

# Daño renal asociado con exposición ambiental crónica al cadmio

Gustavo Aroca<sup>1</sup>, Edgar Podlesky Mora <sup>2</sup>, Jaime Ortiz Varón<sup>2</sup>, Fernando De la Hoz <sup>2</sup>, V. Cárdenas<sup>2</sup>, Enrique Fals Borda <sup>3</sup>, Antonio Iglesias Gamarra <sup>4</sup>

### Resumen

Se analizó la prevalencia de marcadores de daño renal y exposición crónica al cadmio (Cd), provenientes de un estudio de casos y controles que buscaba establecer los factores de riesgo para hipertensión arterial (HTA) en una población ribereña del bajo río Magdalena. Como medida de la exposición al Cd, se consideraron dos niveles urinarios críticos de este metal,  $>5\mu\text{molCd/mol de creatinina}$  y  $>10\mu\text{molCd/mol de creatinina}$ . A todas las personas estudiadas se les midió microalbuminuria (MAL), proteína total en orina (PTO) y Beta 2 microglobulina (B2M). Los niveles de Cd urinario, pero no los plasmáticos, se asociaban con el riesgo de tener valores anormales de MAL (RR=1.8 IC95% 0.8-3.7), de PTO (RR=1.7 IC95% 1.1-2.6) y de B2M (RR 7.7 IC95% 1.7-35), aun después de controlar por la presencia de hipertensión arterial. Este es el primer estudio en Colombia que explora los efectos de un factor de riesgo ambiental sobre personas no ocupacionalmente expuestas.

### Abstract

As part of a study to assess the risk factors associated with hypertension in a rural population in northern Colombia, we studied the prevalence of renal markers and chronic Cadmium exposure. Two critical urinary levels of Cadmium used in the study were: more than  $5\mu\text{mol Cd/mol-Creatinine}$  and more than  $10\mu\text{mol Cd/mol-Creatinine}$ . Urinary —though not plasma— levels of Cadmium were associated with the risk of having abnormal microalbuminuria levels (Relative Risk: 1,8; 95% C.I.: 0,8 - 3,7) as well as total urine protein levels (RR: 1,7; 95% C.I.: 1,1 - 2,6), and  $\beta_2$ -microglobulin (RR: 1,7; 95% C.I.: 1,1 - 2,6). This is the first study of its kind in Colombia to study the effects of an environmental risk factor upon non occupationally exposed individuals.

**Palabras claves:** Riñones, enfermedades, cadmio, hipertensión, contaminación industrial, Remolino (Colombia)

## Introducción y justificación

La toxicidad renal por exposición crónica a bajos niveles de cadmio (Cd) ha sido objeto de varios estudios. El daño es inicialmente tubular y no se detiene cuando cesa la exposición (1, 2, 3).

La mayoría de estudios sobre toxicidad del cadmio han sido llevados a cabo por países desarro-

llados, pero en los países menos desarrollados, donde la legislación sobre salud ocupacional y los controles sobre la contaminación ambiental son aplicados con menor rigurosidad, no existen suficientes estudios que evalúen la contaminación por metales pesados y su impacto sobre la población.

Aun cuando en Colombia no existen muestras sistemáticas de los principales ríos para monitorear la contaminación ambiental producida por los desechos químicos y orgánicos en ellos vertidos, un seguimiento hecho por el Instituto Geográfico Agustín Codazzi (IGAC) durante varios años en el río Magdalena, pudo evidenciar altas concentraciones

<sup>1</sup> Profesor Medicina Interna-Nefrología. Universidad del Norte.

<sup>2</sup> Epidemiólogo. Instituto Nacional de Salud.

<sup>3</sup> Laboratorista clínico. Laboratorio Rey Matiz Fals Borda.

<sup>4</sup> Profesor de Reumatología. Universidad Nacional.

de cadmio (Cd) en su parte baja. Las aguas de este río son utilizadas por las poblaciones ribereñas para consumo directo, preparación de alimentos e irrigación de cultivos, lo que presupone una exposición crónica de los pobladores ribereños a este metal.

De acuerdo con estas premisas, se decidió estudiar la exposición a Cd y su efecto sobre la salud de una población ubicada sobre el río Magdalena. Un primer análisis que relacionaba los niveles de cadmio urinarios y plasmáticos con los valores de tensión arterial fue objeto de otra publicación (4), mientras que este análisis muestra la relación entre los niveles de cadmio y la prevalencia de anormalidades en las pruebas de función renal.

### **Población, materiales y métodos**

La población elegida fue Remolino. Todos los habitantes se surten de agua del río Magdalena a través de un acueducto rudimentario que no incluye ningún tratamiento del agua.

Las personas analizadas provenían de un estudio de casos y controles pareados, que comparó la frecuencia de factores de riesgo entre hipertensos (casos) y normotensos (controles). Se consideró como medida de la exposición los niveles de excreción del Cd urinario y plasmáticos. Las personas que tenían Cd por encima de 1 umol se consideraban expuestas, y como umbral permisible se consideraron dos niveles para el análisis: uno hasta 5 umol Cd/ mol creatinina, y otro hasta 10 umol Cd/ mol de creatinina. Este último es el nivel propuesto como máximo permisible por la Organización Mundial de la Salud, OMS (5), y el primero ha sido propuesto como nuevo valor límite, porque se ha encontrado asociado en la literatura con la aparición temprana de daño renal (6, 7).

A todos los participantes se les midió las siguientes variables: presión arterial en tres posiciones, peso, talla, parcial de orina, usando las tirillas reactivas, cadmio en sangre, cadmio en orina, Beta 2 microglobulina en orina, microalbuminaria y proteinuria total. Se excluyeron del estudio a todas las personas con antecedentes de diabetes o que al momento de tomar la orina tuvieran glucosuria mayor de (+ +). También se excluyeron aquellos con

enfermedad renal crónica, infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, tiempo de residencia en la localidad menor de cinco años.

A cada individuo se le tomó una muestra de sangre total de 5 cc y orina de una micción. Las muestras fueron centrifugadas en terreno y se mantuvieron refrigeradas hasta el momento de su análisis, realizado dentro de los cinco días subsiguientes de la toma.

Las pruebas se realizaron en el Laboratorio de Salud Ambiental del Instituto Nacional de Salud, en Bogotá, y en el Laboratorio Rey-Fals de Barranquilla.

### **Análisis de los datos**

Los datos fueron almacenados y analizados usando el programa EPIINFO V.5.1.

Se realizó un análisis univariado de cada una de las variables recogidas. Se calcularon los promedios geométricos de las variables continuas de laboratorio (MAL, PTO, B2M, Cd urinario y Cd plasmático), y se compararon éstos entre personas con diferentes valores críticos de Cd, controlados por HTA. Las diferencias entre ellos fueron probadas usando el *t de Student*, o el estadístico de Kruskal Wallis cuando los supuestos de normalidad no se cumplían. Se hizo análisis de regresión lineal para medir correlación entre los valores logarítmicos de Cd urinario y plasmático contra los valores logarítmicos de MAL, PTO y B2M. El mismo análisis se realizó para medir la correlación de los diferentes indicadores de daño renal entre sí.

Para medir la asociación entre marcadores de daño renal y niveles urinarios de cadmio se utilizó como variable independiente los niveles críticos de Cd ya mencionados (>5 y > 10 umol Cd/ mol de creatinina). Como indicadores de daño renal (variables dependientes) se eligieron las concentraciones de proteína total (PTO), microalbúmina (MAL) y B2 microglobulina (B2M) en orina. Para PTO se consideró anormal una concentración de >20 mg/dl en una muestra de orina; para MAL, >12 ug/ml, y para B2M > 0.16 mg/L. Además se creó una variable que contenía todas las variables dependientes dividi-

das en dos categorías: tener al menos un marcador positivo y no tener ninguno. Se compararon los promedios de cada uno de estos marcadores entre las diferentes categorías de Cd urinario. Así mismo, se calculó la frecuencia de personas con marcadores de daño renal (individualizados y conjuntos) entre las dos categorías, y se obtuvo la Razón de Prevalencias (RP) de tener marcadores de daño renal cuando se tenía el Cd urinario por encima de los límites biológicos establecidos. Tanto la comparación de medias como la RP se estratificaron por hipertensión, para controlar el efecto de esta patología sobre los marcadores de daño renal (12,13,14).

## Resultados

De las 130 personas estudiadas, 65 casos y 65 controles, el 3% (4 personas) eran menores de 30 años; 9% (12 personas) estaba entre 30 y 39 años; 24% (31 personas) entre 41 y 49, y el 64% (83 personas) eran mayores de 50 años de edad; 38 (29%) eran de sexo masculino, y 92 (71%) del sexo femenino (tabla 1).

malidades en los marcadores de daño renal; 33.3% (43) tenían niveles de MAL por encima de lo permisible; 4.7% (6) de B2M y 17.5 (22) de PTO. Al combinar los marcadores encontramos que el 39% (51) de los encuestados tenían al menos un marcador con niveles anormales. 30/65 (41%) de los casos y 13/64 (20%) de los controles tenían MAL por encima del límite normal, mientras que los otros marcadores, como PTO y B2M, no diferían significativamente entre los dos grupos. Al hacer las comparaciones por promedios se encontró que los de MAL y B2M diferían significativamente entre casos y controles: para MAL el promedio era 52.3 ug/ml entre los casos y 8.55 entre los controles, mientras que para B2M el promedio de los casos era 0.116 mg/L y para los controles de 0.06 mg/L  $p < 0.05$ .

El promedio de cadmio en sangre para los fumadores (26.5 nmol) era superior que en los no fumadores (17.1 nmol)  $p < 0.05$ , pero no se encontró el Cd incrementado en la orina de los fumadores. Tampoco se encontró relación entre los niveles de Cd en

**Tabla 1**  
Distribución de algunas variables en el estudio de la población de Remolino

Variable (n=65)	Casos (n=65)	Controles	OR	IC95%
Antecedente de HTA familiar	47	30	3.5	1.40 - 8.7
Antecedente de muerte familiar por HTA	38	28	2.4	1.04 - 5.4
Exfumadores	22	12	2.3	0.70 - 7.3
Cadmio urinario umol/mol creat				
>4.99	19	13	1.39	0.57 - 3.3
>9.99	4	3	1.33	0.29 - 5.9
Indice de masa corporal >25	32	17	3.2	1.35 - 7.6

El 82% (106) de las personas estudiadas presentaron niveles de Cd en orina compatibles con los encontrados en poblaciones expuestas: mayor de 1 umol Cd/ mol creatinina.

Un porcentaje alto de personas presentaba anor-

sangre u orina con el tiempo de residencia en Remolino.

No había en los datos examinados una asociación lineal entre el Cd urinario y los valores de MAL, PTO o B2M (tabla 2).

**Tabla 2**  
Correlación entre niveles de Cd y los indicadores de daño renal

Variables	Cd urinario	Cd sangre	PTO	MAL	B2M
Todos					
Cd urinario	1.0	0.54*	0.1	0.14	0.06
Cd sangre	0.54	1.0	0.09	0.14	0.14
PTO	0.09	0.1	1.0	0.57*	0.56*
MAL	0.14	0.14	0.57	1.0	0.96*
B2M	0.06	0.14	0.56	0.96	1.00

PTO = Proteína total en orina  
MAL = Microalbuminaria  
B2M = Beta 2 microglobulina en orina

Entre MAL y B2M se observa una fuerte correlación directa tanto en el análisis global como entre los casos ( $r=0.96$  para el análisis global y  $r=0.97$  entre los casos)

La tabla 3 muestra el comportamiento de la MAL y el PTO cuando se comparan sus medias entre los controles con más y menos de 5  $\mu\text{mol Cd/mol}$  de creatinina de Cd en orina. Esta diferencia no se observaba cuando se tomaba a 10  $\mu\text{mol Cd}$  como punto de corte. En la tabla 4 se muestra el efecto de los niveles de Cd urinario sobre los marcadores de daño renal, controlando por el efecto de la hipertensión arterial. En resumen, se encontró que el riesgo para tener MAL y B2M por encima de lo normal cuando el cadmio urinario excede de 5  $\mu\text{mol/mol}$  de creatinina es de 1.7 y 12, respectivamente. Cuando el Cd urinario excede de 10  $\mu\text{mol/mol}$  de creatinina, sólo la B2M se alteraba significativamente. El riesgo de tener al menos un marcador anormal, controlando por HTA, entre las

personas con Cd urinario mayor de 5  $\mu\text{mol}$  era 70% mayor comparado con los que tenían niveles iguales o inferiores (ORM-H 1.7 IC95% 1.15-2.5). Para el nivel crítico de 10  $\mu\text{molCd/mol}$  de creatinina no se observaba asociación con esta variable (tabla 5).

### Discusión

Se encontró un alto número de personas con niveles de Cd urinario compatibles con los niveles observados en poblaciones ocupacionalmente expuestas. Esto podría explicarse de varias maneras: 1) La excreción de Cd está aumentada por el daño sobre la filtración renal causado por la HTA. 2) Realmente hay un exposición ambiental a Cd, ya sea en el agua o en los alimentos, la que asociada con la prolongada vida media del Cd en el organismo (8) podría explicarse en términos de acumulación progresiva con los consecuentes niveles de excreción en la orina. La primera hipótesis es descartada, por el hecho de que entre los controles el 20% tienen

**Tabla 3**  
Promedios de PTO y MAL entre los controles comparados por niveles de cadmio en orina

Variable	Cd orina >5 $\mu\text{mol}$	Cd orina >6 $\mu\text{mol}$	P
Microalbuminaria**	14.26 mg/ml	7.09	< 0.05
Proteína total en orina**	16.2 mg/dl	10.6	< 0.05

**Tabla 4**  
Relación entre marcadores de daño renal y niveles de cadmio urinario controlados por hipertensión arterial

Variables	HIPERTENSOS				NORMOTENSOS					
	PTO>20mg	PTO<21mg	RR	IC95%	PTO>20mg	PTO<21mg	RR	IC95%	RRM-H	IC95%
Cd>5umol	3	16	0.9	0.3 - 3.0	5	8	3.33	1.2 - 9.2	1.8	0.8 - 3.7
Cd<6umol	8	38			6	46				
	MAL>12 ug	MAL<13 ug			MAL>12 ug	MAL<13 ug				
Cd>5umol	11	8	1.4	0.8 - 2.4	5	8	2.50	1.0 - 6.4	1.7	1.1 - 2.6
Cd<6umol	19	27			8	44				
	B2M*	B2M**			B2M*	B2M**				
Cd>10umol	1	3	3.8	0.6 - 27	1	2	IND.		7.7	1.7 - 35
Cd<11umol	4	57			0	62				
	B2M*	B2M**			B2M*	B2M**				
Cd>5umol	4	15	9.7	1.2 - 82	1	12	IND.		12.4	1.6 - 9.4
Cd<6umol	1	45			0	52				

\* B2M por encima de 0.16 mg/L

\*\* B2M igual o inferior a 0.16 mg/L

**Tabla 5**  
Distribución de individuos con marcadores de daño renal anormales

Marcador	Población de estudio	
	No.	%
PTO > 20 Mg/L	22	17.5
MAL > 12 Mg/L	43	33%
B2M > 0.16 Mg/L	6	4.7
Al menos 1 marcador	51	39

PTO = Proteína total en orina

MAL = Microalbuminaria

B2M = Beta 2 microglobulina en orina

niveles de Cd urinario por encima de 5 umol. La frecuencia de excreción de Cd por encima de 5 umol/gr de creatinina y de personas con marcadores de daño renal en Remolino son superiores a los de un grupo de obreros examinados en tres fábricas de Bogotá que utilizan Cd en sus procedimientos,

aun después de estandarizar por edad y por HTA (datos no publicados).

El cadmio podría potenciar el daño renal en las personas con HTA, aunque también entre los controles encontramos evidencias de asociación entre

daño renal y exposición a cadmio (9, 10, 11).

La contaminación del río Magdalena con desechos industriales tiene una historia relativamente corta en nuestro país, y hay una empresa estatal que monitorea los niveles de metales pesados en diversos puntos del trayecto de esta arteria fluvial, pero los niveles reportados sólo pueden ser considerados como moderados. Sin embargo, dado que al excreción del Cd es muy lenta, aun estos bajos niveles podrían causar efectos sobre la salud de los ribereños. Al menos seis millones de personas viven a orillas de este río, tomándolo como fuente de agua y alimentos, por lo que el impacto de la contaminación con metales pesados sobre la salud humana puede adquirir grandes proporciones, generando un gran número de personas con daño renal. Es, por tanto, prioritario para el país: 1) la implementación de programas de vigilancia epidemiológica sobre patologías específicas (efectos tóxicos renales y niveles de Cd en orina) en las zonas que podrían estar afectadas, y 2) mejorar y ampliar el programa de monitoreo ambiental sobre metales pesados en los ríos más importantes del país.

Por otra parte, cabe destacar el comportamiento de los marcadores de daño renal y la aparente sensibilidad que mostraron marcadores fáciles de analizar como son la proteinuria y la microalbuminuria, las cuales podrían ser utilizadas en el futuro monitoreo de los efectos tóxicos del cadmio y de la hipertensión arterial.

## Bibliografía

1. Mueller P. «Detecting the renal effects of cadmium toxicity». *Clin. Chem.* 1993; 743.
2. Iwata K., Hiroshi S., Masaki M., et al. «Follow up study of renal tubular dysfunction and mortality in residents of an area polluted with cadmium». *Br. J. Ind. Med.* 1992; 49:736.
3. Buchet JP., Lauwerys R., Roels H., et al. «Renal effects of cadmium body burden of the general population». *Lancet* 1990; 336:699.
4. Factores de riesgo para hipertensión arterial en una población colombiana.
5. Staessen J., Amery A., Bernard A. «Blood pressure, the prevalence of cardiovascular diseases, and exposure to cadmium». *AJE* 1991; 134:257.
6. Vershoor M., Herber R., Van Hemmen J., et al. «Renal functions of workers with low-level cadmium exposure». *Scand J Work Environ Health* 1987; 13:232.
7. Roels H. Bernard A., Cárdenas A., et al. «Markers of

early renal changes introduced by industrial pollutants. III Applications to workers exposed to cadmium». *Br. J. Ind. Med.* 1993; 50:37.

8. Roels H., Lauwerys RR., Buchet J., et al. «Health significance of cadmium induced renal dysfunction: a five years follow up». *Br. J. Ind. Med.* 1989; 46:755-764.

9. Chia K., Ong C., Ong H. and Endo G. «Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium». *Br. J. Ind. Med.* 1989; 49:165-170.

10. Kido T., Honda R., Tsuritani Y., et al. «Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium». *Arch. Env. Health* 1988; 43:213-217.

11. Staessen J., Bulpitt C., Roels H., et al. «Urinary cadmium and lead concentrations and their relations to blood pressure in a population with low exposure». *Br. J. Ind. Med.* 1984; 41:241-248.

12. Rothman K. *Epidemiología Moderna*. Madrid, Ediciones Díaz de Santos, 1986.

13. Siegel M. *Estadística no Paramétrica*. Madrid, 1981.

14. Daniels. *Estadística aplicada a las ciencias sociales*. Madrid, 1985.

