue analizada por Ramona Hambach *et al.* (2012)¹⁷ mediante un estudio transversal con grupo control (40 expuestos/31 no expuestos). En él se evaluaron un conjunto de biomarcadores de efecto y de estrés oxidativo. Controlaron factores confusores como la edad, tabaquismo y enfermedad renal o urológica previa mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

En el grupo de expuestos se objetivaron niveles significativamente más elevados de Cd-B y Cd-U. No hubo diferencias en los niveles de biomarcadores o marcadores de estrés

oxidativo entre ambos grupos. Tras el ajuste por los confusores: edad y tabaco, se observó una asociación entre los niveles de cadmio en sangre y orina con las concentraciones de fosfatasa alcalina intestinal en orina (IAP) y los niveles de cadmio en sangre con las concentraciones séricas de superóxido dismutasa (SOD). Concluyeron que la IAP y el SOD parecen biomarcadores precoces sensibles y potencialmente útiles en la vigilancia de la salud de trabajadores expuestos a bajos niveles de cadmio.

En 2011, Ding X *et al.*¹⁸, llevaron a cabo un estudio transversal para evaluar la carga corporal de cadmio y la proteinuria inducida por Cd en un grupo de soldadores chinos (n = 103). La muestra incluyó trabajadores de entre 25 y 52 años, 81% mujeres, con una duración de exposición de entre 2 y 21 años. Como variables de exposición analizaron los niveles de Cd en el ambiente laboral, y la excreción urinaria de cadmio; como variables de efecto se midieron la β_2 -MG-U y la creatinina en orina. Observaron niveles urinarios de β_2 -MG-U significativamente más elevados cuanto mayor era la excreción urinaria de cadmio.

En el estudio transversal de Babu *et al.* (2006)¹⁹, se buscaba determinar el estado de peroxidación lipídica en plasma y enzimas antioxidantes de eritrocitos (SOD y glutatión peroxidasa -GPX) en trabajadores expuestos a Cd durante el proceso de galvanoplastia (n = 50) respecto a un grupo control (n = 50). Se compararon marcadores de exposición (Cd-U y Cd-B) y marcadores de daño renal (peroxidación lipídica, SOD, GPX séricas y creatinina en orina).

En el grupo de trabajadores expuestos a cadmio, se objetivó un aumento significativo de la peroxidación lipídica y una reducción significativa de SOD y GPX. En cuanto a la correlación con el Cd-U, fue positiva para el nivel de peroxidación lipídica, y negativa para los niveles de enzimas antioxidantes (SOD, GPX). Se realizó un análisis de factores confusores, detectando que el tabaquismo, el Índice de Masa Corporal (IMC) y los niveles urinarios de Cd < 5 $\mu\text{g/g}$ Cr se asociaron con el estrés oxidativo. Concluyeron que el aumento de la peroxidación lipídica y el descenso de los niveles de SOD podrían utilizarse como marcador de estrés oxidativo en trabajadores expuestos a cadmio.

La evaluación del valor umbral del cadmio en orina asociado con el incremento de excreción urinaria de proteínas de bajo peso molecular (RBP-U y β_2 -MG-U) fue estudiada por Agnès Chaumont *et al.* (2011)²⁰, mediante un diseño de cohorte retrospectiva, que incluyó 599 trabajadores de fabricación de baterías de níquel-cadmio, con una media de años de exposición de 18,8. Se realizó un análisis detallado de las relaciones dosis-efecto/respuesta entre la RBP-U y β_2 -MG-U con el Cd-U en dichos trabajadores, para determinar el valor umbral de la aparición de la disfunción renal, ante niveles de Cd-U por debajo del límite de exposición ocupacional actual de 5 $\mu\text{g/g}$ de creatinina.

Los resultados mostraron que el tabaquismo crónico influye en la relación entre el nivel de Cd-U y las proteínas urinarias, conllevando a una subestimación significativa del nivel umbral de cadmio en los fumadores (< 2 $\mu\text{g/g}$ Cr); mientras que en los no fumadores solo la RBP-U se elevó cuando el Cd-U > 10 $\mu\text{g/g}$ Cr. La dosis de referencia (BDM5) y el límite inferior de la dosis de referencia (BDML5) para un exceso de 5% en la prevalencia de antecedentes de RBP-U y β_2 -MG-U anormales, también estuvo influenciada por el tabaquismo, mostrando correlación positiva a menos niveles de Cd-U (6-10 $\mu\text{g/g}$ Cr) en los fumadores, con respecto a los no fumadores (> 10 $\mu\text{g/g}$ Cr). Concluyeron que, una vez controlados los factores modificadores de efecto, la BDML5 del Cd-U para la proteinuria de bajo peso molecular inducida por la exposición ocupacional, puede ser estimada con fiabilidad entre 5.5 y 6.6 $\mu\text{g/g}$ Cr. Por último, examinaron el riesgo de proteinuria de bajo peso molecular sólo en trabajadores masculinos con CdU < BMDL5 (6.6 $\mu\text{g/g}$ Cr) de acuerdo al tabaquismo acumulativo, siendo 3 veces más significativo en la categoría 10-20 paq/año sólo para RBP-U.

La influencia de factores confusores en la asociación entre la exposición a cadmio y la proteinuria tubular ha sido estudiado por Nahida Haddam *et al.* (2011)²¹, en un diseño transversal en el que se comparó un grupo de varones trabajadores de una fundición de zinc (n = 132), con un grupo control de trabajadores de una fábrica de mantas acrílicas (n = 52). Se midieron las concentraciones de Cd-B y Cd-U, RBP-U, proteína HC-U y la albúmina (ALB-U), y se analizaron todas las asociaciones mediante regresión simple y múltiple.

Los valores de cadmio variaban en relación con el hábito tabáquico, mostrando los fumadores niveles significativamente más elevados. Del análisis de correlación se concluyó que existe correlación significativa entre las concentraciones de RBP-U y proteína HC-U y las concentraciones de cadmio; sin embargo, tras el ajuste en función del hábito tabáquico y la influencia residual de la diuresis, estas asociaciones desaparecían. La excreción urinaria de cadmio se asoció consistentemente con los niveles de ALB-U, independientemente de la diuresis, la edad o el tabaquismo.

La influencia del tabaquismo y la hiperglicemia en el incremento de la respuesta renal ante niveles bajos de Cd en soldadores, fue analizada por Gamaleldin I. Harisa *et al.* (2014)²², mediante un estudio transversal con grupo control. Se incluyeron 50 trabajadores varones de entre 45-55 años, divididos en dos grupos: control (n=10) y expuestos (n=40). El grupo de expuestos se subdividió a su vez en 4 grupos de 10 individuos: soldadores, soldadores fumadores, soldadores diabéticos y soldadores diabéticos fumadores. Se evaluaron un conjunto de biomarcadores de exposición (Cd-B) y de efecto como: creatinina plasmática (Cr-B), nitrógeno ureico en sangre (BUN), glicemia basal en ayunas (GBS), Cistatina C (CysC), malondialdehído (MDA), proteínas con contenido carbonilo (PCC), glutatión reducido (GSH), ácido úrico (AU) y fragilidad osmótica del eritrocito (EOF).

Los resultados evidenciaron un incremento significativo en los soldadores de todos los biomarcadores, excepto ALB-U y GSH que fueron significativamente inferiores, siendo la diferencia aún más resaltante en presencia de tabaquismo e hiperglicemia. Concluyeron que la exposición al humo de soldadura eleva los niveles de Cd-B, deteriora la función renal y altera la homeostasis redox. La CysC plasmática podría ser utilizada como un biomarcador temprano de posibles efectos renales por la exposición ocupacional al humo de soldadura.

Respecto al estudio de la relación entre el anticuerpo contra la metalotioneína (MT-AC) y los biomarcadores de daño renal (β_2 -MG y NAG), Liang Chen *et al.*, en 2006²³ realizaron un análisis transversal con grupo control (85 trabajadores de fundición expuestos a Cd versus 29 trabajadores de oficina). Se controlaron los factores de confusión edad, años trabajados y hábitos tabáquico y alcohólico; y se utilizó un análisis de correlación parcial entre MT-AC y Cd en sangre y orina, captación de Cd (ttCd) y MT urinario (UMT). Se midieron en ambos grupos marcadores de exposición a Cd (Cd-B, Cd-U, ttCd) y marcadores de daño renal (ALB-U, UNAG, β_2 -MG-U, creatinina y MT-AC).

Observaron que el grupo de expuestos mostraba niveles de marcadores de exposición a cadmio y daño renal más elevados que en el grupo de no expuestos; sin embargo, no encontraron diferencias significativas en los niveles de MT-AC entre ambos grupos.

En la comparación entre los niveles de MT-AC y los de marcadores de daño renal, observaron una clara relación en el grupo expuesto entre el aumento de los niveles de MT-AC y β_2 -MG-U y UNAG, pero no con los niveles de albúmina urinaria ni con MT urinaria.

Xiuli Chang *et al.* (2009)²⁴, estudiaron la posible relación entre la expresión de las diferentes isoformas de MT-I mRNA en linfocitos de sangre periférica y su utilidad como biomarcador de exposición o de efecto de daño renal por cadmio. Analizaron mediante un estudio transversal con grupo control, una población de 117 trabajadores (91 expuestos de una fundición de Cd y 26 trabajadores de un hospital) controlando el tabaco como factor modificador de efecto. Se midieron diferentes variables de exposición a Cd (Cd-B y Cd-U) y de daño renal (β_2 -MG-U y ALB-U) en ambos grupos.

Obtuvieron correlación positiva entre la excreción de β_2 -MG-U y ALB-U y la exposición a Cd, mayor en los expuestos. Asimismo, los niveles de MT-IA, IE, IF Y IX mRNA se correlacionaron positivamente con los niveles de Cd-B, concluyendo que dichas isoformas se podrían usar como biomarcador de exposición reciente a cadmio. Además MT-IA mRNA se correlacionó con los niveles de Cd-U y con los marcadores de daño renal (β_2 -MG-U y ALB-U), reflejando exposición pasada y concluyendo que podría ser también un biomarcador de efecto.

El resumen de los artículos incluidos en nuestra revisión se describe en la [tabla VI](#).

Tabla VI. Síntesis de los resultados y nivel de evidencia de los artículos incluidos en la revisión

Título Autor y año	Tipo estudio	Muestra (N)	RESULTADOS	SIGN
Adverse effects of low occupational cadmium exposure on renal and oxidative stress biomarkers in solderers ¹⁷	TRANSVERSAL con grupo de control	71 varones 40 exp soldados/31 no exp de una farmacéutica y una planta de viscoelásticos	Cd-B y Cd-U más elevados en exp ($p < 0.01$) No hay diferencias en biomarcadores entre exp/no exp → UNAG: $p = 0.53$; IAP: $p = 0.29$; m-Alb: $p = 0.35$; β_2 -MG-U: $p = 0.39$; RBP-U: $p = 0.63$; d-ROM: $p = 0.86$; GPX: $p = 0.32$; SOD: $p = 0.16$; 8-OHdG: $p = 0.57$; 8-isoprostane: $p = 0.14$; AOPP: $p = 0.11$. Tras ajustar por edad y tabaco hay asociación significativa de: Cd-B y Cd-U con concentraciones de IAP: $p = 0.03$; Cd-B con concentraciones de SOD: $p = 0.04$ (Cd-U con SOD: $p = 0.06$ -borderline)	3
Ramona Hambach, 2012				
Cadmium-induced renal tubular dysfunction in a group of welders ¹⁸	TRANSVERSAL	103 soldados	Si excreción de Cd-U > 3 $\mu\text{g/g Cr}$ la β_2 -MG-U es más elevada ($p < 0,01$) que si Cd-U < 1 $\mu\text{g/g Cr}$	3
Ding X, 2011				
Plasma lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes status in workers exposed to cadmium ¹⁹	TRANSVERSAL con grupo control	100 50 exp en galvanoplastia/50 no exp trabajadores de administración	Cd-U más elevado en expuestos que en no exp $p < 0,001$ Peroxidación de lípidos en plasma en expuestos mayor que en no exp $p < 0,001$ SOD expuestos menor que en no exp $p < 0,05$ GPX expuestos menor que en no exp $p < 0,001$	3
Kalahaasthi Ravi Babu, 2006				

Título Autor y año	Tipo estudio	Muestra (N)	RESULTADOS	SIGN
The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers ²⁰ Agnès Chaumont, 2011	COHORTE	599 trabajadores con baterías de níquel-cadmio	<p>Cd-U> en fumadores que no fumadores -mediana (IQR) 2.09 (0.76-4.55) vs 1.67 (0.74-3.91), <i>p</i> = 0.048.</p> <p>RBP-U> en fumadores que no fumadores -mediana (IQR) 129 (88.6-201) vs 109 (77.6-161), <i>p</i> = 0.03.</p> <p>RBP-U y β_2-MG-U: correlación significativa con Cd-U (<i>p</i> < 0.001) y n.º de paq/año (<i>p</i> < 0.001).</p> <p>Tras ajustar CrU y cat. paquetes/año mediante tres modelos se concluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> - RBP-U se asoció positivamente con Cd-U, edad, género masculino y no fumadores o categorías paq/año. - β_2-MG-U solo se asoció a Cd-U en los modelos de categorías paq/año, cuando la muestra de β_2-mU \geq 20 μg/g Cr. <p>Tomando en cuenta sólo el modelo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hubo correlación significativa entre RBP-U y β_2-MG-U con el Cd-U < 2 μg/g Cr en los poco fumadores (RBP-U y β_2-MG-U, <i>p</i> = 0.02) y no hubo correlación en no fumadores (RBP-U, <i>p</i> = 0.26; β_2-MG-U, <i>p</i> = 0.21), excepto en Cd-U > 10 μg/g Cr solo para RBP-U (OR 13.3, 95 % IC 5.2 a 34.2). <p>Las BDM5/BMDL5 para RBP-U y β_2-MG-U anormal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En No Fumadores aumentó significativamente con Cd-U > 10: RBP-U: OR 21.8, 95% IC 6.4 a 74.4; β_2-MG-U: OR 15.1, 95 % IC 3.6 a 63.1 - En Poco Fumadores aumentó significativamente con: Cd-U > 6-10: RBP-U: OR 5.8, 95 % IC 1.6 a 20.3; β_2-MG-U: OR 5.6, 95 % IC 1.3 a 24.6. Cd-U > 10: RBP-U: OR 5.5, 95 % IC 1.23 a 25.0; β_2-MG-U: OR 5.0, 95 % IC 0.9 a 28.5 <p>BDM5/BMDL5 estimada para RBP-U y β_2-MG-U:</p> <ul style="list-style-type: none"> En No fumadores: RBP-U: 12.6/6.6; β_2-MG-U: 12.2/5.5 En Poco Fumadores: RBP-U: 6.3/4.9; β_2-MG-U: 4.3/3.5 <p>Riesgo de proteinuria en varones con Cd-U < 6.6 μg/g Cr significativamente mayor en la cat. 10-20 paq/año solo para RBP-U (OR 3.11, 95 % IC 1.28 a 7.55)</p>	2

Título Autor y año	Tipo estudio	Muestra (N)	RESULTADOS	SIGN
Confounders in the assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in industrial workers ²¹ Nahida Haddam, 2011	TRANSVERSAL con grupo de control	186 varones 134 exp de una planta de zinc/52 no exp de una fábrica de mantas	(1) Biomarcadores entre exp/no exp, en función de hábito tabáquico (1.1) no hay diferencias en la exposición al metal (Cd-B/ocupación p 0.09; Cd-U/ocupación p 0.37) (1.2) los fumadores tienen niveles significativamente más elevados de Cd-B y Cd-U y mayor excreción de RBP-U y prot. HC-U (mediana Cd-B en fumadores no exp 0.90 RIC 0.70-1.23; mediana Cd-U fumadores no expuestos 0.65 RIC 0.48-1.02; mediana Cd-B fumadores expuestos 1.20 RIC 0.80-1.70, mediana Cd-U fumadores expuestos 1.00 RIC 0.70-1.37). (2) Asociaciones entre los biomarcadores y predictores (2.1) correlación Cd-U y RBP-U (p < 0.01), HC-U (p < 0.01), ALB-U (p < 0.05); correlación negativa con crea-U (p < 0.01) (2.2) correlación entre prot HC-U y edad (p < 0.001), paq/año (p < 0.01), Cd-B (p < 0.01), correlación negativa con crea-U (p < 0.001) (2.3) correlación entre RPB-U y Cd-B (p < 0.001) (3) Influencia residual de la diuresis en la concentración de Cd y proteínas en orina (3.1) asociación entre Cd-U, RBP-U y HC-U no significativo tras ajustar por tabaquismo (fumador actual) y diuresis (3.2) correlación entre Cd-U y ALB-U tras ajustar por tabaquismo y diuresis (4) RBP-U correlaciona con Cd-U (p < 0,04) y Cd-B (p < 0,02) sólo en no fumadores.	3
Cigarette smoking and hyperglycemia increase renal response to low levels of cadmium in welders: cystatin C as a sensitive marker ²² Gamaleldin I. Harisa, 2014	TRANSVERSAL con grupo control	50 40 exp soldadores/10 no exp	Cd-B mayor en expuestos que no expuestos y, de los expuestos fue significativamente mayor en fumadores (con o sin diabetes), p ≤ 0.05. La Cr-B, BUN, AU y FBS, fueron significativamente mayores en los expuestos comparados con el control (p ≤ 0.05). La ALB fue significativamente inferior en expuestos diabéticos comparados con el grupo control (p ≤ 0.05). Los marcadores de estrés oxidativo fueron significativamente mayores (MDA y PCC) e inferiores (GSH) en los expuestos (p ≤ 0.05). La EOF fue significativamente más alta en expuestos (p ≤ 0.05). Los niveles de CysC fueron significativamente mayores en los expuestos especialmente en los fumadores (p ≤ 0.05).	3

Título Autor y año	Tipo estudio	Muestra (N)	RESULTADOS	SIGN
Plasma metallothionein antibody and cadmium-induced renal dysfunction in an occupational population in China ²³ Liang Chen, 2006	TRANSVERSAL con grupo de control	114 varones 85 exp en fundición/29 no exp trabajadores de hospital	Cd-U y Cd-B en expuestos son superiores ($p < 0.01$). Correlación Cd-U, Cd-B y tCd 0.56 y 0.39 respectivamente. Coeficiente Cd-B y tCd 0.40, ($p < 0.01$). Correlación UNAG, β 2-MG-U, UMT y ALB-U: 0.36, 0.33, 0.45, 0.24 ($p < 0.01$). Hiper-NAGuria, hiper-B2MGuria, hiper-MTuria e hiper-ALBuminuria a diferentes niveles de Cd: 20.146, 14.934, 26.105 y 10.357, ($p < 0.01$). Compara MT-Ac con diferentes rangos de tCd, Cd-B y Cd-U; no diferencias significativas: $p = 0.495$, 0.772, 0.278. Análisis de correlación parcial (teniendo en cuenta: años trabajados, fumadores, y hábito enólico) Compara MT-Ac y Cd-B, Cd-U, tCd y UMT: $p = 0.844$, 0.690, 0.963, 0.324. Correlación entre MT-Ac y β 2-MG-U: ($r = 0.186$; $p < 0.05$) y UNAG ($r = 0.228$; $p < 0.05$) y MT-Ac y ALB-U ($r = 0.152$) ($p > 0.1$). Correlación entre MT-Ac y dosis de UNAG Y β 2-MG-U en expuestos a Cd: $r = 0.302$, $p < 0.01$, y $r = 0.218$, $p < 0.05$. Comparación MT-Ac y dosis de UNAG Y β 2-MG-U en no expuestos: $r = -0.140$ y 0.047, $p > 0.05$. Comparación MT-Ac y ALB-U en grupo expuesto y control respectivamente: $r = 0.177$ y 0.063, $p > 0.05$. Prevalencia de hiper-B2Muria y NAG en el grupo con altos niveles de MT-Ac y en grupo de bajos niveles de MT-Ac, ($\chi^2 = 4.087$ y 6.904 respectivamente con $p < 0.05$).	3
Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational cadmium exposure ²⁴ Xiuli Chang, 2009	TRANSVERSAL con grupo de control	117 91 exp en fundición/26 no exp trabajadores de hospital	Cd-U y Cd-B en expuestos son superiores ($p < 0.05$) Correlación entre Cd-U y β 2-MG-U y ALB-U = 0.33 y 0.24, ($p < 0.05$). MT-IA, IE, IF Y IX mRNA fueron superiores en el grupo de expuestos: $p < 0.01$. Los niveles de MT-IA, IE Y IX mRNA, aumentan en los grupos de mayor Cd-B ($p < 0.05$). La MT-IA se correlacionó positivamente con Cd-U ($p < 0.01$), igualmente lo hicieron las MT-IE y IX ($p < 0.05$) y no hubo correlación entre MT-IF m RNA y Cd-U ($p < 0.05$). Correlación de MT-IA mRNA con β 2-MG-U y ALB-U ($p < 0.05$), y de MT-IE y IX mRNA con β 2-MG-U ($p < 0.05$). El log. Cd-U mostró efectos significativos en los niveles de MT-IA mRNA. Log Cd-U mostró efectos significativos en los niveles de MT-IE, IF y IX m RNA	3

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El principal objetivo de esta revisión era identificar y describir los biomarcadores, ya sean de exposición o de efecto, de disfunción renal en los trabajadores expuestos al cadmio, mediante una revisión sistemática de la literatura científica, así como su utilidad en el diagnóstico precoz. Cabe resaltar, que no sólo fueron incluidos los biomarcadores, tipo proteínas, que fisiopatológicamente están vinculados con las células renales, sino aquellos que interactuando en algún momento con el cadmio durante su absorción, circulación, metabolismo y excreción, modifican su función por la acumulación del metal, desencadenando finalmente el daño renal. Tal es el caso de la generación de estrés oxidativo y la activación del sistema inmune por el cadmio, que se ha asociado con daño renal¹, y se han propuesto como nuevos biomarcadores tempranos de disfunción renal en los últimos años.

Como principal limitación encontramos que el diseño de 7 de los 8 artículos es transversal, contando solamente con un estudio de cohortes. Por tanto, el nivel de evidencia científica es limitado, y se requieren estudios de cohortes prospectivos que confirmen los resultados y permitan un mayor grado de recomendación sobre la utilidad de los biomarcadores para diagnosticar tempranamente la nefrotoxicidad inducida por el cadmio. Otra limitación, es que existen numerosos artículos que estudian biomarcadores de disfunción renal en exposición laboral a varios metales, o sólo en cadmio pero debidas a exposiciones medio-ambientales, por lo que se excluyeron de la colección a estudio.

Otros 5 artículos preseleccionados por su resumen en inglés, finalmente se excluyeron por estar su texto completo en chino²⁵⁻²⁹.

Los **factores modificadores de efecto** de daño renal que se han tenido en cuenta en los estudios incluidos en esta revisión son: edad, tabaquismo, diabetes, hipertensión, tiempo de exposición al cadmio, existencia de una enfermedad renal o urológica previa, IMC, consumo de fármacos, entre otros. Todos se controlaron mediante técnicas de análisis de regresión lineal múltiple.

Los factores con mayor potencialidad de modificar el efecto sobre el riñón son: el **tabaco**, por su contenido intrínseco de cadmio y su influencia negativa sobre la función renal (por favorecer la aterosclerosis), la **diabetes** (hiperglicemia) por su ya conocida microangiopatía que afecta órganos diana como el riñón y la **edad**, porque el envejecimiento deteriora la función renal, aumentando la proteinuria y la excreción de cadmio en orina^{21, 22}. El efecto modificador del tabaco ya había sido descrito por otros autores como Åkesson *et al.*, que en 2005 remarcaba que debe controlarse mediante análisis estratificado (fumadores y no fumadores)³⁰.

En cuanto a los biomarcadores, los resultados de esta revisión fueron discrepantes entre sí con respecto a la **Proteína de unión al Retinol (RBP)**. El estudio de Chaumont *et al.*²⁰ evidenció la correlación de RBP-U ante niveles de Cd-U de $> 6 \mu\text{g/g Cr}$; sin embargo en el resto de artículos revisados no se encontró asociación, o ésta desaparecía tras ajustar por factores modificadores como el tabaco. Estudios previos como el de Jin, T. *et al.* (2004)³¹, evidenciaron niveles significativamente más elevados de la RBP-U, β_2 -MGU y ALB-U en personas con alta exposición ambiental al Cd con respecto a las que vivían en áreas no contaminadas, con una marcada relación dosis respuesta entre Cd-B, Cd-U (ambas $> 5 \mu\text{g/g Cr}$) y la prevalencia de disfunción renal.

Respecto a la **β_2 -microglobulina (β_2 -MG-U)**, numerosos autores han descrito su relación con la disfunción renal inducida por Cd, pero muchos no coinciden en el nivel de Cd-U a partir del cual se excreta en orina. Zhang *et al.*³² encuentran un 15 % de prevalencia de proteinuria en trabajadores con niveles de Cd de $3-5 \mu\text{g/g Cr}$. Otros autores relacionan el inicio de la proteinuria tubular con niveles de Cd-U $< 5 \mu\text{g/g Cr}$ ³³ y $\geq 5 \mu\text{g/g Cr}$ ³⁴.

En la presente revisión, se midieron los niveles de β_2 -MG-U en 5 trabajos. En uno de ellos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de

β_2 -MG-U entre expuestos y no expuestos¹⁷. En cambio, los otros 4 estudios sí encontraron una asociación significativa entre la β_2 -MG-U y Cd-U <2 ²⁰, > 3 ¹⁸ y ≥ 5 $\mu\text{g/g}$ Cr^{23,24}, lo que sugiere la presencia de disfunción tubular renal, inclusive a bajas dosis de cadmio urinario. El aumento de β_2 -MG-U en los trabajadores con Cd-U <2 $\mu\text{g/g}$ Cr se observó en el grupo de fumadores, demostrando mayor susceptibilidad de disfunción tubular ante pequeñas concentraciones de cadmio en el ambiente laboral. Liang *et al.*³⁵, en un estudio poblacional de cohortes prospectivo concluyeron que la β_2 -MG-U era buen marcador de disfunción tubular.

La **albúmina** se evalúa en tres de los artículos incluidos en esta revisión, evidenciando una correlación significativa entre la ALB-U y Cd-U, que se mantiene a pesar de ajustar los factores modificadores como la diabetes, tabaco o edad^{21,22}. Chang *et al.*²⁴, en su estudio de las isoformas de MT mRNA, obtuvieron una mayor excreción de ALB-U en el grupo de expuestos, así como una correlación positiva entre la isoforma MT-IA y los niveles de Cd-U y ALB-U, lo cual concuerda con estudios previamente publicados, como el de Ferraro *et al.*³³ y Jin, T. *et al.* (2002)³⁴ que concluyeron que niveles moderadamente altos de Cd en sangre y orina se asocian con una mayor proporción de albuminuria en la población.

La **cistatina C (CysC)** ha sido propuesta como biomarcador precoz de posibles efectos renales por la exposición ocupacional al humo de soldadura, en el estudio de Harisa *et al.*²². Recientemente se ha publicado un estudio de Prozialeck *et al.* (2015)³⁶, en el que analizan muestras de orina de ratas expuestas a Cadmio y observan que se produce un aumento significativo en la excreción urinaria de CysC. Se requieren más estudios para confirmar la potencial utilidad de este marcador.

Otra proteína de bajo peso molecular utilizada en la evaluación de los efectos renales es la alfa-1-microglobulina (**proteína HC**)^{30,37,38}. La proteína HC se estudia en nuestra revisión en el trabajo de Hambach *et al.*¹⁷ encontrando una correlación positiva que sin embargo, desaparecía tras el control del factor modificador «hábito tabáquico». Concluyeron que el aumento de proteína HC en orina era más atribuible a la nefrotoxicidad por tabaco. En una publicación de Akerstrom *et al.* (2013)³⁹, en la que estudian población general no fumadora, se objetivaron asociaciones positivas entre la excreción urinaria de Cd y proteína HC-U en individuos con bajo nivel de exposición a Cd. Los autores concluyeron que estas asociaciones reflejan una variabilidad fisiológica normal y es poco probable que sea causada por toxicidad de Cd.

En la presente revisión se encontraron dos estudios que incluyeron las mediciones de **N-acetil- β -D-Glucosaminidasa** en orina (UNAG). Hambach *et al.*¹⁷ no encontraron diferencias significativas entre el grupo de expuestos a Cd y no expuestos. En cambio, el realizado por Babu *et al.* (2006)¹⁹ evidenció que cuando los niveles de Cd-U excedían los 5 $\mu\text{g/g}$ de creatinina, la UNAG se incrementaba drásticamente, lo cual concuerda con los estudios de Jin *et al.* (2002)³⁴ y (2004)³¹. Ferguson *et al.* (2008)⁴⁰ reportó que la NAG está entre las enzimas urinarias más estudiadas y mejor caracterizadas. Algunos autores demostraron que valores de UNAG elevados pueden ser detectados cuando los niveles de Cd-U son inferiores a 2 $\mu\text{g/g}$ Cr^{30,41,42}.

La **fosfatasa alcalina intestinal (IAP)** es una enzima del borde en cepillo del segmento Tubular S3 del riñón y, su excreción urinaria refleja daño tubular. En el estudio de Hambach, R. *et al.* (2012)¹⁷, se encontraron asociaciones significativas entre concentraciones elevadas de IAP urinaria y los niveles de Cd-B y Cd-U, a pesar de ser estos niveles de cadmio relativamente bajos en el grupo de soldados expuestos. Estos resultados concuerdan con la literatura previa. Kido *et al.* (1995)⁴³ enfatizaron que las células que expresaban IAP tenían daño más tempranamente que aquellas que contenían NAG, debido a que el segmento S3 del túbulo proximal es una región altamente vulnerable a la lesión tóxica. Asimismo, Jhori *et al.* (2010)⁴⁴ reportaron que la IAP es un marcador útil para detectar efectos tubulares renales en personas con exposición moderada a cadmio (concentraciones de Cd-U en hombres: media de 9 $\mu\text{g/g}$ de creatinina; mujeres: media de 10.4 $\mu\text{g/g}$ de creatinina).

La **Superóxido Dismutasa (SOD)** y la **Glutación peroxidasa (GPX)** son enzimas antioxidantes que al resultar afectadas generan estrés oxidativo. Dos de los estudios, encontraron asociaciones entre estas enzimas y los niveles de cadmio. Babu *et al.* (2006)¹⁹ describieron una disminución significativa de los niveles de SOD y GPX en el grupo de expuestos y correlación negativa significativa con los niveles de Cd-U. Por su parte, Hambach, R. *et al.*¹⁷ solo encontraron asociación estadísticamente significativa entre la SOD y el Cd-B, después del ajuste por edad y tabaquismo. Estos hallazgos concuerdan con los de Wieloch *et al.* (2012)⁴⁵, donde se describe una asociación entre SOD y Cd-B en habitantes de un área contaminada. Estos autores sugieren que el incremento de la actividad de SOD es uno de los mecanismos de defensa del organismo frente al estrés oxidativo causado por el Cd.

El estado de **peroxidación lipídica** en plasma como biomarcador de efecto en trabajadores expuestos a Cd ha sido analizado por Babu *et al.* (2006)¹⁹, observando un aumento significativo en el grupo de expuestos a Cadmio. Escasos estudios han investigado esta asociación en los últimos 10 años. En 1999, Yiin SJ *et al.*⁴⁶ analizaron ratas expuestas a Cadmio, observando un aumento de peroxidación de lípidos en el plasma y riñón; en 2011 Leelavinothan, P. *et al.*⁴⁷ hallaron resultados similares, también en ratas expuestas a Cadmio.

Con respecto a la introducción de nuevos biomarcadores, Chen, L. *et al.*²³ estudiaron en 2006 la utilidad del **Anticuerpo de Metalotioneína (MT-Ac)** como posible marcador de exposición a cadmio, sin obtener resultados significativos. También evaluaron su utilidad como marcador de efecto, encontrando asociaciones significativas entre los niveles de MT-AC con β_2 -MG y NAG, pero no con la UALB. Concluyeron que los trabajadores con altos niveles de MT-AC desarrollan mayor nefrotoxicidad por Cd que los que muestran bajos niveles. El mismo autor en 2006, publicó un estudio que fue excluido de nuestra colección por el tipo de población estudiada (población general diabética)⁴⁸. En dicho artículo, nuevamente, se correlaciona de forma positiva la MT-AC con la β_2 -MG, pero no con la ALB-U, y concluyen que elevados niveles de MT-AC se asocian con mayor prevalencia de disfunción tubular renal. Refieren además que el MT-AC puede potenciar esta disfunción, aunque se desconocen los mecanismos exactos, por lo que proponen nuevas líneas de investigación. En la revisión de Nordberg de 2010⁴⁹ se concluye que personas con altos niveles de MT-AC desarrollan proteinuria tubular a menores niveles de Cd-U que personas con bajos niveles de MT-AC.

Xiuli Chang, *et al.* (2009)²⁴ evaluaron como biomarcador de exposición y de daño renal las diferentes **isoformas** de MT-I mRNA. En su estudio se correlacionaron de forma positiva las expresiones de isoformas MT-IA, IE, IF Y IX con niveles de Cd-B en trabajadores expuestos, reflejando su posible utilidad como biomarcadores de exposición reciente a Cd. Resultados similares habían sido publicados previamente por el mismo autor en 2006⁵⁰, pero con muy bajo nivel de evidencia por un débil diseño del estudio. Otra de las conclusiones derivadas del estudio de 2009 de Chang *et al.*²⁴ fue la correlación de la isoforma MT IA con niveles de Cd-U, B2-MG U y ALB-U reflejando exposición pasada.

Esta línea de investigación había sido estudiada por Lu, J. que en su publicación de (2001)⁵¹, describía que la expresión basal e inducida de MT en linfocitos de sangre periférica se incrementaba con el aumento de Cd-B y Cd-U, y que la NAG estaba inversamente relacionada con la expresión de MT. En otra publicación del mismo autor en 2005⁵², se sugería que la expresión del gen MT se podría usar como biomarcador de susceptibilidad de toxicidad renal por Cd. Nordberg concluye en su revisión publicada en 2010⁴⁹ que cuando los niveles de expresión de MT mRNA son bajos se excretan más biomarcadores de daño tubular renal.

Finalmente en la **tabla VII**, se resumen los biomarcadores de toxicidad renal por cadmio analizados en esta revisión sistemática.

Tabla VII. Biomarcadores de toxicidad renal en trabajadores expuestos a Cadmio

Proteínas derivadas del plasma		
Bajo peso molecular	β_2 -MG	Utilidad como marcador ampliamente estudiada, sin consenso del valor límite de Cd-U a partir del cual se excreta β_2 -MG-U.
	RBP	Resultados discrepantes.
	Cistatina C	Posible utilidad como biomarcador precoz, se requieren más estudios.
	Proteína HC	Evidencia insuficiente.
Alto peso molecular	Albumina	Correlación significativa consistente con la excreción urinaria de Cd.
Componentes derivados del riñón		
Enzimas	NAG	Utilidad como marcador ampliamente estudiada, se excreta incluso con Cd-U < 2 μ g/g de creatinina.
	IAP	Utilidad como marcador de efecto en exposiciones moderadas a Cd.
Marcadores de estrés oxidativo		
GPX y SOD		Posible utilidad como marcador de daño renal, hay mayor evidencia respecto a la SOD.
Peroxidación lipídica		Son necesarios más estudios.
Metalotioneínas		
MT-AC		Potencial utilidad.
Isoformas MT mRNA		Son necesarios más estudios.

La mayoría de los estudios revisados nos permiten establecer una asociación entre la exposición a Cadmio y la alteración de biomarcadores de daño renal, sugiriendo una relación de causalidad entre este metal y la nefrotoxicidad.

Es importante resaltar que, aunque el VLB para el Cd está establecido por el INSHT en 5 μ g/g Cr (orina) y 5 μ g/L (sangre), en esta revisión se evidenció que ante niveles más bajos de exposición (incluso inferiores a 2 μ g/g Cr) ya pueden producirse una alteración de los biomarcadores de daño renal. Aunque no hay discrepancias en dicha asociación, se recomienda su confirmación con estudios prospectivos, continuar en la investigación de biomarcadores más precoces y sensibles y, plantear si procede o no reducir el VLB para el Cadmio.

Sobre el uso de genes de MT y sus diferentes isoformas como biomarcadores relacionados con la exposición a Cd y sus efectos renales, son necesarios más estudios para demostrar la viabilidad y el grado de recomendación.

Todos los estudios excepto uno¹⁸, controlaron el tabaquismo como principal factor modificador de efecto y algunos obtuvieron mayor susceptibilidad de los fumadores a la disfunción renal, aún teniendo niveles similares de exposición a cadmio.

La vigilancia de la salud de los trabajadores expuestos a Cadmio debe constar de una buena anamnesis que incluya la historia laboral, exposiciones pasadas, antecedentes personales y hábitos tóxicos. Es recomendable monitorizar la exposición midiendo los niveles de cadmio (sangre y orina), y el efecto con biomarcadores de daño glomerular (por ejemplo creatinina) y tubular (B2-MG-U). Considerando que puede observarse una proteinuria ante niveles bajos de Cadmio, es recomendable aplicar medidas preventivas lo más precozmente posible, tanto ambientales como ocupacionales.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda prestada por Cristina Bojo, así como la colaboración y entusiasmo del Dr. Jerónimo Maqueda en la realización de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sabath E, Robles-Osorio ML. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. *Nefrol Publ Of Soc Esp Nefrol*. 2012 May 14;32(3):279–86.
2. Limites de exposición profesional para agentes químicos 2015 http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/LEP%20_VALORES%20LIMITE/Valores%20limite/Limites2015/Limites%20de%20exposicion%202015.pdf.
3. Emmerson BT. Ouch-ouch disease: the osteomalacia of cadmium nephropathy. *Ann Intern Med*. 1970;73(5):854–5.
4. Adams RG, Harrison JF, Scott P. The development of cadmium-induced proteinuria, impaired renal function, and osteomalacia in alkaline battery workers. *Q J Med*. 1969 Oct;38(152):425–43.
5. Lauwerys RR, Bernard AM, Buchet JP, Roels HA. Assessment of the health impact of environmental exposure to cadmium: contribution of the epidemiologic studies carried out in Belgium. *Environ Res*. 1993 Aug;62(2):200–6.
6. Miura N. Individual susceptibility to cadmium toxicity and metallothionein gene polymorphisms: with references to current status of occupational cadmium exposure. *Ind Health*. 2009;47(5):487–94.
7. Nordberg GF. Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009 Aug 1;238(3):192–200.
8. Klotz K, Weistenhofer W, Drexler H. Determination of cadmium in biological samples. *Met Ions Life Sci*. 2013;11:85–98.
9. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals CDC.pdf <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport.pdf>.
10. Kawada T, Tohyama C, Suzuki S. Significance of the excretion of urinary indicator proteins for a low level of occupational exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health*. 1990;62(1):95–100.
11. Roels HA, Lauwerys RR, Buchet JP, Bernard AM, Vos A, Oversteins M. Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five year follow up. *Br J Ind Med*. 1989 Nov;46(11):755–64.
12. Topping MD, Forster HW, Dolman C, Luczynska CM, Bernard AM. Measurement of urinary retinol-binding protein by enzyme-linked immunosorbent assay, and its application to detection of tubular proteinuria. *Clin Chem*. 1986;32(10):1863–6.
13. Ciriolo MR, Mavelli I, Rotilio G, Borzatta V, Cristofari M, Stanzani L. Decrease of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in liver of rats treated with hypolipidemic drugs. *FEBS Lett*. 1982;144(2):264–8.
14. STROBE_checklist_cross-sectional.doc.
15. STROBE_checklist_cohort.doc.
16. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 2001 Aug 11;323(7308):334–6.
17. Hambach R, Lison D, D>Haese P, Weyler J, Francois G, De Schryver A, et al. Adverse effects of low occupational cadmium exposure on renal and oxidative stress biomarkers in solderers. *Occup Environ Med*. 2013 Feb;70(2):108–13.
18. Ding X, Zhang Q, Wei H, Zhang Z. Cadmium-induced renal tubular dysfunction in a group of welders. *Occup Med Oxf Engl*. 2011 Jun;61(4):277–9.
19. Babu KR, Rajmohan HRR, Rajan BKM, Kumar KM. Plasma lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes status in workers exposed to cadmium. *Toxicol Ind Health*. 2006 Sep;22(8):329–35.
20. Chaumont A, De Winter F, Dumont X, Haufroid V, Bernard A. The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occup Environ Med*. 2011 Apr;68(4):257–64.
21. Haddam N, Samira S, Dumont X, Taleb A, Lison D, Haufroid V, et al. Confounders in the assessment of the renal effects associated with low-level urinary cadmium: an analysis in industrial workers. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2011;10:37.
22. Harisa GI, Attia SM, Ashour AE, Abdallah GM, Omran GA, Touliabah HE. Cigarette smoking and hyperglycemia increase renal response to low levels of cadmium in welders: cystatin C as a sensitive marker. *Biol Trace Elem Res*. 2014 Jun;158(3):289–96.
23. Chen L, Jin T, Huang B, Chang X, Lei L, Nordberg GF, et al. Plasma metallothionein antibody and cadmium-induced renal dysfunction in an occupational population in China. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2006 May;91(1):104–12.

24. Chang X, Jin T, Chen L, Nordberg M, Lei L. Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational cadmium exposure. *Exp Biol Med* Maywood NJ. 2009 Jun;234(6):666-72.
25. Chen L, Jin T, Chang X, Lei L, Zhou Y. [Relationship between plasma anti-metallothionein antibody and renal dysfunction in cadmium exposed workers]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin J Ind Hyg Occup Dis.* 2006 Jan;24(1):7-11.
26. Chang X, Jin T, Chen L, Lei L, Zhou Y. Application of metallothionein gene isoforms expression as biomarkers in cadmium exposure. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin J Ind Hyg Occup Dis.* 2006 Jan;24(1):12-5.
27. Shao B, Jin T-Y, Wu X-W, Kong Q-H, Ye T-T. Application of benchmark dose (BMD) in estimating biological exposure limit (BEL) to cadmium. *Biomed Environ Sci BES.* 2007 Dec;20(6):460-4.
28. Li L-M, Pi S-Y, Zhang Y-L, Li J-P, Zhu J. [Analysis of urine cadmium and blood cadmium of workers before and after the cadmium dust control]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin J Ind Hyg Occup Dis.* 2011 Aug;29(8):600-2.
29. Zhang X, Xiao X, Li Y, Li L, Luo G, Huang L. [Analysis of clinical features of mild chronic cadmium poisoning induced by different causes]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi Chin J Ind Hyg Occup Dis.* 2013 Oct;31(10):763-5.
30. Akesson A, Lundh T, Vahter M, Bjellerup P, Lidfeldt J, Nerbrand C, et al. Tubular and glomerular kidney effects in Swedish women with low environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect.* 2005 Nov;113(11):1627-31.
31. Jin T, Kong Q, Ye T, Wu X, Nordberg GF. Renal dysfunction of cadmium-exposed workers residing in a cadmium-polluted environment. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med.* 2004 Oct;17(5):513-8.
32. Zhang G, Lindars E, Chao Z, Bai Y, Spickett J. Biological Monitoring of Cadmium Exposed Workers in a Nickel-Cadmium Battery Factory in China. *J Occup Health.* 2002;44(1):15-21.
33. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. *BMC Public Health.* 2010;10:304.
34. Jin T, Nordberg M, Frech W, Dumont X, Bernard A, Ye T, et al. Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med.* 2002 Dec;15(4):397-410.
35. Liang Y, Lei L, Nilsson J, Li H, Nordberg M, Bernard A, et al. Renal function after reduction in cadmium exposure: an 8-year follow-up of residents in cadmium-polluted areas. *Environ Health Perspect.* 2012 Feb;120(2):223-8.
36. Prozialeck WC, VanDreel A, Ackerman CD, Stock I, Papaeliou A, Yasmine C, et al. Evaluation of cystatin C as an early biomarker of cadmium nephrotoxicity in the rat. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med.* 2015 Dec 29;
37. Bakoush O, Grubb A, Rippe B, Tencer J. Urine excretion of protein HC in proteinuric glomerular diseases correlates to urine IgG but not to albuminuria. *Kidney Int.* 2001 Nov;60(5):1904-9.
38. Penders J, Delanghe JR. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2004 Aug 16;346(2):107-18.
39. Akerstrom M, Sallsten G, Lundh T, Barregard L. Associations between urinary excretion of cadmium and proteins in a nonsmoking population: renal toxicity or normal physiology? *Environ Health Perspect.* 2013 Feb;121(2):187-91.
40. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology.* 2008 Mar;245(3):182-93.
41. Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect.* 2002 Feb;110(2):151-5.
42. Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, Horiguchi M, Murata K, Sakuragi S, et al. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as the most sensitive marker of tubular dysfunction for monitoring residents in non-polluted areas. *Toxicol Lett.* 2009 Oct 8;190(1):1-8.
43. Kido T, Kobayashi E, Hayano M, Nogawa K, Tsuritani I, Nishijo M, et al. Significance of elevated urinary human intestinal alkaline phosphatase in Japanese people exposed to environmental cadmium. *Toxicol Lett.* 1995 Oct;80(1-3):49-54.
44. Johri N, Jacquillet G, Unwin R. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med.* 2010 Oct;23(5):783-92.
45. Wieloch M, Kamiński P, Ossowska A, Koim-Puchowska B, Stuczyński T, Kuligowska-Prusińska M, et al. Do toxic heavy metals affect antioxidant defense mechanisms in humans? *Ecotoxicol Environ Saf.* 2012 Apr;78:195-205.

46. Yiin SJ, Chern CL, Sheu JY, Tseng WC, Lin TH. Cadmium-induced renal lipid peroxidation in rats and protection by selenium. *J Toxicol Environ Health A*. 1999 Jul 23;57(6):403-13.
47. Leelavinothan P, Kalist S. Beneficial effect of hesperetin on cadmium induced oxidative stress in rats: an in vivo and in vitro study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Sep;15(9):992-1002.
48. Chen L, Lei L, Jin T, Nordberg M, Nordberg GF. Plasma metallothionein antibody, urinary cadmium, and renal dysfunction in a Chinese type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2006 Dec;29(12):2682-7.
49. Nordberg GF. Biomarkers of exposure, effects and susceptibility in humans and their application in studies of interactions among metals in China. *Toxicol Lett*. 2010 Jan 15;192(1):45-9.
50. Chang X-L, Jin T-Y, Zhou Y-F. Metallothionein 1 isoform gene expression induced by cadmium in human peripheral blood lymphocytes. *Biomed Environ Sci BES*. 2006 Apr;19(2):104-9.
51. Lu J, Jin T, Nordberg G, Nordberg M. Metallothionein gene expression in peripheral lymphocytes from cadmium-exposed workers. *Cell Stress Chaperones*. 2001 Apr;6(2):97-104.
52. Lu J, Jin T, Nordberg G, Nordberg M. Metallothionein gene expression in peripheral lymphocytes and renal dysfunction in a population environmentally exposed to cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Aug 7;206(2):150-6.
