# "Medio Ambiente y Patología Renal de la Infancia"

Ortega García JA, Jaimes Vega DC, Cárceles Álvarez A, Sánchez-Sauco MF, Vicente Calderón C\*, Gonzalez Rodríguez JD, Pacheco Martínez F, ^ Gil del Castillo ML \*\*, Sánchez-Solís M.

Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica. \*Sección de Nefrología. Servicio de Pediatría. \*\* Laboratorio de Toxicología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España

^Laboratorio Regional de Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Política Social. Murcia, España

## Índice:

- 1) Introducción. Medio ambiente y salud de los niños
- 2) Vulnerabilidad especial de la infancia
- **3)** Desarrollo óptimo renal y salud medioambiental: Prevención de la enfermedad renal crónica del adulto desde la infancia
- 4) Problemas de salud en nefrología pediátrica y exposiciones medioambientalmente relacionadas
  - a. Personas sanas preocupadas
  - **b.** Patología renal de causa desconocida
    - i. Proteinuria/otros
    - ii. Litiasis renal
  - c. Patología renal de causa conocida
- **5)** Evaluación de las exposiciones medioambientales.
- 6) Cribado medioambiental en la patología nefrológica: una propuesta para la acción en la Región de Murcia.
- 7) Reflexiones finales
- 8) Agradecimientos
- 9) Bibliografía

### Tablas:

- **Tablas 1.** Causas potenciales medioambientales de alteraciones del desarrollo óptimo renal durante embarazo e infancia
- Tabla 2. Factores medioambientales y su relación con la patología renal
- **Tabla 3.** Preguntas sobre salud medioambiental en la historia de nefrolitiasis en pediatría
- **Tabla 4.** Valores guía y de referencia de mercurio, cadmio, arsénico y plomo.
- **Tabla 5.** Recomendaciones para mejorar la salud medioambiental en los pacientes de nefrología pediátrica

### **Gráficos:**

- **Gráfico 1.** Factores que pueden afectar la exposición a los contaminantes medioambientales (dosis interna) durante los periodos críticos del desarrollo humano
- **Gráfico 2.** Cribado medioambiental en los pacientes de nefrología pediátrica
- Gráfico 3. Mantener el nivel de sospecha específica.

# 1. Introducción. Medio ambiente y salud de los niños.

Vivimos en un mundo contaminado. Las Agencias de Protección Medioambiental de EEUU y Europa nos recuerdan que actualmente convivimos con más de 120.000 sustancias químicas en nuestro entorno [1,2]. El 40% de las enfermedades ambientalmente relacionadas recaen en los menores de 5 años [3,4]. El crecimiento de la hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica (ERC) y otras enfermedades crónicas tanto en niños como en adultos ha ido paralelo al crecimiento exponencial de la presencia de sustancias químicas indeseables en nuestras vidas [1,2,5-7]. Sería bueno en este punto compartir algunos aspectos de interés:

- 1) El riñón constituye un órgano diana y de depuración para muchas toxinas. Muchas de las enfermedades nefrológicas son el resultado de la interacción de dos determinantes: uno interno o constitucional y otro externo o medioambiental. Cada uno de los determinantes incluye numerosos factores de riesgo. En la práctica sería difícil estimar el % de peso atribuido a factores medioambientales.
- 2) El estudio de los efectos tóxicos sobre el riñón de los metales pesados por ejemplo en el ser humano ha cobrado particular importancia en los últimos 50 años debido a que grandes cantidades de estos productos son desechados como parte de la actividad industrial, no son biodegradables y persisten en el medio ambiente durante largos períodos de tiempo.
- 3) Adicionalmente, en pediatría la capacidad de resistencia innata y adquirida del sistema nefrológico hace que con frecuencia los efectos relacionados con exposiciones tempranas se mantengan de forma subclínica o larvada en la etapa pediátrica para debutar en la etapa adulta.
- 4) La formación en salud medioambiental (SMA) en general, y su relación con la patología pediátrica y nefrológica en particular es escasa o nula.

La importancia de abordar la relación entre medio ambiente y patología renal en pediatría tiene un triple interés: a) la posibilidad de prevención de la patología renal crónica del adulto desde la infancia; y b) la identificación, prevención y abordaje de

los problemas en nefrología pediátrica para minimizar el daño relacionado con las exposiciones medioambientales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea (UE) instan al desarrollo de estrategias y abordaje de los problemas de la salud medioambiental pediátrica (SMAP) con el liderazgo en Unidades y Centros de Excelencia [8,9]. La OMS en 1993, ante la progresiva contaminación de los ecosistemas medioambientales y la creciente preocupación social ante los efectos potencialmente adversos de la salud humana, definió la SMA como: a) los aspectos de la salud humana, incluyendo la calidad de vida, determinados por las interacciones de los agentes medioambientales físicos, químicos, biológicos, psíquicos y sociales; y b) los aspectos teóricos y prácticos para evaluar, corregir, controlar, modificar y prevenir los factores o agentes medioambientales que, potencialmente, afecten negativamente la salud de las generaciones presentes y futuras [10].

El Plan de Acción Europeo sobre Salud de los Niños y Medio Ambiente (CEHAPE, en su acrónimo en inglés de Children's Environment and Health Action Plan for Europe) reconoce la necesidad de incrementar la capacitación y formación de los pediatras, y crear unidades clínicas de salud medioambiental pediátrica (USMAP o PEHSU en su acrónimo en inglés de Pediatric Environmental Health Speciality Unit)[11]. Una PEHSU idealmente es una unidad clínica situada en un departamento u hospital pediátrico capaz de reconocer, evaluar, tratar y prevenir las enfermedades y los riesgos ambientales en la infancia. Integran asistencia, proporcionan educación, formación teórico-práctica e investigación clínica en SMAP [9,12]. La primera PEHSU española consolidada en Europa está en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario «Virgen de la Arrixaca» de Murcia.

Para entender y conocer los retos y oportunidades en el sistema nefrológico de los factores medioambientales, en este capítulo describiremos en primer lugar las características de especial vulnerabilidad de la infancia en general y los factores que determinan/interaccionan para un desarrollo óptimo renal; finalmente realizaremos un pequeño resumen sobre los motivos de consulta y la evaluación de las exposiciones medioambientales a tener en cuenta en la práctica clínica en pediatría.

# 2. Vulnerabilidad especial de la infancia

Los profesionales de la salud necesitamos comprender mejor la relación entre el medio ambiente y la salud, para poder fundamentar más eficazmente la toma de decisiones [12]. Existen unos grupos poblacionales de mayor vulnerabilidad ante la acción de los contaminantes medioambientales. Estos grupos son: época fetal, infantil, juvenil, mujeres, especialmente embarazadas y lactantes, tercera edad, minorías étnico-culturales y enfermos crónicos. La población diana para un desarrollo óptimo, que abarca las dos primeras décadas de la vida, engloba a tres de los grupos más vulnerables a las amenazas medioambientales, fetal, infantil y juvenil por los siguientes motivos [13].

### Inmadurez anatómica-funcional

Todos los sistemas orgánicos atraviesan diversas fases de maduración, tanto anatómica (rápido crecimiento celular con hiperplasia e hipertrofia celular) como fisiológica (déficit de todos los sistemas fisiológicos, en especial, los de inmunovigilancia y detoxificación), que se inician en la época fetal, persisten durante el período infantojuvenil, para terminar al final de la adolescencia e inicio de la época adulta.

### Mayor consumo energético y metabólico

Por el rápido crecimiento y desarrollo, los niños necesitan un mayor aporte de oxígeno y de sustancias nutricionales. Por ello, los niños, de manera especial durante los primeros diez años de vida, inhalan, ingieren y absorben transdérmicamente más sustancias tóxicas medioambientales por kilogramo de peso que un adulto. Si a ello unimos la menor capacidad para neutralizar, detoxificar y eliminar los contaminantes externos, sus efectos adversos van a ser más intensos y persistentes.

Los procesos de división celular ocurren mucho más rápido durante el desarrollo y requieren un intrincado complejo de señales celulares para trabajar correctamente. Las células embrionarias, fetales y durante la infancia se dividen más rápidamente que en los adultos. Estos ciclos celulares más cortos, hace que se absorban más tóxicos y al mismo tiempo se disponga de menor tiempo y capacidad de reparación mutacional. Los grupos de procesos que se lesional del ciclo celular del organismo en desarrollo y que

directamente afectan al desarrollo óptimo del individuo son: mecanismos de control de la división celular, apoptosis, expresión génica, metabolismo celular y de biotransformación de agentes medioambientales.

### **Comportamiento social**

Los niños, por su conducta natural e innata, presentan una mayor espontaneidad, curiosidad y confianza hacia su entorno, provocando una mayor indefensión ante las agresiones medioambientales y los signos de alarma que avisan/alertan a los adultos. La tendencia a descubrir, tocar, respirar, degustar y muchas veces ingerir sustancias u objetos que exploran, como tierra, pinturas, plásticos, etc., los convierte en individuos especialmente expuestos a los tóxicos medioambientales. Al reptar, gatear y arrastrarse por los suelos domésticos y en los espacios exteriores, están más expuestos a los contaminantes potenciales del polvo, suelo, plomo de las pinturas, trozos de juguetes y plásticos, químicos domésticos y de jardinería o agricultura, etc. Incluso en el mismo ambiente doméstico, especialmente durante los primeros dos años de vida, al estar más tiempo a ras del suelo, y por su menor estatura los niños respiran compuestos orgánicos volátiles que son más densos y pesados que el aire y que los adultos no inhalan.

## Mayores expectativas de vida

Como los niños tienen por delante muchos más años potenciales de vida, y ante exposiciones crónicas en bajas dosis de los contaminantes medioambientales pueden desarrollar efectos en el desarrollo óptimo a medio y largo plazo, incluida la etapa adulta.

### Nula capacidad de decisión

Los niños no tienen capacidad de decisión en relación con los temas medioambientales. Los niños no votan, los adultos decidimos sobre su futuro en temas que les afectan con mayor gravedad que a los adultos y que hipotecan irreversiblemente sus hábitats futuros (cambio climático, sostenibilidad, niveles límite aceptables...).

# 3. Desarrollo óptimo renal y salud medioambiental: Prevención de la enfermedad renal crónica del adulto desde la infancia

El feto y el niño no son adultos pequeños. La susceptibilidad biológica especial de los riñones a la acción de los tóxicos medioambientales, además de por las interacciones de

los determinantes constitucionales y medioambientales, está condicionado por los períodos evolutivos vulnerables del desarrollo y madurez renal. Existe una susceptilidad biológica que viene determinada genéticamente a través del 'genotipo' de los individuos. Esto hace que determinados fetos y/ó niños con unas condiciones genéticas determinadas sean capaces de metabolizar determinados tóxicos de una forma más eficiente que otros al disponer de variantes enzimáticas más eficientes (polimorfismos). Pero además el periodo en el que ocurre la exposición es clave para determinar el efecto en el desarrollo óptimo [14]. Otros factores que determinan la susceptibilidad a los tóxicos durante la etapa fetal e infantil son: a) las diferencias en la cinética de la madre, el feto y el niño, determinada por el genotipo y el fenotipo ambiental condicionado por cofactores enzimáticos, presencia de vitaminas, etc; b) la relación dosis-respuesta y dosis-efecto. Pueden haber muchas relaciones dosis-respuesta diferentes para una substancia química, si ésta produce distintos efectos tóxicos, bajo diferentes condiciones de exposición. De forma general podemos considerar que el efecto vendría a denotar el cambio biológico y la respuesta indicaría la proporción de la población que manifiesta el efecto definido. La curva dosis-efecto se construye graficando en las ordenadas los Efectos (E) causados en el organismo expuesto a una substancia química y en las absisas las Dosis (D) a las que fue expuesto. Son numerosos los factores que pueden afectar la dosis interna de tóxicos medioambientales durante estas etapas (ver gráfico 1).

En los mamíferos, la placenta sustituye al riñón y actúa en la regulación de líquidos, homeostasis de electrolitos, equilibrio ácido-base, eliminación de productos derivados del metabolismo y toxinas y la producción de hormonas. Una función importante del riñón durante la etapa fetal es la de mantener la producción de orina suficiente para mantener un volumen adecuado de líquido amniótico. La producción de orina diaria corresponde al 30% del peso fetal. La función verdaderamente no es excretora, porque a través del líquido amniótico se recicla de nuevo por ingestión fetal (25% del peso fetal) [15].

Las ventanas de exposición o períodos críticos para un desarrollo óptimo renal son: a) organogénesis renal (estructural) y b) histogénesis (funcional). La primera tiene lugar en la vida intrauterina, y la segunda se prolonga desde el nacimiento hasta alcanzar la vida adulta [15,16]. Las acciones de los factores de riesgo o protectores medioambientales en

cualquiera de estos periodos pueden provocar alteraciones en el desarrollo de carácter estructural (disminución del número o masa total de nefronas) o funcional no solo en la época fetal e infantil, sino también que su efecto se hagan visible a lo largo de la vida adulta.

En los seres humanos la nefro-organogénesis es un fenómeno exclusivamente intrauterino, y se extiende desde la semana 6 a la 36 de embarazo. A partir de esa semana gestacional está completada la formación y número total de nefronas, aproximadamente 1000000 en cada riñón (rango: 210,332-1,825,380) [17]. El 60% de las neuronas se estima que se forman en el tercer trimestre. Se desconoce si el número de nefronas aumenta en la vida postnatal de los niños pretérmino. Aunque en muchos mamíferos continúa la formación de nuevas nefronas después del nacimiento. De forma cautelar, parece sensato que evitar las situaciones de exposición a sustancias nefrotóxicas en los grandes prematuros podría contribuir a alcanzar una masa total óptima de neuronas. Tras este proceso de diferenciación, comienza la maduración: crecimiento y adquisición del desarrollo de la fisiología funcional de la nefrona. El flujo sanguíneo renal (FSR) y el filtrado glomerular (FG) crece a la largo de la gestación alcanzando niveles a término entre la semana 32 a la 35 de gestación. Estos valores siempre son menores que en los adultos. El riñón humano, tras el nacimiento presenta un incremento de tamaño y cambios funcionales únicos en esta etapa de transición. Se produce un aumento muy significativo del FSR que provoca un aumento del TFG. En contraste disminuye la excreción urinaria de sodio destinado a las necesidades de rápido crecimiento tisular del neonato. Otras funciones tubulares, concentración y la homeostasis ácido-base, se acercan progresivamente a los niveles de adultos. El FSR, FG, aclaramiento de urea, capacidad máxima de excreción tubular de p-amino hipúrico o hipurato y la capacidad o carga máxima de concentración renal se logran a los 1 a 2 años de edad. La acidez de la orina se logra en la 1ª semana de edad postnatal en recién nacidos a término y la máxima acidificación urinaria se puede lograr entre 1 a 2 meses de edad postnatal. Para los prematuros, la maduración funcional renal está influenciada por la edad concepcional, no por la edad postnatal. Los valores de adultos para FSR, FG, excreción de albúmina, capacidad de concentración máxima, y el tamaño de los riñones se consiguen hacia los 8 años de edad [15-18].

Un FSR y transporte tubular disminuidos durante las etapas tempranas del desarrollo también puede tener un carácter protector sobre los efectos nefrotóxicos durante la primera infancia, pero puede aumentar los efectos sistémicos relacionados con esos contaminantes [19].

Los factores de riesgo medioambiental (tóxicos medioambientales, fármacos, drogas legales e ilegales y agentes físicos) pueden provocar: 1) detener, retrasar o acelerar el desarrollo; 2) provocar un desarrollo anormal o teratogénico; 3) interferir en la maduración / desarrollo funcional cronológicamente determinado.

Basado en este enfoque en la **tabla 1** [15-21] aparecen los factores de riesgo medioambiental relacionados con un desarrollo óptimo renal y las medidas preventivas para los programas de salud materno-infantil. Es evidente que la naturaleza y magnitud de los beneficios que reporten las intervenciones dependerán de las prioridades de inversión en las diversas etapas de cada ciclo. Intervenciones limitadas al embarazo, podrán tener un efecto inmediato; por otro lado, intervenciones en estrategias más generales para los periodos del neonato, infancia-adolescencia y pregestacional podrán mostrar de una forma menos evidente los resultados a corto plazo, pero tendrán un impacto considerable a lo largo de periodos más prolongados.

# 4. Problemas de salud en nefrología pediátrica y exposiciones medioambientalmente relacionadas

La forma de consulta clínica de problemas renales y medio ambiente es variable. En la **tabla 2** aparecen resumidas los factores medioambientales y su relación con la patología renal. Abordaremos en esta ponencia algunos de ellos por la forma de consulta más frecuente.

# 4.1. Personas sanas preocupadas.

En SMAP lo más frecuente es la ausencia de signos y síntomas clínicos. Muchos de estos pacientes son personas sanas preocupadas, aunque quizás otros experimenten exposiciones peligrosas pero asintomáticas [22].

Las personas sanas preocupadas a menudo tienen fuertes motivos para ello. Es difícil que el clínico disponga de un método para responder a todos los casos. En primer lugar, porque lo más importante es que desconocemos y carecemos de información

toxicológica de la inmensa mayoría de las 120.000 sustancias químicas que nos rodean. Incluso de los producidos en Europa por encima del millón de kilos / año del 40% carecemos completamente de información toxicológica. Y en segundo lugar, por la escasa ó nula formación en SMAP que le puede llevar a minimizar riesgos de forma inconsciente ó a alarmar de forma innecesaria. Para poder responder a todas estas cuestiones es necesario estar formado y capacitado.

Caso clínico. Paciente remitido para valoración clínica ambiental porque los padres preocupados aportan unos análisis con arseniuria elevada y con unos niveles de arsénico en pelo normales.

La intoxicación crónica por arsénico ocasiona manifestaciones clínicas entre 2 y 8 semanas después de la ingestión. Las síntomas y signos más frecuentes afectan a piel y uñas (eritrodermia, hiperqueratosis, hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa, presencia de estrías blancas transversales en las uñas denominadas líneas de Mees), mucosas (laringitis, traqueítis y bronquitis) y sistema nervioso periférico (polineuritis sensitiva y motora). El riñón no es el órgano más sensible a la intoxicación crónica por arsénico, ya que otros aparatos y sistemas pueden verse afectados a dosis menores. Aunque puede puede producir proteinuria y ERC [23]. Se ha asociado la eliminación renal con el incremento de riesgo de cáncer renal. La evaluación clínica ambiental puso de manifiesto que ninguno de los signos-síntomas anteriores estaba presente en el paciente. La vía de entrada del arsénico más importante en poblaciones no laborales es la digestiva. El 80 % se absorbe y se elimina fundamentalmente por el riñón en las primeras 15-24 horas. Las formas orgánicas del arsénico presentes en los alimentos hasta la presente no se consideran tóxicas. Esto hace que alimentos ricos en estas formas de arsénico como el pescado, extractos de algas, concentrados de pescado...aumenten la arseniurias. Este niño llevaba una dieta restrictiva rica en sardinas y en productos de parafarmacia de derivados del mar.

La detección de la arseniuria puede ayudar al diagnóstico de la intoxicación. Puede también detectarse arsénico en los pelos y en las uñas durante meses después de la exposición. Los niveles normales en pelo del niño indican dos cosas importantes en este paciente: a)no hay exposición crónica; b)el agua de bebida / ducha no está contaminada (el pelo con la ducha se impregna con arsénico).

Por lo tanto, la historia clínica medioambiental de este paciente revela que no presenta síntomas ni signos propios de la intoxicación con arsénico y que tenía niveles de arsénico elevados en orina en un análisis realizado sin restricciones dietéticas y unos niveles en pelo normales. Todo ello, indicaba lo que confirmamos con la toma de una muestra de orina para arsénico con indicaciones previas de no tomar pescado y derivados las 48 horas anteriores. Los niveles fueron de 0.26 ng/L de As en orina (muy bajos, niveles de referencia 50 ug/L). Era una arseniuria elevada de origen dietético no tóxico. Se aprovechó para dar recomendaciones saludables sobre la alimentación de los niños.

### 4.2. Problemas renales de causa desconocida

#### Proteinuria / otros

La nefrona es un sistema diana para la exposición aguda o crónica a multitud de sustancias nefrotóxicas [7]. Especialmente, una proteinuria tubular con proteínas de bajo peso molecular (B2-microglobulina, NAG,...) aunque también puede ser glomerular o mixta. La glomerulonefritis membranosa, se ha asociado a exposición a sales de oro o mercurio. La exposición crónica a mercurio también se relaciona con una glomerulopatía de cambios mínimos [24]. La nefropatía Ig A / glomerulonefritis mensangial y otras por inmunocomplejos se ha relacionado tanto con su etiología como su pronóstico con la exposición mantenida a metales pesados [25-28]. En las tabla 2 y gráfico 2 [7, 19-21, 23-35] aparecen agrupadas las principales sustancias nefrotóxicas.

### o litiasis renal.

La litiasis renal o nefrolitiasis es definida como la presencia de cálculos en el tracto urinario. Consiste en la precipitación de sustancias cristalinas que normalmente están disueltas en la orina, de distinta composición química.

Es una enfermedad multifactorial, en la que factores constitucionales, genéticos y medioambientales condicionan el desarrollo de cálculos renales. Es una entidad infrecuente en la infancia, y que incrementa su prevalencia con la edad. Cambios en los hábitos dietéticos, estilos de vida y la obesidad podrían contribuir a este incremento [36].

Entre los factores medioambientales a tener en cuenta en el estudio de nefrolitiasis son: dosis elevadas de vitamina D, intoxicación por plantas de hogar (oxalatos), exposición a humo ambiental de tabaco, cadmio, melamina (leches artificiales contaminadas), hierbas medicinales y berilio.

Preguntar acerca de la historia de exposición a suplementos de vitamina D o de intoxicación por plantas ricas en cristales de oxalato podría contribuir al estudio etiológico y prevención de episodios futuros. El identificar estos episodios, periodo, cuantificación y/o duración de la exposición se debería incluir en la historia clínica.

La melamina, definida por el sistema IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) como 2,4,6-triamino-1,3,5-triazina, es una sustancia química usada industrialmente en la producción de resinas para la elaboración de productos laminados, colas, adhesivos y plásticos [37]. En la industria láctea, especialmente en la referida al sector infantil, se ha usado la melamina como una forma de adulterar los sustitutivos de la leche para falsear la cantidad de proteína presente y pasar los controles de calidad [38]. La melamina aumenta la concentración de nitrógeno, lo que indica un falso aumento de la proteína del producto. Un caso claro de adulteración generalizada de la leche con melamina por la industria láctea se dio en la República Popular China; sin embargo, también se ha usado en otros países, incluso en la Unión Europea [39]. En 2008, cerca de 300.000 niños chinos fueron hospitalizados con enfermedad renal causada por las entregas de leche en polvo contaminada con melamina deliberadamente para aumentar el contenido aparente de proteínas. La formación de piedras en el riñón se produce cuando la melamina reacciona con el ácido cianúrico en el riñón para formar cristales insolubles. Entre los pacientes infantiles con litiasis renal por envenamiento con melamina, 5,9 % tenía hematuria y el 2,9 % leucocituria. El 10 %, con cálculos mostraron evidencias de anomalías a través de sus marcadores urinarios de función glomerular y ninguno presentó disfunción tubular. En el seguimiento de estos niños se ha observado un menor peso y talla [40].

Es conocida la exposición laboral a cadmio como factor de riesgo de nefrolitiasis. La principal exposición a este metal se asocia con el uso y trabajos relacionados con baterias, galvanoplastía, aleaciones, cementeras, pigmentos, pinturas, fertilizantes, funguicidas [41].

Sin embargo, los trabajos sobre exposición a cadmio y nefrolitiasis en la población general son escasos. La principal exposición a cadmio en niños y niñas es a través del humo ambiental de tabaco y de la dieta. Los niños que conviven con fumadores en el domicilio alcanzan concentraciones de hasta 4-5 veces a donde no hay fumadores. Se ha descrito el tabaquismo como factor de riesgo independiente de nefrolitiasis [42].

En los alimentos, el cadmio es incorporado a los cultivos a partir del suelo contaminado por el uso de fosfatos y fertilizantes de aguas residuales y/o el riego con aguas de depuradoras contaminadas acumulándose en los cereales como el arroz y el trigo. También se encuentra en moluscos y crustáceos. Los estados carenciales de hierro, incrementan la absorción de cadmio. De esta forma los suplementos de calcio y zinc en complejos polivitamínicos podrían ser eficientes en para disminuir la exposición en madres lactantes y niños.

La excreción renal de cadmio es muy lenta, la concentración de cadmio en el organismo aumenta a lo largo de la vida. El cadmio tiene una vida media mayor de 10 años en el organismo humano y se ha calculado que del total de la carga corporal 50% se acumula en el riñón, lo que aumenta la excreción de proteínas, calcio, etc., dando lugar a la conocida nefritis intersticial crónica. También se describen lesiones a nivel del glomérulo con engrosamiento por presencia de células inflamatorias locales, alternando áreas inflamatorias y de necrosis en glomérulo y túbulos.

De cualquier forma hay múltiples sitios de posible lesión en que la unión del cadmio a diversas proteínas con funciones en el almacenamiento, transporte, etc., pueden afectar variados mecanismos.

Lo señalado explica la mayor toxicidad del cadmio en pacientes con dietas deficientes de proteínas, así como la mayor afección del cadmio en la infancia

por su debilidad en los mecanismos de excreción que implican síntesis proteica, por lo que el cadmio se acumula 20 veces más, en niños que en adultos. La población desnutrida es especialmente vulnerable.

La exposición crónica a cadmio puede producir tanto una glomerulopatía como tubulopatía, afectando de forma característica al túbulo proximal. La excrección de pequeñas proteínas alfa1-microglobulina, B2-microglobulina, proteína fijadora de retinol o N-acetyl-B-D-glucosaminidasa (NAG) son indicadores precoces del daño tubular por exposición crónica a bajas dosis de cadmio. Se ha observado un incremento

de nefrolitiasis en población general sin otra sintomatología con niveles en orina > 1 ug/g, siendo significativo el incremento entre las mujeres [43]. En la población infantil tiene unos niveles de excrección de cadmio en orina por debajo de 0.5 ug/g. En estudios con adultos, los niveles en orina menores de 10 ug/g de creatinina hacen muy improbable el daño renal. Las alteraciones en el metabolismo del calcio y el fósforo por la afectación tubular podrían dar lugar a la formación de cálculos renales y osteomalacia. En general los niveles en el agua de bebida son muy bajos.

El consumo de una dieta con alimentos no contaminados revierte la excreción de albúmina, y mejoran los indicadores de daño tubular aunque no se recuperan totalmente [44]. En enfermos adultos con beriliosis se ha descrito efectos renales [45].

En la **tabla 3** aparecen resumidas un conjunto de preguntas de interés para indagar la etiología medioambiental en un paciente con nefrolitiasis.

# 4.3. Enfermedades renales por causa conocida

En este apartado la exposición aguda de nefrotóxicos y fármacos ocupan un lugar destacado. Constituye la punta de iceberg tóxico en la práctica clínica diaria y en la que el clínico habitualmente se encuentra más preparado. También las exposiciones agudas a nefrotóxicos conocidos y síndromes y enfermedades relacionadas de fácil identificación con la historia clínica e inspección. Una cuidadosa y detalla historia clínica ambiental en un cluster de intoxicación de vitamina D contribuyó de forma definitiva a la retirada de la comercialización de un medicamento (biominol A+D) [46,47]. En varias ocasiones hemos utilizado la terapia quelante en intoxicaciones con mercurio [48].

# 5. Evaluación de las exposiciones medioambientales

La historia clínica medioambiental forma parte de la historia clínica estándar. Está formada por un conjunto de preguntas básicas y concisas que nos permiten detectar los riesgos medioambientales. Aquellos pacientes con enfermedades nefrológicas no filiados, ó otras patologías multifactoriales, o aquellos cuyos padres están preocupados por algún peligro medioambiental, requieren investigar los antecedentes ambientales de una forma más completa con especial atención a las exposiciones de riesgo

nefrotóxicos. Es fundamental el reconocimiento académico/institucional así como la necesaria capacitación y dotación de esta nueva área específica de la pediatría [12,22,49].

En la consulta de nefrología pediátrica deberían incorporarse unas preguntas de rutina que ayudarán a identificar a los niños en mayor riesgo por las exposiciones de los contaminantes ambientales. Los grupos de preguntas o ítems en la "hoja verde" en nefrología pediátrica se agrupan en referencia a las exposiciones procedentes de: la comunidad (incluido barrio y escuela), casa, *hobbies* o aficiones, exposición laboral y conductas personales (**ver anexo 1**) [50].

Secundariamente, contar con un laboratorio especializado en análisis de metales y algunos compuestos orgánicos resulta muy valioso y necesario para completar la evaluación de casos. Con frecuencia algunos profesionales o incluso los propios familiares de forma previa a la entrevista clínica remiten pruebas toxicológicas dificultando la comunicación de riesgos adecuadas.

# 6. Cribado medioambiental en la patología nefrológica: una propuesta para la acción en la Región de Murcia.

Este congreso, ha permitido la reflexión de distintos grupos de interés en la Región de Murcia para completar un procedimiento de estudio y cribado medioambiental de la patología renal más relevante en pediatría en la Región de Murcia.

El túbulo renal en ciencias de la salud medioambiental pediátrica se podría comportar como un indicador de la exposición natural de fondo a multitud de contaminantes especialmente metales pesados y algunos hidrocarburos-solventes. De esta

En la **gráfica 3** aparece esquematizada la propuesta de estudio. Cuando el paciente haya sido diagnosticado de: proteinuria tubular, glomerular o mixta, nefropatía cambios mínimos, nefropatía IgA o mesangial se realizará:

- a) Por servicio de nefrología o pediatra de atención primaria: la hoja verde en nefrología pediátrica. Quedará incorporada a la historia clínica del paciente y por fax o correo electrónico se envía a la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica (damian@pehsu.org; FAX 968-369776 Gerencia Área 1, a la atención de la Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica)
- b) Envío de 2 muestras:

- a. 1 muestra preferiblemente de orina de 24 h en duquesita con una hoja P10 solicitando: mercurio, arsénico, plomo y cadmio en orina
  (PEHSU).
- b. 1 muestra de orina espontánea para cotinina (tubo o duquesita) en orina con solicitud ordinaria de hoja de peticiones a laboratorio (código 8950). Niveles guía y de referencia en la tabla 4.

Todas las muestras serán enviadas a Laboratorio de Toxicología Clínica del Hospital Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca (Dra. Maria Luisa Gil del Castillo).

c) Se realizarán recomendaciones específicas para disminuir la exposición a sustancias nefrotóxicas (tabla 5).

### 7. Reflexiones finales

El riñón es un órgano diana para muchos tóxicos medioambientales. Los profesionales del área materno-infantil ocupan un lugar estratégico en la prevención de las enfermedades del riñón tanto de la infancia como en la vida adulta. Una hoja verde en los programas de embarazo e infancia saludable (niño sano) de preguntas sobre riesgos de exposición a los tóxicos medioambientales podría ayudar en la prevención y disminución de daño renal. Es necesario aumentar la formación de los pediatras en SMAP en general, incluyendo toda la patología renal.

## 8. Agradecimientos.

Al Dr. Salvador Gracia Manzano por su apoyo y entusiasmo en impulsar todas las iniciativas de PEHSU Murcia. A la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia por apoyo para la creación de ambientes más saludables de la infancia en la Región de Murcia. Al profesor Fernando López de la Universidad Politécnica de Cartagena por su generosa contribución para el estudio de georreferenciación de esta patología.

# 9. Bibliografía

- 1. US Environmental Protection Agency. [consultado 01/05/2013]. Disponible en: <a href="http://www.epa.gov/">http://www.epa.gov/</a>
- 2. European Environment Agency. [consultado 01/05/2013]. Disponible en: <a href="http://www.eea.europa.eu/">http://www.eea.europa.eu/</a>
- 3. Global Plan of Action for Children's Health and the Environment. World Health Organization. [consultado 01/05/2013]. Disponible en: <a href="http://www.who.int/ceh/en/">http://www.who.int/ceh/en/</a>
- 4. United Nations Reports. Children in the New Millenium: Environmental Impact on health. Genève: CH, UN Publications; 2002.
- 5. McClellan AC, Plantinga L, McClellan WM. Epidemiology, geography and chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2012;21:323-328.
- 6. Sabath E, Robles-Osorio ML. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity. Nefrologia. 2012;32:279-86.
- 7. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17:254-64
- 8. European Commission. A European environment and health strategy. Communication from the Commission to the Council, the European Parliament and the European Economic and Social Committee. Bruselas, 11-6-2003. [consultado 01/05/2013]. Disponible en: <a href="http://europa.eu/legislation\_summaries/environment/general\_provisions/128133">http://europa.eu/legislation\_summaries/environment/general\_provisions/128133</a> en.htm
- 9. Children's Environmental Health Units. World Health Organization. Geneva: CH, WHO publications: 2010.
- 10. World Health Organization: Consultation: Sofia, Bulgaria. Genève, CH: WHO; 1993.
- 11. Council of the European Union. Conference on Environment and Health Action Plan (16048/04). Bruselas, 13-12-2004 [consultado 01/05/2013]. Disponible en: http://register.consilium.eu.int/pdf/en/04/st16/st16048.en04.pdf
- 12. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, López Andreu JA. Paediatrics Environmental Health Speciality Units in Europe: integrating a missing element into medical care. Int J Hyg Environ Health 2007;210:527-529.
- 13. Developmental toxicity: Special considerations based on age and developmental stage. American Academy of Pediatrics. In Etzel R, ed. Pediatric Environmental Health. 2nd ed, Elk Grove Village IL, American Academy of Pediatrics, 2003; 9-24
- 14. Reunión consultiva técnica de la OMS sobre la elaboración de una estrategia de promoción del desarrollo fetal óptimo (2003: Ginebra, Suiza). Genève, CH: WHO; 2006.
- 15. Solhaug MJ, Bolger PM, Jose PA. The developing kidney and environmental toxins. Pediatrics. 2004;113(4 Suppl):1084-91.
- 16. Guillery EN, Nuyt A-N, Robillard JE. Functional development of the kidney in utero. In: Polin RA, Fox WW, eds. Fetal and Neonatal Physiology. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998:1560–1573
- 17. Hoy WE, Douglas-Denton RN, Hughson MD, Cass A, Johnson K, Bertram JF. A stereological study of glomerular number and volume: preliminary findings in

- a multiracial study of kidneys at autopsy. Kidney International. 2003;63(83, supplement):S31-S37.
- 18. Chong E, Yosypiv IV. Developmental programming of hypertension and kidney disease. Int J Nephrol. 2012;2012:760580.
- 19. Cowan RH, Jukkola AF, Arant BS Jr. Pathophysiologic evidence of gentamycin nephrotoxicity in neonatal puppies. Pediatr Res. 1980;14:1204–1211
- 20. Gray SP, Kenna K, Bertram JF, et al. Repeated ethanol exposure during late gestation decreases nephron endowment in fetal sheep. American Journal of Physiology. 2008;295:R568–R574.
- 21. García-Esquinas E, Loeffler LF, Weaver VM, Fadrowski JJ, Navas-Acien A. Kidney Function and Tobacco Smoke Exposure in US Adolescents. Pediatrics. 2013;131:e1415-23.
- 22. Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, Sánchez Solís de Querol M. Ambientes Saludables para la infancia y adolescencia. Editores: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Clemente Pollán J, 4ª ed. Pediatría Extrahospitalaria. Madrid, Ergon 2008; ISBN: 9788484736776.
- 23. Naujokas MF, Anderson B, Ahsan H, Aposhian HV, Graziano JH, Thompson C, Suk WA. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. Environ Health Perspect. 2013;121:295-302.
- 24. Miller S, Pallan S, Gangji AS, Lukic D, Clase CM. Mercury-Associated Nephrotic Syndrome: A Case Report and Systematic Review of the Literature. Am J Kidney Dis. 2013: Apr 18. pii: S0272-6386(13)00599-4.
- 25. Suzuki Y, Inoue T, Ra C. Autoimmunity-inducing metals (Hg, Au and Ag) modulate mast cell signaling, function and survival. Curr Pharm Des. 2011;17:3805-14.
- 26. Chakera A, Lasserson D, Beck LH Jr, Roberts IS, Winearls CG. Membranous nephropathy after use of UK-manufactured skin creams containing mercury. QJM.2011;104:893-6.
- 27. Qin H, Zhang JL, Xu Q. A case of IgA nephropathy union protein in workers after getting rid of exposure to cadmium. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. 2010;28:947-8
- 28. Fernández J, Sanz-Gallén P, Nogué S. Follow-up of two patients with mesangial IgA glomerulonephritis exposed to cadmium and organic solvents. An Sist Sanit Navar. 2010;33:309-13.
- 29. Chau W, Ross R, Li JY, Yong TY, Klebe S, Barbara JA. Nephropathy associated with use of a Chinese herbal product containing aristolochic acid. Med J Aust. 2011;194:367-8
- 30. Hotz P, Pilliod J, Söderström D, Rey F, Boillat MA, Savolainen H. Relation between renal function tests and a retrospective organic solvent exposure score. Br J Ind Med. 1989;46:815-9.
- 31. Mediouni Z, Potherat G, Barrere X, Debure A, Descatha A. Renal failure and occupational exposure to organic solvents: what work-up should be performed? Arch Environ Occup Health. 2011;66:51-3.
- 32. Daniell WE, Couser WG, Rosenstock L. Occupational solvent exposure and glomerulonephritis. A case report and review of the literature. JAMA. 1988 Apr 15;259(15):2280-3.

- 33. Cavari Y, Landau D, Sofer S, Leibson T, Lazar I. Organophosphate poisoning-induced acute renal failure. Pediatr Emerg Care. 2013;29:646-7.
- 34. Tripathi S, Srivastav AK. Nephrotoxicity induced by long-term oral administration of different doses of chlorpyrifos. Toxicol Ind Health. 2010;26:439-47.
- 35. Steele MR, Belostotsky V, Lau KK. The dangers of substance abuse in adolescents with chronic kidney disease: a review of the literature. CANNT J.2012;22:15-22.
- 36. Hall PM. Nephrolithiasis: treatment, causes, and prevention. Cleve Clin J Med. 2009;76:583–91.
- 37. Fink JK. Melamine resins. En: Fink JK. Reactive polymers fundamentals and applications: a concise guide to industrial polymers. New York: William Andrew Publishing;2005. p. 299-305.
- 38. Lam HS, Ng PC, Chu WC, Wong W, Chan DF, Ho SS, et al. Renal screening in children after exposure to low dose melamine in Hong Kong: cross sectional study. BMJ. 2008;337:a2991.
- 39. Suchý P, Straková E, Herzig I, Stana J, Kalusová R, Pospíchalová M. Toxicological risk of melamine and cyanuric acid in food and feed. Interdiscip Toxicol. 2009;2:55-9.
- 40. Yang L, Wen JG, Wen JJ, Su ZQ, Zhu W, Huang CX, Yu SL, Guo Z. Four years follow-up of 101 children with melamine-related urinary stones. Urolithiasis. 2013;41:265-6.
- 41. Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. Environ Health Perspect. 2010;118:182-90.
- 42. Tamadon MR, Nassaji M, Ghorbani R. Cigarette smoking and nephrolitiasis in adult individuals. Nephrourol Mon. 2013;5:702-5.
- 43. Ferraro PM, Bonello M, Frigo AC, D'Addessi A, Sturniolo A, Gambaro G. Cadmium exposure and kidney stone formation in the general population--an analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey III data. J Endourol. 2011;25:875-80.
- 44. Liang Y, Lei L, Nilsson J, Li H, Nordberg M, Bernard A, Nordberg GF, Bergdahl IA, Jin T. Renal function after reduction in cadmium exposure: an 8-year follow-up of residents in cadmium-polluted areas. Environ Health Perspect. 2012;120:223-8
- 45. Beriliosis. Rossman MD. Chronic beryllium disease: diagnosis and management. Environ Health Perspect. 1996;104 Suppl 5:945-7.
- 46. Boletín de FARMACOVIGILANCIA de la Región de Murcia Número 30, año 2013 http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/267192-BFV 30.pdf
- 47. Boletín de FARMACOVIGILANCIA de la Región de Murcia Número 14, año 2010 <a href="http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/193881-boletin">http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/193881-boletin</a> farmacovigilancia14 accesibilidad.pdf
- 48. García-Valdés M, Ortega-García JA, Menéndez-Naranjo L, de la Rubia Nieto A. Use of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid in a child with severe mercury-vapour poisoning. Farm Hosp. 2011;35:158-60.
- 49. Ortega García JA. La historia clínica medioambiental y la "hoja verde" en la consulta de Pediatría de Atención Primaria. Pediatria Integral 2007;10:202-23.

50. Ortega García JA. Hoja verde de salud medioambiental en nefrología pediátrica. Pehsu, Murcia, 2013. Disponible en: <a href="www.pehsu.org/wp">www.pehsu.org/wp</a>