

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE EN UNA
POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU RELACIÓN
CON FACTORES ASOCIADOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

M^a Avellaneda Díaz Díaz

Bajo la dirección de los doctores

Montserrat González Estecha

Elpidio Calvo Manuel

Cristina Fernández Pérez

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE EN UNA
POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU RELACIÓN CON
FACTORES ASOCIADOS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

M^a Avellaneda Díaz Díaz

Directores

Montserrat González Estecha

Elpidio Calvo Manuel

Cristina Fernández Pérez

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE EN UNA
POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU RELACIÓN CON
FACTORES ASOCIADOS**

M^a Avellaneda Díaz Díaz

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



FACULTAD DE MEDICINA Departamento de Medicina

MONTserrat GONZÁLEZ ESTECHA, F.E.A RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE ELEMENTOS TRAZA DEL SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS, CRISTINA FERNÁNDEZ PÉREZ, F.E.A RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA DEL SERVICIO DE MEDICINA PREVENTIVA DEL HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS Y ELPIDIO CALVO MANUEL, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Certifican:

Que la memoria que lleva por título **“CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE EN UNA POBLACIÓN LABORAL HOSPITALARIA Y SU RELACIÓN CON FACTORES ASOCIADOS”**, presentada por M^a Avellaneda Díaz Díaz, ha sido realizada en la Unidad de Elementos Traza del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Clínico San Carlos bajo nuestra dirección y asesoramiento, reuniendo todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Medicina.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, se autoriza su presentación para que sea juzgado por el Tribunal correspondiente. Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente en Madrid a 5 de Julio de 2013.

Dra. Montserrat González Estecha
Directora de Tesis

Dra. Cristina Fernández Pérez
Directora de Tesis

Dr. Elpidio Calvo Manuel
Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar en primer lugar, mi más sincero agradecimiento a mi directora de tesis, la Dra. Montserrat González Estecha, sin cuyo apoyo, confianza y continuos ánimos hubiera sido imposible la realización de esta tesis.

También quiero expresar mi agradecimiento a mis codirectores de tesis, los doctores Cristina Fernández Pérez y Elpidio Calvo Manuel, por su apoyo y asesoramiento en la elaboración de la misma.

Al Dr. Manuel Arroyo Fernández, Jefe del Servicio de Análisis Clínicos, por haber facilitado la realización de este trabajo.

Quisiera agradecer también a Manuel Fuentes Ferrer su participación en el diseño, análisis estadístico y su paciencia.

Un especial agradecimiento a la Dra. Elena Trasobares Iglesias, por haber iniciado este estudio y haberme servido de ejemplo.

A Pilar Oliván Osambela, por su ayuda y participación en este trabajo.

A todos mis compañeros del Servicio de Análisis Clínicos, residentes, facultativos y técnicos, por su gran apoyo y ánimo.

Por último, un especial agradecimiento a mis padres, hermanos y a mis amigos por su apoyo incondicional.

A Víctor, que tanto me soporta.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AESAN	Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanino aminotransferasa
AOAC	Association of Analytical Communities
AST	Aspartato aminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
BMD	Bone mineral density
BOE	Boletín Oficial del Estado
BOC	Baseline Offset Correction
Pb	Plomo
Cd	Cadmio
CFCA	Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos
CHCM	Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media
CHMS	Canadian Health Measures Survey
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
Cu	Cobre
CV	Coeficiente de Variación
DE	Desviación Estándar
DGSANCO	Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores
DHHS	Department of Health and Human Services
DMT1	Divalent Metal Transporter 1
E2	Estradiol
EAP	Enfermedad Arterial Periférica
EDL	Electrodeless Discharge Lamps
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EFG	Estimación Filtrado Glomerular
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	Exposición a Mercurio en Adultos

EPA	Environmental Protection Agency
ETAAS	Espectrometría de Absorción Atómica Electrotérmica
EURO TERVITH	European Trace Element Reference Values In Human Tissues
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
Fe	Hierro
FSH	Follicle-stimulating hormone
FDA	Food and Drug Administration
GerES	German Environmental Survey
GGT	Gammaglutamiltranspeptidasa
Hb	Hemoglobina
HTA	Hipertensión arterial
HBM	Human Biological Monitoring
HCM	Hemoglobina Corpuscular Media
HCSC	Hospital Clínico San Carlos
HDL-c	High Density Lipoprotein cholesterol
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confianza
ICH	International Conference on Harmonisation
IDH	Índice de Dispersión de Hematíes
IMC	Índice de Masa Corporal
ISO	International Organization for Standardization
IST	Ingesta Semanal Tolerable
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives
KHANES	Korean National Health and Nutrition Examination Surveys
LC	Límite de Cuantificación
LD	Límite de Detección
LDL-c	Low Density Lipoprotein cholesterol
LH	Luteinizing hormone
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Mg	Magnesio
MT	Metalotioneína
MTP1	Metal Transporter Protein1

NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
Ni	Níquel
OR	Odds Ratio
PAD	Peripheral Arterial Disease
Pb	Plomo
PC	Peso Corporal
Pd	Paladio
PESA	Plomo En Sangre en Adultos
PDW	Platelet Distribution Width
PSA	Prostate-specific antigen
PTH	Hormona paratiroidea
PVC	Policloruro de vinilo
RBP	Retinol Binding Protein
RIC	Rango Intercuartílico
Se	Selenio
SFSTP	Société Française des Sciences et Techniques Pharmaceutiques
STPF	Stabilized Temperature Platform Furnace
TEQAS	Trace Elements External Quality Assesment Scheme
VCM	Volumen Corpuscular Medio
VPM	Volumen Plaquetar Medio
VR	Valor de Referencia
VL	Valor del Laboratorio
WHO	World Health Organization
Zn	Zinc

ÍNDICES

CONTENIDO

I. SUMMARY

II. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL

2. CADMIO

2.1. FUENTES DE EXPOSICIÓN

2.1.1. Exposición laboral

2.1.2. Exposición de la población general

2.2. TOXICOCINÉTICA

2.2.1. Absorción

2.2.2. Distribución

2.2.3. Metabolismo

2.2.4. Excreción y eliminación

2.3. EFECTOS SOBRE LA SALUD

2.3.1. Efectos respiratorios

2.3.2. Efectos cardiovasculares

2.3.3. Efectos músculo-esqueléticos

2.3.4. Efectos renales

2.3.5. Carcinogénesis y teratogénesis

2.4. MECANISMOS DE TOXICIDAD

2.5. INTERACCIÓN DEL CADMIO CON ELEMENTOS TRAZA

2.5.1. Zinc

2.5.2. Cobre

2.5.3. Selenio

2.5.4. Hierro

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

2. UNIVERSO

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

4. TAMAÑO MUESTRAL

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

7. PERIODO DE ESTUDIO

8. VARIABLES

9. RECOGIDA DE DATOS

9.1. CUESTIONARIO PESA[®] y EMA[®]

9.1.1. Codificación y tabulación

A. Cuestionario PESA[®]

B. Cuestionario EMA[®]

9.2. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

9.3. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

9.4. DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA

9.5. ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

9.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

10. TÉCNICA ANALÍTICA Y ASPECTOS METODOLÓGICOS

10.1. DETERMINACIÓN DE CADMIO

10.1.1. Instrumentación

10.1.2. Reactivos

10.1.3. Tratamiento de la muestra

10.1.4. Control de calidad analítica

10.1.5. Validación del método

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

11.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

11.2. ANÁLISIS UNIVARIADO

11.3. ANÁLISIS MULTIVARIADO

11.3.1. Factores relacionados con las concentraciones de cadmio

11.3.2. Relación del cadmio con el filtrado glomerular

V. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HÁBITOS DE VIDA Y AFICIONES

2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

2.1. HEMOGRAMA Y FÓRMULA LEUCOCITARIA

2.2. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

2.3. ELEMENTOS TRAZA

3. ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

4. CUESTIONARIO EMA[®]

5. CUESTIONARIO PESA[®]

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA, TIPO DE AGUA Y UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO

5.2. TABACO

6. CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE. MODELO UNIVARIADO

6.1. CADMIO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HÁBITOS DE CONSUMO Y AFICIONES

6.2. ASOCIACIÓN CON FERRITINA, HIERRO Y HEMOGLOBINA

6.3. ASOCIACIÓN CON ELEMENTOS TRAZA

6.4. ASOCIACIÓN CON LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

6.5. ASOCIACIÓN CON EL CONSUMO DE PESCADO

6.6. ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA, EL TIPO DE AGUA Y UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO

6.7. ASOCIACIÓN CON EL CONSUMO DE TABACO

7. CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE. ANÁLISIS MULTIVARIADO

7.1. FACTORES DE CONFUSIÓN

7.2. EFECTO DEL CADMIO SOBRE EL FILTRADO GLOMERULAR

VI. DISCUSIÓN

- 1. CADMIO**
- 2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**
- 3. CONSIDERACIONES FINALES**

VII. CONCLUSIONES

VIII. ANEXOS

IX. BIBLIOGRAFÍA

TABLAS

- Tabla 1:** Programa de temperaturas del horno recomendadas por Perkin Elmer para la medición de cadmio.
- Tabla 2:** Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de cadmio.
- Tabla 3:** Estimación de la inexactitud en tres niveles de controles.
- Tabla 4:** Estimación de la repetibilidad en dos niveles de controles.
- Tabla 5:** Estimación de la precisión intermedia en dos niveles de controles.
- Tabla 6:** Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 7:** Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 8:** Aficiones relacionadas con la exposición al cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 9:** Hemograma y fórmula leucocitaria de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 10:** Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 11:** Concentración de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Tabla 12:** Percentiles de los elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 13:** Concentración de elementos traza según sexo en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 14:** Percentiles de los elementos traza en mujeres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 15:** Percentiles de los elementos traza en hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 16:** Estimación del filtrado glomerular de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 17:** Consumo de pescados y de productos del mar de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 18:** Características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 19:** Tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 20:** Hábito tabáquico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 21:** Hábitos de consumo del grupo de fumadores de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 22:** Hábitos de consumo de tabaco del grupo de ex fumadores de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Tabla 23:** Exposición al humo de tabaco del grupo de fumadores pasivos de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 24:** Percentiles de la concentración de cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 25:** Concentración de cadmio en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 26:** Concentración de cadmio en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 27:** Concentración de cadmio en función de las aficiones de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 28:** Concentraciones de hierro, hemoglobina y ferritina en mujeres y hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 29:** Correlación entre elementos traza y cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 30:** Correlación entre consumo de pescados y cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 31:** Concentración de cadmio en sangre en función de las características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 32:** Concentración de cadmio en sangre en función del tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Tabla 33:** Concentraciones de cadmio en sangre según el tipo de fumador. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 34:** Análisis multivariado de regresión lineal múltiple. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 35:** Análisis multivariado de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto del fumador pasivo sobre las concentraciones de cadmio de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 36:** Modelo 2: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del cadmio sobre el $EFG \leq 75 \text{ mL/min/m}^2$. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 37:** Modelo 3: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del cadmio sobre el $EFG \leq 75 \text{ mL/min/m}^2$. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 38:** Resumen del los tres modelos de regresión logística. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Tabla 39:** Concentración de cadmio en sangre y orina en población adulta. Estudios nacionales e internacionales.

FIGURAS

- Figura 1:** Histograma de la distribución de la concentración de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 2:** Distribución de la concentración de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 3:** Correlación de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) y edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 4:** Diferencias en la distribución de las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) entre hombres y mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 5:** Correlación entre la concentración de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) y la concentración de ferritina sérica en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 6:** Correlación entre la estimación del filtrado glomerular y la concentración de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 7:** Correlación entre el EFG y las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 8:** Correlación entre el EFG y las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) en los hombres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

- Figura 9:** Estimación del EFG según cuartiles de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$). Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 10:** Distribución de las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) en los participantes del estudio con $\text{EFG} \leq 75 \text{ mL/min/m}^2$ y $> 75 \text{ mL/min/m}^2$. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 11:** Porcentaje de participantes en el estudio con $\text{EFG} \leq 75 \text{ mL/min/m}^2$ en función de los percentiles de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$). Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 12:** Distribución de las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) según el tipo de fumador de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 13:** Correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) del grupo de fumadores de la población estudiada y el número de cigarrillos consumidos por día. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 14:** Correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) del grupo de ex fumadores de la población estudiada y el número de cigarrillos que habían consumido. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 15:** Correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) del grupo de ex fumadores de la población estudiada y el tiempo en años transcurrido desde el abandono del hábito tabáquico. Hospital Clínico San Carlos, 2008.
- Figura 16:** Distribución de las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) en fumadores pasivos y no fumadores pasivos, dentro del grupo de nunca fumadores de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

I. SUMMARY

BACKGROUND

Cadmium is a trace element which is present in the environment and which has no known biological role in the human organism. Cadmium occurs naturally in the environment as a sulfide deposit. Increased industrial use, starting at the beginning of the twentieth century, gave rise to increases in cadmium production. It is dispersed widely, and contamination of soil, water and air frequently has occurred through mining, refining and smelting operations. Other significant sources of environmental cadmium include the combustion of fossil fuel, municipal waste incineration and agricultural practices such as the use of phosphate fertilizers. The use of cadmium in batteries, alloys, paints and plastics also contributes to environmental levels and thus to human exposure.

Cadmium is a highly cumulative toxic agent, and it is estimated to have a biological half-life in humans of 10-30 years. The toxicity of cadmium and its compounds is also well known. Studies performed on occupationally exposed workers and in highly contaminated areas have shown an association between cadmium exposure and an increase in cardiovascular and overall mortality along with an increase in lung, prostate and kidney cancer mortality. However, environmental exposure is also very important. Studies have also been published which show adverse effects with lower cadmium levels among the general population.

The main sources of exposure to cadmium in general population are tobacco consumption, tobacco smoke and food.

Exposure to cadmium is a public health problem due to the broad exposure to this toxic substance among the general population and that there is probably no safe threshold.

OBJECTIVES

The aim of this study was to determine the blood cadmium concentration in an employee population drawn from the Clínico San Carlos Hospital in Madrid and to identify associated factors, such as gender differences, smoking behavior, sociodemographic variables, daily habits, fish and seafood consumption and other essential trace elements. We also evaluated the association between blood cadmium concentration and the estimated glomerular filtration rate (eGFR).

MATERIAL AND METHODS

We recruited 375 employees (60 men and 315 women) with a mean age of 47.3 (SD: 10.9) who were administered the PESA[®] exposure questionnaire. This questionnaire is made up of 75 questions which explore different factors of exposure to cadmium: sociodemographic variables, personal history, daily habits, occupational exposure, current employment situation, residence, traffic exposure variables, use of cooking utensils and exposure variables during leisure time.

All blood samples were collected after a 12 hours overnight fast. Whole blood was collected in ethylenediaminetetraaceticacid (EDTA) tubes (Vacutainer[®] Beckton Dickinson) and contamination in the collection and handling of samples was avoided.

Blood cadmium ($\mu\text{g/L}$) concentration was determined by electrothermal atomic absorption spectrometry with Zeeman background correction in a Perkin Elmer AAnalyst 800 spectrometer.

Prior written consent was obtained and International data Protection Laws were respected as was Spanish Legislation in force. Authorization was obtained from the hospital ethical committee and research committee as well as from the hospital management.

RESULTS

The median blood cadmium concentration was 0.29 µg/L (IQR: 0.18-0.50) with women having higher levels (0.30 µg/L; IQR: 0.20-0.40) than men (0.21 µg/L; IQR: 0.12-0.41); ($p= 0.036$).

We studied the interaction between cadmium and the iron status and we found a weak negative association between blood cadmium concentrations and ferritin ($r=-0.144$, $p= 0.005$).

Smokers had a median blood cadmium of 0.83 µg/L (IQR: 0.42-1.2), which was higher than the former smokers one, 0.31 µg/L (IQR: 0.18-0.44), which was also higher than that of those who had never smoked, 0.21 µg/L (IQR: 0.12-0.29). These differences were statistically significant ($p\leq 0.001$).

Within the group of smokers, we observed an association between blood cadmium concentration and the number of cigarettes inhaled ($r= 0.578$, $p\leq 0.001$).

The group of former smokers showed an association with the number of cigarettes they had consumed ($r=0.265$, $p\leq 0.001$) and a negative correlation between the elapsed time between quitting smoking and the concentration of blood cadmium ($r= -0.200$, $p= 0.017$).

In never smokers, there was a difference between the concentration of cadmium in those who were passive smokers (0.24 µg/L, IQR: 0.11-0.33) and those who were not (0.20 µg/L, IQR: 0.11-0.26).

A multiple linear analysis regression model was adjusted in order to identify the variables which may influence blood cadmium concentration. We included the factors which we found statistically significant in the univariate analysis or those considered to be clinically relevant.

Women had a mean blood cadmium level 1.22 times higher than men, even though it was not statistically significant.

Smokers had 3.5 fold higher blood cadmium levels ($p< 0.001$) than non smokers. Former smokers showed a 40% more of blood cadmium than those who had never smoked ($p<0.001$).

The mean eGFR was 78.95 mL/min/m² (SD: 11.86). Considering an eGFR cutoff point of 75 mL/min/m², the participants below the cutoff had a median of cadmium of 0.33 µg/L (IQR: 0.20- 0.52) and the ones over the cutoff had 0.27 µg/L (IQR: 0.16- 0.45); these differences were statistically significant (p=0.028).

We adjusted a logistic regression model in order to estimate the effect of age, tobacco, sex, ferritin, LDL-C, hypertension and uric acid. Patients with blood cadmium >0.29 µg/L were 1.7 times more likely to have a lower eGFR than those with blood cadmium <0.30 µg/L (OR= 1.7 (95% CI 95% 1.02-2.82; p= 0.038).

However, when we introduced blood lead and mercury levels in this mathematic model we did not observe this statistical signification (OR=1,55; 95% CI 95% 0.93-2.61; p=0.09) due to the important interaction between mercury and the eGFR (OR=1.64; CI 1.03-2.61; p=0.03).

CONCLUSIONS

The overall median blood cadmium concentration was 0.29 µg/L, which was higher in women than men.

A positive correlation with the smoking behavior was observed and we found a direct relation with the number of cigarettes consumed.

In the group of former smokers a negative correlation between the elapsed time between quitting smoking and the concentration of blood cadmium was found.

In the group of never smokers there was a difference between the concentration of cadmium in those who were passive smokers and those who were not.

We did not find correlation between blood cadmium concentration and sociodemographic variables, daily habits, characteristics of the current residence and variables during leisure time. We did not find correlation between blood cadmium concentrations and fish, seafood and cephalopod consumption.

We found a positive association between blood cadmium concentration and serum ferritin, but we did not with the trace elements studied.

We did not find association between blood cadmium concentrations and the estimated glomerular filtration rate.

The data obtained in the present study would be useful in order to establish reference values in the Spanish general population, to identify risk groups such as women, smokers or second hand smokers, to detect trends and to establish priorities in investigation that would help to improve the present health status and to prevent future health problems.

II. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES Y CONOCIMIENTO ACTUAL

El desarrollo industrial, especialmente desde principios del siglo XX, ha contribuido indudablemente a mejorar la calidad de vida del ser humano. Sin embargo, conlleva alteraciones en el medioambiente y genera residuos contaminantes que ocasionan efectos adversos sobre la salud y sobre el medioambiente.

El cadmio es un metal que se encuentra de forma natural en el medio ambiente, pero el aumento de la actividad industrial, ha dado lugar a un aumento en la producción y emisión del mismo. El cadmio se dispersa ampliamente y la contaminación de suelos, agua y aire han ocurrido normalmente como consecuencia de la minería y refinación y fundición de metales (1).

El cadmio tiene efectos adversos importantes y documentados sobre la salud humana y el medio ambiente. Desde los años 50 del siglo XX, cuando se reconoció la exposición laboral al cadmio (2), existen numerosos estudios realizados en población laboralmente expuesta que detallan los efectos tóxicos de la exposición crónica y aguda al cadmio y sus compuestos (3-6).

Sin embargo, la exposición ambiental también es muy importante. Recientemente se han publicado diversos estudios realizados en población general en los que se muestran efectos adversos incluso a bajas concentraciones de cadmio en sangre u orina. En Estados Unidos, estudios realizados en adultos con una mediana de cadmio en sangre de 0,41 µg/L, han encontrado asociación con mayor riesgo cardiovascular (7), y en Suecia concentraciones de cadmio en sangre de 0,38 µg/L se asociaron con daño tubular renal en mujeres de 53 a 64 años de edad (8).

Los datos publicados en los últimos años sugieren que la exposición al cadmio es un problema de salud pública debido a la amplia exposición a este metal en la población general y a que probablemente no exista un valor umbral seguro (9).

Numerosos países han mostrado interés en establecer los riesgos para la salud e intervalos de referencia para el cadmio, con el fin de verificar o reconsiderar los límites legales y reducir la liberación de éste al medio ambiente para proteger a la población general y poder establecer estrategias apropiadas de monitorización (10-15). En España, el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente ha financiado recientemente un estudio con el fin de determinar los valores de referencia de numerosos marcadores biológicos, entre ellos el cadmio, en la población general adulta española (16).

La principal fuente de exposición en la población general, además de la comida, es el consumo de tabaco y la exposición al humo del mismo.

En conjunto, el consumo de tabaco sigue siendo más elevado entre los hombres, pero en los grupos más jóvenes hay pocas diferencias en la prevalencia del tabaquismo ya que en los últimos años la prevalencia en mujeres jóvenes ha ido creciendo gradualmente (17).

La evolución de la prevalencia del tabaquismo a partir de los datos de las Encuestas Nacionales de Salud desde 1987 a 2011, permite ver una tendencia general hacia la reducción del tabaquismo, aunque puede observarse que esta reducción es mayor entre los hombres.

Existe todavía una amplia percepción del tabaco como un símbolo de independencia femenina y de igualdad entre los dos sexos. La industria tabaquera (para incitar el consumo entre las mujeres) se ha esforzado por reforzar esta imagen del tabaco, como seña de igualdad entre los sexos, identificando su consumo como signo de autonomía, atractivo y éxito social (17). En España, el patrocinio de los productos del tabaco, así como toda clase de publicidad, quedan prohibidos desde la entrada en vigor en el año 2006 de la Ley 28/2005 (18).

Por otra parte, las concentraciones de cadmio en sangre son mayores en mujeres que en hombres, posiblemente debido a la mayor absorción de este

metal como consecuencia de bajas concentraciones de hierro y ferritina (19,20).

A pesar de la necesidad de una interpretación cuidadosa, la biomonitorización ha superado con creces la evaluación de la exposición de manera indirecta utilizada con anterioridad a través de cuestionarios, medidas ambientales o modelos matemáticos y ha mostrado que algunas políticas de salud pública eran equivocadas.

Los elementos traza esenciales, como el hierro, el zinc o el selenio, pueden modificar la toxicidad de algunos compuestos tóxicos como el cadmio, especialmente en poblaciones más vulnerables, por lo que es importante mantener un estatus nutricional óptimo (21,22). El género, la edad y situaciones fisiológicas como el embarazo o la menopausia también pueden afectar a la exposición y toxicidad del cadmio, así como otros factores como la educación, la ocupación o el lugar de residencia (23,24).

La información obtenida del estudio, como el que se presenta en esta tesis doctoral, sería útil para el establecimiento de valores de referencia en la población general española, la identificación de grupos de riesgo como las mujeres, los fumadores o personas expuestas al humo del tabaco, la detección de tendencias y el establecimiento de prioridades en la investigación, que ayudarían a mejorar el estado de salud presente y a prevenir problemas de salud futuros.

2. CADMIO

El cadmio es un elemento que se encuentra de forma natural en la corteza terrestre normalmente formando parte de las menas de zinc, plomo y cobre. También es un constituyente natural del agua del océano con una concentración media entre <5 y 110 ng/L, con mayores concentraciones cerca de las zonas de costa y en los fosfatos y fosforitas marinas. La concentración de cadmio en las aguas de superficie y en las aguas subterráneas es normalmente <1 µg/L. La concentración de la superficie del suelo depende de varios factores tales como su movilidad, la geoquímica natural y la magnitud de contaminación de fuentes como fertilizantes y deposición atmosférica. Las emisiones naturales de cadmio pueden ocurrir como por ejemplo en las erupciones volcánicas, incendios forestales, generación de aerosoles de sal marinos (9), y otros fenómenos naturales (25-27).

Desde principios de los años 1950, cuando los peligros de la exposición laboral al cadmio se reconocieron, se ha generado una gran cantidad de información en relación a los efectos tóxicos de la exposición a cadmio en seres humanos y animales de laboratorio (2).

Sin embargo, dado que el cadmio es un metal y un contaminante altamente extendido y a que la mayoría de los estudios existentes sobre efectos del mismo se han realizado en participantes expuestos a concentraciones de cadmio relativamente elevadas como consecuencia de la exposición laboral, los efectos de la exposición a bajas concentraciones de cadmio en población general no han sido tan estudiados (28).

USOS

El cadmio, sus aleaciones y sus compuestos se utilizan en multitud de productos industriales y de consumo. El principal uso de cadmio es la fabricación de componentes activos en las baterías de Ni- Cd (83% del uso de cadmio) (9). Los compuestos de cadmio también se usan como pigmentos, estabilizadores de plásticos y en ciertas aleaciones.

Existen diversas sales de cadmio. La más importante es el *estearato de cadmio*, que se utiliza como estabilizador térmico y protector frente a la luz en la fabricación de plásticos como el cloruro de polivinilo (PVC).

El *sulfuro de cadmio* y el *sulfoseleniuro de cadmio* se utilizan como pigmentos en plásticos, cerámicas, cristales, esmaltes y tintes, y se combinan para crear colores desde amarillos y naranjas a rojos y marrones.

El *sulfuro de cadmio* también se utiliza en células solares y fotográficas.

El *cloruro de cadmio* se emplea como fungicida, componente de los baños galvanoplásticos, colorante en pirotecnia, aditivo en las soluciones de estañado y mordiente en la tinción e impresión de textiles. También se utiliza para la producción de determinadas películas fotográficas, fabricación de espejos especiales y para el recubrimiento de tubos electrónicos de vacío.

El *óxido de cadmio* se utiliza como agente para galvanoplastia, como materia prima para los estabilizadores térmicos de PVC y componente de las aleaciones de plata, pigmentos fosforescentes y semiconductores así como para el endurecimiento de cristales o el vitrificado de cerámica (29).

A pesar de que el consumo de cadmio por parte de las baterías ha crecido constantemente desde la década de 1980 y actualmente representa el 83% de la producción de cadmio, los otros usos del cadmio están decayendo desde mediados de los años 90, ya que el cadmio puede representar un peligro para la salud y el medio ambiente y muchos países han adoptado medidas legislativas para reducir su uso y la consiguiente dispersión ambiental del cadmio.

La Unión Europea, en la Directiva 96/62/CE del Consejo, de 27 de septiembre de 1996, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente, estableció con carácter general el régimen jurídico sobre la contaminación atmosférica en el ámbito de la Unión Europea, mediante la adopción de criterios para la armonización de las técnicas de evaluación, y definió los objetivos de calidad que habían de alcanzarse mediante una planificación adecuada (30). Esta planificación se ha materializado en la adopción de la Directiva 2004/107/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2004, relativa al

arsénico, el cadmio, el mercurio, el níquel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos en el aire ambiente (31).

En España, el RD 812/2007, de 22 de junio, inscribe esta directiva europea, con el objetivo de definir y establecer un valor objetivo de la concentración de cadmio en el aire ambiente, y garantizar el mantenimiento de la calidad del aire ambiente donde es buena y la mejora en otros casos, a fin de evitar, prevenir o reducir sus efectos perjudiciales en la salud humana y en el medio ambiente en su conjunto (32).

Así mismo, se han adoptado diversas medidas con el fin de regular el contenido de cadmio en vehículos (33) y aparatos eléctricos y electrónicos (34) con el fin de contribuir a la protección de la salud humana y a la valorización y eliminación correctas, desde el punto de vista medioambiental, de los residuos.

2.1. FUENTES DE EXPOSICIÓN

En la naturaleza, el cadmio existe sólo en un estado de oxidación (+2) y no experimenta reacciones de óxido- reducción. Es por tanto muy resistente a la corrosión y se emplea para su electrodeposición en otros metales confiriéndoles así resistencia y protegiéndolos de la corrosión.

Además, el cadmio es relativamente barato, pues se obtiene como producto secundario en la producción de otros metales más valiosos como el cobre o el zinc (35). Por ello, la principal fuente de exposición al cadmio es la laboral y comporta un grave e importante riesgo para la salud de los trabajadores.

No obstante, la toxicidad del cadmio no sólo se extiende a los ambientes laborales en que se utiliza este metal, sino que llega a ser un elemento importante de contaminación ambiental y de exposición en la población general.

2.1.1. Exposición laboral

Existen diversas ocupaciones que conllevan una exposición potencial a cadmio y compuestos de cadmio. Los niveles más altos de exposición laboral se esperan en aquellas operaciones que implican calentamiento de productos que contengan cadmio tales como fundición y refinación de metales, soldaduras, electrodeposición y galvanización, así como operaciones asociadas a la producción de polvos de cadmio (36).

La principal ruta de exposición laboral es la inhalación de polvo y vapores así como la ingestión accidental de polvo procedente de manos contaminadas (37).

La concentración de la carga de cadmio en el aire en el lugar de trabajo varía considerablemente según el tipo de industria y las condiciones específicas de trabajo. Los procesos que implican altas temperaturas pueden generar vapores de óxido de cadmio que se absorben muy eficientemente a través de los pulmones. La deposición y absorción de polvo de cadmio depende del tamaño de partícula. Estas situaciones se pueden controlar mediante el uso de equipos de protección personal y mediante buenas prácticas de higiene industrial y a través de procedimientos diseñados para reducir las emisiones de cadmio en el lugar de trabajo (36).

2.1.2. Exposición de la población general

La población general puede estar expuesta al cadmio a través de la ingesta de comida y de agua, de la inhalación de partículas procedentes del aire o del humo de tabaco. En no fumadores, la comida es la principal fuente de exposición a cadmio (38). El consumo de tabaco es la principal fuente de exposición en fumadores (39).

El cadmio se introduce en la cadena de comida a través de los suelos de agricultura, que pueden contener cadmio de manera natural o a partir de fuentes antropogénicas como el uso de fertilizantes y abonos (26,40).

Aire

Los principales compuestos de cadmio encontrados en el aire son óxido de cadmio, cloruro de cadmio y sulfuro de cadmio, y sufren una transformación mínima en la atmósfera (9), siendo su principal destino el transporte y la deposición. El cadmio puede viajar largas distancias en la atmósfera para luego depositarse sobre suelos y agua, lo que se puede traducir en niveles elevados de cadmio incluso en sitios lejanos a su emisión (27).

El cadmio se libera al aire tanto a partir de fuentes naturales como antropogénicas, sin embargo la actividad industrial es la principal fuente de liberación de cadmio a la atmósfera (25) y las emisiones de origen antropogénico exceden considerablemente (41) a las fuentes y fenómenos naturales.

Las concentraciones atmosféricas de cadmio son generalmente más altas en la proximidad de industrias emisoras de cadmio (42). No obstante, gracias a los avances en la tecnología de control de la contaminación las emisiones de cadmio han disminuido notablemente desde 1960.

Las emisiones de cadmio antropogénicas han disminuido por encima del 90% en los últimos 50 años. De hecho no se espera que aumenten las emisiones de cadmio a la atmósfera a pesar de que sí se espera un aumento de las industrias emisoras de cadmio.

Excepto para aquellos individuos que vivan cerca de industrias donde se realice aleación, fundición, refinación de metales o cualquier otro proceso industrial que emita cadmio a la atmósfera, así como aquellos que vivan cerca de plantas incineradoras de residuos urbanos, la inhalación de cadmio del aire ambiental no es una gran fuente de exposición.

Agua

En el agua, el cadmio se presenta principalmente como ión cadmio (Cd^{2+}) y como complejos de $\text{Cd}(\text{OH})_2$ y CdCO_3 . Algunos compuestos de cadmio, tales como el sulfuro de cadmio, el carbonato de cadmio y el óxido de cadmio, son prácticamente insolubles en agua. Sin embargo, estos compuestos insolubles se pueden transformar en solubles por interacción con ácidos, luz u oxígeno.

Los complejos de cadmio y cloro aumentan con la salinidad. En el agua de mar casi todo el cadmio que existe lo hace como especies de cloro (CdCl^+ , CdCl_2 , CdCl_3^-) con una pequeña proporción de Cd^{2+} .

El cadmio se libera al agua mediante procesos meteorológicos naturales, descargas procedentes de instalaciones industriales o de plantas de tratamiento de aguas residuales, la deposición desde la atmósfera, filtraciones procedentes de vertederos, suelo o fertilizantes fosfatados (25,26).

La concentración media de cadmio en los océanos oscila entre <5 y 110 ng/L, siendo los niveles mayores en las zonas cercanas a la costa y en los fosfatos y fosforitas marinos (26).

La minería se considera la principal fuente antropogénica de cadmio liberado al ambiente acuático. La contaminación por cadmio puede ser el resultado de filtraciones a los acuíferos procedentes del agua de drenaje de minas, de aguas residuales o de estanques de residuos (41,43). No obstante, una gran proporción del cadmio liberado al entorno acuático procede de múltiples fuentes más que de sitios puntuales de contaminación.

Las aguas cercanas a industrias emisoras de cadmio, estén o hayan estado en funcionamiento en el pasado, muestran una elevación marcada de cadmio en los sedimentos y organismos acuáticos (44,45).

Excepto en la proximidad de industrias emisoras de cadmio o incineradoras, la contaminación del agua potable es una preocupación menor (9). El cadmio se retira de las aguas residuales mediante precipitación a compuestos carbonados o hidróxidos y posteriormente se separa. La Agencia de Protección Ambiental

estadounidense (EPA) requiere a los proveedores de agua que limiten la concentración de cadmio en agua <5 ng/L.

Suelo

Las principales fuentes de cadmio en el suelo incluyen las emisiones atmosféricas y las deposiciones directas, siendo las más importantes las debidas al uso de fertilizantes fosfatados y los lodos procedentes de aguas residuales (9).

Los fertilizantes fosfatados son una fuente importante de vertido de cadmio en suelos de agricultura (25). Los fosfatos presentan de manera natural una concentración de cadmio que oscila entre 3 y 100 µg/g (25,46) incluso algunos puede que más. Se estima que en 2012 en Estados Unidos se consumió más de un millón de toneladas de fertilizantes fosfatados (47). Cualquier suelo tratado con este tipo de fertilizantes tendrá en consecuencia una cantidad de cadmio añadido que puede variar.

La contaminación del suelo por cadmio es importante ya que el cadmio se incorpora en las plantas y por lo tanto pasa a formar parte de la cadena alimentaria. Un suelo con un pH bajo, lo cual es cada vez más común en varias áreas del mundo debido a la lluvia ácida, aumenta la incorporación de cadmio en las plantas (48,49).

Los datos indican que el cadmio se bioacumula en todos los niveles de la cadena alimentaria. El contenido de cadmio de un cultivo depende de la incorporación por parte del sistema de raíces, de la absorción foliar directa, de la translocación en la planta y de la deposición superficial de partículas de la atmósfera. En general el cadmio se acumula en las hojas de las plantas, por lo que los vegetales de hoja verde cultivados presentan mayores concentraciones que los tubérculos y que los cereales respectivamente.

Los factores que influyen en la incorporación de cadmio desde el suelo al cultivo son principalmente, el pH y el tipo de suelo. Para suelos con el mismo contenido de cadmio se ha visto que éste es más soluble y está más disponible

para su incorporación en la planta en suelos arenosos que en suelos arcillosos (50).

La biomagnificación a través de la cadena alimentaria no parece ser muy significativa por dos motivos principales. En primer lugar, el cadmio se acumula principalmente en las vísceras como hígado y riñón de los animales y no en el tejido muscular, y en segundo lugar, la absorción intestinal de cadmio es relativamente baja. No obstante, el hecho de que los cultivos incorporen cadmio puede dar lugar a elevados niveles de cadmio en ganado vacuno y aves (especialmente en hígado y riñón), por lo que aunque no exista biomagnificación, esta acumulación de cadmio en la cadena alimentaria tiene implicaciones importantes en la exposición humana a cadmio.

2.2. TOXICOCINÉTICA

El cadmio metálico y las sales de cadmio no se absorben bien, Aproximadamente un 25%, 1- 10% o <1% de la dosis se absorbe tras la exposición respiratoria, oral o dérmica respectivamente.

Existen diversos factores que pueden influir en la absorción por inhalación y oral, como por ejemplo, el tamaño de partícula o el estado fisiológico del individuo.

Tras la absorción, independientemente de la vía de entrada, el cadmio se distribuye ampliamente por el organismo, concentrándose principalmente en el hígado y riñón.

No se conoce ninguna conversión metabólica tal como la oxidación, reducción o alquilación que afecte al cadmio. Una vez absorbido, el cadmio se excreta muy lentamente, siendo las excreciones urinaria y fecal muy similares.

2.2.1. Absorción

El cadmio se puede absorber por vía inhalatoria, oral o dérmica, según la vía de exposición, independientemente de su forma química. Sin embargo, la absorción dérmica es relativamente insignificante y son la absorción tras la exposición respiratoria y oral las de mayor interés.

El cadmio y sus sales presentan baja volatilidad y existen en el aire como materia finamente particulada. Cuando son inhaladas, una parte de estas partículas se deposita en el tracto respiratorio y los pulmones, mientras que el resto son exhaladas. Las partículas grandes (mayores de 10 μm de diámetro) se depositan por impacto en la parte superior del tracto respiratorio, y se eliminan en gran parte por procesos mucociliares de manera que una pequeña fracción se absorbe finalmente por vía oral. Las partículas de menor tamaño (0,1 μm) tienden a penetrar en los alvéolos, y dependiendo de la solubilidad de las partículas, se absorben y distribuyen por el organismo. La solubilidad en los fluidos pulmonares de las sales de cadmio juega un papel importante en la absorción tras la exposición respiratoria.

Así pues, el tamaño de partícula determina la absorción pulmonar. En el caso del humo de tabaco, la gran absorción de cadmio que se produce se debe al pequeño tamaño de las partículas y la consecuencia es una elevada deposición de cadmio a nivel alveolar.

En cuanto a la absorción tras la exposición oral, la mayor parte del cadmio pasa por el tracto digestivo sin ser absorbido (51).

La absorción oral de cadmio se estima en aproximadamente entre 1-10%.

Los mecanismos implicados en la absorción a nivel intestinal de cadmio no han sido completamente aclarados, hay evidencia de que uno o más transportadores de metales están implicados. Numerosos estudios muestran que el transportador de metales divalentes (DMT1) juega un papel importante en la absorción gastrointestinal de cadmio (52,53).

La carga corporal de hierro influye en la absorción de cadmio, los sujetos con bajas reservas de hierro presentan una absorción de cadmio de entre 6 y 8%, mientras que en aquellos con reservas de hierro adecuadas la absorción oscila entre 2.3 y 2.4% (54).

Así pues, la absorción tras la exposición oral a cadmio parece depender de la fisiología del individuo (edad, reservas de hierro, calcio y zinc, embarazos...) así como de la presencia de otros iones y diversos componentes de la dieta (9).

Por último, existen numerosos estudios sobre la absorción dérmica de cadmio realizados en modelos animales, sin embargo, tan sólo existe uno en el que se utiliza *in vitro* piel humana para determinar la absorción percutánea de cadmio (55,56).

Los resultados de todos estos estudios sugieren que la absorción dérmica es lenta, y sería preocupante tan sólo en aquellas situaciones en las que la exposición por esta vía fuera con soluciones con alta concentración de cadmio y prolongada en el tiempo.

2.2.2. Distribución

Una vez absorbido, el cadmio se une a las células de la serie roja de la sangre y a la albúmina. Se distribuye ampliamente por el organismo, concentrándose principalmente en hígado y riñón.

Estudios realizados en seres humanos y en animales muestran que en ambos el patrón de distribución es similar, y aparentemente independiente de la vía de exposición, aunque sí está relacionado con la duración de la exposición. No existen estudios en seres humanos en relación a la distribución tras la exposición dérmica a cadmio.

Las metalotioneínas (MT) son un grupo de proteínas que unen metales, ricas en residuos de cisteína, cuya síntesis ocurre principalmente en hígado y riñón. Su producción depende de la disponibilidad de elementos de la dieta, como

zinc y selenio y de aminoácidos como histidina y cisteína (57) y juegan un papel crítico en la toxicocinética y toxicidad del cadmio.

Así pues, el cadmio tras ser absorbido, se transporta al hígado, donde se une a la metalotioneína presente en el mismo, e induce la síntesis de más MT, que secuestra a su vez cadmio de otros sitios de unión, protegiendo las células hepáticas de su toxicidad. El cadmio unido a MT se transporta por la sangre hasta el riñón, donde se filtra a través del glomérulo y se reabsorbe por pinocitosis en el túbulo proximal (2,58), tras lo que el complejo cadmio-MT se cataboliza en los lisosomas, liberándose iones de cadmio que inducen nuevamente la síntesis de MT en la célula renal. El cadmio tiene una vida media muy larga, lo que se puede explicar por su capacidad de inducir la síntesis de MT (2,58).

2.2.3. Metabolismo

El cadmio no sufre ninguna conversión metabólica directa tales como oxidación, reducción o alquilación. Así pues, el cadmio no se biotransforma en el sentido clásico del término. Es más, una vez absorbido es eliminado muy lentamente. Sin embargo, sí existen mecanismos biológicos de defensa para reducir su potencial tóxico. Un aspecto clave del metabolismo del cadmio es su unión a MT, ya que ésta presenta una gran afinidad por el cadmio, transformándolo en inerte toxicológicamente, al menos mientras el complejo permanece de forma intracelular (1).

Por tanto, la toxicidad del cadmio se neutraliza por almacenamiento a largo plazo más que por biotransformación o aumento de la eliminación.

2.2.4. Excreción y eliminación

Una vez absorbido el cadmio se excreta escasa y muy lentamente, hecho que explica la gran vida biológica media de este elemento.

La mayor parte del cadmio ingerido o inhalado y transportado vía mucociliar al aparato digestivo, aproximadamente un 95% (1), no se absorbe debido a la escasa absorción a nivel gastrointestinal y se excreta en las heces.

Tras la absorción la principal vía de eliminación de cadmio es a través de la orina, por lo que se considera que el cadmio urinario refleja la carga corporal de cadmio.

2.3. EFECTOS SOBRE LA SALUD

El cadmio es un elemento ultratraza, presente en el medio ambiente, del que sólo se conocen efectos tóxicos en el ser humano. Todos los seres humanos estamos expuestos a bajos niveles de cadmio y la aparición de efectos adversos y su severidad dependerán de la ruta de exposición, duración de la misma, forma química, dosis etc.

2.3.1. Efectos respiratorios

En los seres humanos la inhalación tras la exposición a altas concentraciones de cadmio de vapores y polvo de cadmio es muy irritante para el tracto respiratorio si bien los síntomas tardan en aparecer. Durante e inmediatamente después de la exposición aguda (hasta 2 horas) se pueden observar síntomas como tos e irritación de garganta y mucosas. Desde las 4 horas hasta las 10 horas tras la exposición, aparecen síntomas similares a la gripe, incluyendo tos, opresión y dolor de pecho, disnea, dolor, malestar generalizado, sudoración, escalofríos y dolor de espalda y de extremidades. Desde las 8 horas hasta 7 días tras la exposición, aparecen estados más avanzados de daño pulmonar, como disnea severa y sibilancias, dolor de pecho y constricción precordial, tos persistente, debilidad y malestar general, anorexia, náuseas, diarrea, dolor

abdominal, hemoptisis y postración. La exposición aguda a elevados niveles de cadmio puede ser fatal, y aquellos sujetos que sobreviven presentan trastornos de la función pulmonar durante años, incluso tras una sola exposición aguda.

2.3.2. Efectos cardiovasculares

Estudios sobre los efectos cardiovasculares en seres humanos tras la exposición oral a cadmio han investigado principalmente la relación entre la presión arterial y biomarcadores de exposición a cadmio tales como concentraciones en sangre, orina y otros tejidos. El hábito tabáquico es un importante factor de confusión debido a los altos niveles de cadmio en sangre, orina y tejidos de los fumadores y a los conocidos efectos cardiovasculares del tabaco.

Existen numerosos estudios transversales realizados con los datos obtenidos del National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) estadounidense que investigan la asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre y orina y sus posibles efectos cardiovasculares. Se ha encontrado asociación con enfermedad arterial periférica (59-61), infarto y fallo cardíaco (62) y con los niveles de presión sanguínea (63), siendo estos datos notables dado los bajos niveles de exposición de cadmio en Estados Unidos.

2.3.3. Efectos músculo-esqueléticos

La intoxicación por cadmio puede afectar gravemente la homeostasis y el metabolismo del calcio. Osteomalacia y osteoporosis, acompañadas de dolor óseo, forman parte de la enfermedad de Itai-Itai, descubierta a finales de 1940 y que afectaba a mujeres postmenopáusicas y multíparas que presentaban importantes deformidades óseas, osteoporosis y nefropatía crónica (24). En el caso de esta enfermedad, la malnutrición y la deficiencia de vitamina D fueron factores contribuyentes a la aparición de la misma.

Los efectos del cadmio sobre el hueso normalmente aparecen tras el daño renal y parecen ser secundarios a los cambios en el metabolismo del calcio, fósforo y vitamina D (9).

Los efectos sobre el hueso se han estudiado principalmente tras la exposición a elevados niveles de cadmio, ya sea en trabajadores o en población residente en áreas contaminadas. No obstante, también se han encontrado en población general expuesta a bajos niveles de cadmio (8).

2.3.4. Efectos renales

Los efectos renales de la exposición crónica a cadmio se caracterizan por necrosis del túbulo proximal y disfunción renal y pueden darse tras la exposición oral o inhalatoria (64,65)

Las manifestaciones de la nefropatía inducida por cadmio incluyen proteinuria, aminoaciduria y glucosuria, frecuentemente acompañadas por un aumento del cadmio en orina (64,65). Las lesiones más importantes se producen en la corteza renal.

Esta proteinuria se caracteriza por proteínas de bajo peso molecular que en condiciones normales serían reabsorbidas en el túbulo proximal, siendo la β_2 -microglobulina la más afectada. Sin embargo, existen numerosas proteínas de bajo peso molecular que también se ven involucradas en la proteinuria inducida por cadmio, como la lisozima y la proteína de unión a retinol (RBP). (64,65).

Los efectos renales del cadmio no sólo se presentan en trabajadores expuestos a cadmio, sino que también se ha observado proteinuria de bajo peso molecular en población general expuesta tan sólo al cadmio medioambiental.

2.3.5. Carcinogénesis y teratogénesis

La exposición a cadmio en el lugar de trabajo ha sido relacionada con carcinogénesis en diversos tejidos, incluyendo pulmones, próstata, riñones y estómago en numerosos estudios epidemiológicos (9). Un número escaso de

estudios indican asociación entre los niveles de cadmio de la comida o el agua de bebida y el cáncer de próstata.

Así mismo, existen numerosos estudios epidemiológicos que no encuentran asociación entre el cadmio y el cáncer en humanos. No obstante, la evidencia en estudios con animales indica que el cadmio puede ser un potente carcinógeno y en los últimos años, se ha mostrado que el cadmio presenta actividad estrogénica y androgénica (66). Se ha propuesto que el cadmio es un disruptor endocrino capaz de inducir respuestas estrogénicas pudiendo contribuir a la alta incidencia de cánceres hormonodependientes (67).

Es considerado como un agente cancerígeno por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y el Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS). A su vez la Agencia de Protección Ambiental estadounidense (EPA) establece que si se inhala el cadmio es probablemente un carcinógeno (9) y está descrito como sustancia carcinogénica de categoría B1 en la Ficha Internacional de Seguridad Química.

No se han observado efectos teratogénicos del cadmio en seres humanos. Sin embargo, en modelos animales sí se ha mostrado que es un potente teratógeno (1).

2.4. MECANISMOS DE TOXICIDAD

El cadmio es tóxico para un gran número de órganos, siendo los órganos diana de su toxicidad los riñones así como el hueso y los pulmones (1).

Los cambios que se producen en el riñón debidos a la toxicidad del cadmio son bien conocidos. La exposición crónica a cadmio por vía oral o respiratoria produce daño en las células del tubo proximal, proteinuria (principalmente de proteínas de bajo peso molecular como la β_2 -microglobulina), glucosuria, aminoaciduria, poliuria, disminución de la absorción de fósforo y aumento de la eliminación renal de enzimas (29,1).

Durante muchos años se ha pensado que la nefrotoxicidad inducida por cadmio era consecuencia de la formación del complejo cadmio-MT, cuya formación protegía diversos tejidos de la toxicidad del cadmio pero que resultaba nefrotóxico. El complejo Cd-MT tras ser degradado en el riñón liberaba localmente elevados niveles de Cd libre que producían el daño tubular. Sin embargo, esta hipótesis ha sido recientemente cuestionada por dos líneas de datos experimentales: en primer lugar, ratones MT-null, incapaces de producir MT y por tanto de formar el complejo Cd-MT, son hipersensibles a la nefropatía crónica por cadmio (68) y en segundo lugar, la patología renal producida tras una sola inyección de Cd-MT en ratas difiere en gran medida de la producida por la exposición oral crónica a cadmio (69).

Por tanto, la nefrotoxicidad producida por el cadmio parece ocurrir por un mecanismo similar al que produce el daño hepático, es decir debido a la acumulación de cadmio inorgánico (70). Existen estudios que apoyan fuertemente el importante papel de la metalotioneína en la protección celular hasta una concentración crítica específica en las células tubulares renales. Cuando la concentración total de cadmio excede esos niveles, el proceso protector se vuelve insuficiente y los efectos tóxicos ocurren como resultado de la interacción de cadmio con enzimas dependientes de zinc y funciones de membrana (2).

Existen estudios experimentales que muestran que el cadmio contribuye al estrés oxidativo catalizando la formación de especies reactivas de oxígeno (71). Se ha demostrado que el cadmio altera la composición de los lípidos y potencia la peroxidación lipídica. La depleción de enzimas antioxidantes, concretamente de glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa, se ha propuesto como mecanismo de los efectos cardiotoxicos del cadmio (72) pero existen estudios posteriores que muestran que hay más mecanismos presentes en la cardiotoxicidad además de la peroxidación. Otros mecanismos que pueden contribuir son el agonismo parcial de los canales de calcio, su acción vasoconstrictora directa, la inhibición de sustancias vasodilatadoras tales como el óxido nítrico, la activación del sistema nervioso simpático y los mecanismos relacionados con la epigenética (60).

Estudios realizados en seres humanos y en animales muestran que el hueso es sensible a la toxicidad del cadmio. Es probable que el cadmio actúe mediante mecanismos directos e indirectos que resulten en una disminución de la densidad ósea y un aumento de fracturas. Estudios realizados en animales sugieren que el cadmio inhibe la actividad osteoblástica, disminuyendo por tanto la matriz orgánica del hueso y la mineralización. Esta disminución de la actividad osteoblástica puede influir en la actividad osteoclástica llevando a un aumento de la resorción ósea.

El daño renal inducido por cadmio también puede dar lugar a efectos a nivel óseo, ya que el cadmio interfiere en la hidroxilación de la 25-hidroxi-vitamina D a 1,25-dihidroxi-vitamina D. La disminución sérica de 1,25-dihidroxi-vitamina D, junto con la alteración de la reabsorción renal, se traduce en una deficiencia de calcio y fósforo, ya que su absorción gastrointestinal disminuye y se aumenta la pérdida urinaria. Para mantener la homeostasis de calcio y fósforo, aumenta la hormona paratiroidea (PTH) potenciándose así la resorción ósea (9).

2.5. INTERACCIÓN DEL CADMIO CON ELEMENTOS TRAZA

Algunos elementos, si bien presentes en pequeñas cantidades en el organismo, son nutrientes esenciales. Llevan a cabo funciones esenciales para el desarrollo de la vida, el crecimiento y la reproducción. La ingesta inadecuada de los mismos puede producir alteraciones fisiológicas y celulares e incluso enfermedad (73).

El cadmio es un elemento no esencial para el ser humano, pero sus efectos tóxicos podrían verse modificados por interacciones con elementos esenciales de la dieta o bien por deficiencias de los mismos (74).

Así pues, aunque el papel básico de los metales esenciales es proveer componentes para las reacciones bioquímicas o enzimáticas vitales, las interacciones entre los metales esenciales y los tóxicos no esenciales podrían modificar, bien reduciendo o potenciado, el riesgo que suponen para la salud los metales tóxicos (75).

2.5.1. Zinc

El zinc es un micronutriente para el ser humano debido a las numerosas funciones estructurales y bioquímicas a nivel celular y subcelular en las que participa, incluyendo funciones enzimáticas, metabolismo de ADN y ARN, síntesis proteica, expresión de genes, crecimiento y diferenciación celular e inmunidad celular.

El hecho de que el zinc esté presente en multitud de sistemas biológicos explica la complejidad y la importancia que supone una dieta inadecuada en zinc (76).

La absorción de zinc ocurre en el intestino delgado mediante transportadores. Las fuentes ricas en zinc de la dieta son las carnes, pescados, mariscos, nueces, semillas, legumbres y cereales de grano entero. Probablemente la interacción mejor estudiada entre metales en el ser humano sea la que ocurre entre el cadmio y el zinc (20).

Existen múltiples semejanzas entre estos dos metales. Ambos pertenecen al grupo IIB de la tabla periódica y ambos tienen una tendencia a formar complejos tetraédricos. Por todo ello parece probable que ambos metales sufran interacciones similares en el cuerpo.

La absorción de cadmio se produce principalmente en el duodeno y yeyuno proximal, mientras que la del zinc ocurre en yeyuno e ileon. El cadmio tiene un efecto inhibitorio sobre las enzimas que contienen zinc tal como la carboxipeptidasa y la α -manosidasa e incluso desplaza al zinc de la metalotioneína (2).

La toxicidad del cadmio puede ser consecuencia de alteraciones en el metabolismo del zinc. Si la dieta contiene una cantidad inadecuada de zinc, la toxicidad al cadmio podría ser mayor que en los casos en los que la dieta contenga una cantidad apropiada de zinc.

2.5.2. Cobre

El cobre es un elemento traza esencial indispensable para muchos procesos biológicos, como cofactor importante de numerosas enzimas y determinante en la expresión de genes esenciales para la vida (77). Participa en el transporte de electrones, síntesis de colágeno, formación de melanina, metabolismo del hierro, síntesis de neuropéptidos, sistema inmune y defensas antioxidantes. Se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos, en especial en los de origen animal: pescado, mariscos, vísceras y carnes. También está presente en leguminosas, nueces, avellanas, champiñones, granos enteros, chocolates, gelatina y productos a base de soja. El cobre ingerido se absorbe en el duodeno y el resto se excreta en las heces. (78).

La suplementación alimentaria con cobre puede reducir la mortalidad y la severidad de la anemia en animales de experimentación que reciben altas dosis de cadmio. La alteración más significativa del metabolismo del cobre causada por el cadmio es la disminución de las concentraciones plasmáticas de ceruloplasmina, proteína responsable del transporte de cobre en el organismo.

Una explicación a esta interacción entre el cobre y el cadmio es que ambos compitan por los mismos sitios de unión a la metalotioneína.

2.5.3. Selenio

El selenio es un elemento traza esencial, que se obtiene principalmente del pan, cereales, pescados, aves y carne, y que juega un papel vital en numerosas funciones metabólicas (79,80).

El selenio es un componente clave de un gran número de selenoproteínas funcionales necesarias para el normal funcionamiento del organismo. Existen al menos 25 selenoproteínas que contienen en su centro activo el aminoácido selenocisteína (81). La más conocida es la enzima antioxidante glutatión peroxidasa.

Así pues, es un componente esencial de las principales rutas metabólicas, tales como el metabolismo de las hormonas tiroideas, los sistemas de defensa antioxidante y el sistema inmunológico (82) y juega un papel fundamental como antioxidante, en la respuesta inmune y en la prevención del cáncer (80).

El selenio presenta importantes interacciones con metales pesados tales como el cadmio en productos procedentes del mar y puede jugar un papel protector contra los efectos tóxicos del mismo (83).

2.5.4. Hierro

El hierro es uno de los micronutrientes más importantes en la nutrición y muchas enfermedades se relacionan con su deficiencia o exceso.

Su función más importante es el transporte de oxígeno (en la hemoglobina y mioglobina).

Además, participa en reacciones enzimáticas como parte de grupos prostéticos de enzimas vinculadas a la respiración intracelular y al transporte de electrones (catalasas, peroxidasas, citocromo P450). El 70% del hierro en el organismo se localiza en el grupo hemo, participando en el transporte de oxígeno en la hemoglobina, mioglobina y citocromos. Estudios recientes señalan que el hierro y/o el grupo hemo, también juegan papeles importantes en la modulación inmune, crecimiento celular, desarrollo neurológico, mecanismos de desintoxicación y en la regulación genética, como reguladores de la activación genética a través de la sensibilidad al oxígeno.

El Fe^{2+} ingresa en el enterocito mediante la proteína transportadora DMT1, encargada también del transporte de metales divalentes como el cadmio.

Estudios realizados en ratas muestran que la deficiencia de hierro se traduce en un incremento de la síntesis de DMT1 y de la proteína transportadora de metales 1 (MTP1) en el duodeno, lo que facilita la absorción de cadmio (52).

Algunos estudios sugieren que la absorción gastrointestinal de cadmio es mayor debido a bajas reservas de hierro medidas mediante la concentración de ferritina sérica (19) y existen estudios tanto en modelos animales como en

humanos que muestran que la absorción intestinal de cadmio está inversamente relacionada con los niveles de ferritina (75).

Así mismo, existen estudios epidemiológicos que muestran que la carga corporal de cadmio es significativamente mayor en mujeres con bajas reservas de hierro (84) y estudios que muestran que en trabajadores expuestos el cadmio disminuye el hematocrito y las concentraciones de hemoglobina (20).

No obstante, también existen estudios realizados en mujeres anémicas con altas concentraciones de cadmio que no encuentran diferencias en cuanto a la absorción comparado con mujeres sanas (85).

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

El humo del tabaco constituye la fuente de exposición principal al cadmio en la población general. En España no existen estudios poblacionales que hayan medido la concentración de cadmio en sangre. Por otra parte, numerosos estudios avalan que las concentraciones de cadmio en mujeres son más elevadas que en hombres. En la Comunidad de Madrid el personal sanitario está formado en una mayor proporción por mujeres y presenta una prevalencia superior de tabaquismo que la población general.

Nuestra población de estudio podría tener una elevada prevalencia de consumo de tabaco y de concentraciones de cadmio en sangre.

La hipótesis planteada es que los trabajadores del Hospital Clínico San Carlos, mayoritariamente mujeres, tienen concentraciones de cadmio en sangre elevadas principalmente como consecuencia del hábito tabáquico.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es determinar la concentración de cadmio en sangre de la población laboral del Hospital Clínico San Carlos e identificar factores de exposición asociados.

Se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Describir la concentración de cadmio en sangre en la población laboral del Hospital Clínico San Carlos.
2. Estudiar las diferencias en las concentraciones de cadmio en sangre según el género.
3. Estudiar las concentraciones de cadmio en sangre y su relación con el consumo de tabaco: fumadores, ex fumadores, no fumadores y fumadores pasivos.

4. Describir la asociación de las concentraciones de cadmio en sangre con variables sociodemográficas, hábitos de vida, características de la vivienda y aficiones.
5. Estudiar la asociación de las concentraciones de cadmio en sangre con el consumo de pescados y mariscos.
6. Explorar la asociación de las concentraciones de cadmio con los elementos traza esenciales: hierro, zinc, cobre y selenio.
7. Evaluar la asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre y la estimación del filtrado glomerular.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal.

2. UNIVERSO

Población laboral hospitalaria de la Comunidad de Madrid.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población laboral del Hospital Clínico San Carlos era de 5958 empleados, de los cuales un 26% eran hombres y un 74% mujeres.

4. TAMAÑO MUESTRAL

Según los datos publicados en el estudio realizado sobre concentraciones de plomo y mercurio en una población laboral hospitalaria (86) se obtuvo un tamaño muestral de 374 personas.

Se calculó la precisión del estimador del cadmio para un nivel de confianza del 95% en base a una desviación estándar de 0,45 µg/L. Se obtuvo una precisión del 0,045 %.

5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se han incluido en el estudio todos los empleados del Hospital Clínico San Carlos que voluntariamente han querido participar en el estudio y firmar el consentimiento informado previamente. No se ha considerado ningún criterio de exclusión.

6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se envió a todos los empleados una circular con la nómina de diciembre de 2007, en la que se les invitaba a participar en el estudio y se explicaban las características del mismo (Anexo I). En la circular aparecía el número de teléfono de la Unidad de Elementos Traza para pedir cita para la extracción de sangre en la Unidad. Además se publicitó el estudio mediante carteles en los puntos de información del hospital (Anexo II). Todos los participantes firmaron el consentimiento informado (Anexo III) previamente a la realización del estudio.

7. PERIODO DE ESTUDIO

La extracción de sangre y la administración de las encuestas se llevaron a cabo entre el 1 de enero de 2008 y el 20 de marzo de 2008. Entre septiembre y noviembre de 2007 se elaboraron los cuestionarios PESA[®] y EMA[®] (Anexo IV y Anexo V) y posteriormente se registraron en el registro de la Propiedad Intelectual (87,88).

En las primeras semanas del mes de diciembre se realizaron los trabajos de preparación y planificación de las citas para la extracción de sangre y administración de cuestionarios.

8. VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Concentración de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$): Variable continua

VARIABLES INDEPENDIENTES:

2. Variables sociodemográficas: edad, sexo, lugar de residencia, nacionalidad, estado civil, nivel de estudios, categoría profesional.
3. Hábitos de vida: consumo de alcohol, tabaco, suplementos de calcio y realización de ejercicio.

4. Antecedentes personales: embarazo, menopausia, hipertensión arterial.
5. Variables de exposición laboral al cadmio.
6. Variables relacionadas con las características de la vivienda: antigüedad de la casa, pintura.
7. Variables relacionadas con utensilios de cocina (barros esmaltados) y tipo de agua utilizado tanto para beber como para cocinar.
8. Variables de exposición durante el tiempo de ocio: pinturas y esmaltes, cerámicas.
9. Consumo de alimentos procedentes del mar (pescado, marisco y cefalópodos).
10. Concentraciones en suero de zinc ($\mu\text{g/dL}$), cobre ($\mu\text{g/dL}$), selenio ($\mu\text{g/L}$), hierro ($\mu\text{g/dL}$), ferritina (ng/mL), hemoglobina (g/dL), ácido úrico (mg/dL) y LDL-colesterol (mg/dL). Variable continua.
11. Concentración en sangre de plomo ($\mu\text{g/dL}$), mercurio ($\mu\text{g/L}$). Variable continua.
12. Estimación del filtrado glomerular (mL/min/m^2). Variable continua.

9. RECOGIDA DE DATOS

9.1. CUESTIONARIO PESA[®] y EMA[®]

A los sujetos participantes se les administró el cuestionario estandarizado PESA[®], de exposición a cadmio y plomo, que consta de 75 preguntas y el cuestionario EMA[®] de frecuencia de consumo de alimentos procedentes del mar, que consta de 85 preguntas y que incluye el consumo de pescado fresco o congelado, marisco, cefalópodos y pescado en conserva.

Ambos cuestionarios recogen los datos de las variables independientes estudiadas.

Los cuestionarios fueron autoadministrados, pero se facilitaron previamente unas instrucciones para rellenarlos y se supervisó la cumplimentación de los mismos en el momento de entrega en todos los casos.

9.1.1. Codificación y tabulación

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entran en el análisis como numéricas, en función del tipo.

- Las variables dicotómicas de presencia/ausencia de la característica como 1= sí, 2= no.
- Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1.
- Las variables cuantitativas en su valor numérico.

Se adscribieron los valores numéricos marginales a cada categoría de respuesta en el protocolo.

A. Cuestionario PESA®

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y DE HÁBITOS DE VIDA

Cuestionario estandarizado adaptado del protocolo Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Project del estudio MONICA Management Centre Cardiovascular Disease Unit World Health Organization (OMS-MONICA) para variables demográficas y de hábitos de vida:

- *Sociodemográficas*

Edad. Se recoge como fecha de nacimiento (día, mes, año).

Sexo. Variable cualitativa. 1= hombre, 2= mujer.

Menopausia. Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

Embarazo. Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

Hipertensión arterial. Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

Estado civil. Variable cualitativa. 1= soltero, 2= casado o en pareja, 3= viudo, 4= separado o divorciado.

Población y provincia de nacimiento. Se especifica literalmente el lugar de nacimiento.

Lugar de residencia actual. Variable cualitativa. 1= centro ciudad, 2= barrio residencial, 3= hábitat rural.

Educación. Variable cualitativa. 1= sin estudios, 2= primarios, 3= secundarios, 4= formación profesional/módulos, 5= universitarios.

Categoría profesional. Variable cualitativa. 1= Directivos/ Médicos/ Gestión, 2= Enfermería/ Trabajador Social, 3= Administrativos, 4= Técnicos, 5= Trabajadores Manuales cualificados, 6= Trabajadores Manuales no cualificados, 7= Otros.

- *Hábitos de vida*

Alcohol

Consumo de alguna bebida alcohólica. Variable cualitativa- 1= sí, 2= no.

Frecuencia de la ingesta. Variable cualitativa. 1= a diario, 2= 3- 4 veces/semana, 3= 1- 2 veces por semana, 4= ocasionalmente.

Cantidad/día. Variable cuantitativa.

Tabaco

Fumador. Variable cualitativa. 1=sí, 2= no, 3= exfumador.

Tipo de tabaco. Variable cualitativa. 1= cigarros, 2= puros, 3= pipa, 4= combinaciones.

Cantidad/día. Variable cuantitativa.

Cambio en la cantidad fumada en los últimos 6 meses. Variable cualitativa. 1= no, 2= sí, fumo menos, 3= sí, fumo más.

Edad de inicio de fumar. Variable cuantitativa.

Edad de finalización de fumar. Variable cuantitativa.

Fumador de algún conviviente en lugares comunes. Variables cualitativas. 1= sí, 2= no.

Fumador de algún compañero de trabajo en lugares comunes. Variables cualitativas. 1= sí, 2= no.

Consumo de calcio

Ingesta de suplementos de calcio. Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

Gramos de calcio a la semana. Variable cuantitativa.

La valoración de la ingesta de calcio de la población estudiada se realiza con el apartado de consumo de calcio sustraído del cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) diseñado y validado en España (89). Este cuestionario está articulado en tres ejes: lista de alimentos, sistematización de frecuencias de consumo en unidades de tiempo, y porción o ración estándar establecida como punto de referencia para cada alimento. De los datos obtenidos en el cuestionario de frecuencia de consumo de los alimentos adaptado se obtienen las frecuencias de consumo en gramos de los alimentos en cuestión. Mediante un programa diseñado *ad hoc* que combina los datos del cuestionario de frecuencia de consumo, los nutrientes de los alimentos contenidos en CFCA obtenidos en las tablas de composición de los alimentos y un factor de conversión que convierte la ración comestible contenida en las tablas de composición de alimentos en la ración realmente consumida por el sujeto estudiado, se obtienen tanto las cantidades de alimentos consumidas en g/día como la cantidad energética consumida y los nutrientes (macronutrientes, micronutrientes) ingeridos al día en sus unidades correspondientes. Se dispone así de una base que contiene la frecuencia al día del consumo de los nutrientes estudiados de cada uno de los individuos a los que se les administró el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, permitiendo la estimación de nutrientes y de la ingesta calórica total, información necesaria para la correcta interpretación del efecto de los nutrientes bajo consideración. Los *items* sobre el consumo de productos lácteos se refieren a su ingesta habitual.

Ejercicio

Lugar de la práctica del ejercicio físico. Variable cualitativa. 1= al aire libre, 2= bajo techo, 3= ambas.

VARIABLES DE EXPOSICIÓN LABORAL

La clasificación de las actividades laborales relacionadas con el cadmio se obtuvo del REAL DECRETO 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro (90).

Trabajo del encuestado o de algún conviviente en alguna de las siguientes actividades. Variable cualitativa.

1= fabricación y reciclado de acumuladores eléctricos (baterías).

2= Cadmiado de otros metales (cables, soldaduras, joyería, odontología).

3= Aleaciones antifricción.

4= Fabricación de electrodos para lámparas de vapor de cadmio.

5= Células fotoeléctricas.

6= Barras captadoras de neutrones en proceso de fisión de reactores nucleares.

7= Acumuladores alcalinos.

8= Cerámica, esmaltes, pigmentos pinturas y tintes.

VARIABLES SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA ACTUAL

Proximidad de la vivienda actual a alguna de las industrias especificadas en el listado del cuestionario. Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

Pintura descascarillada. Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

Restauración de la pintura de alguna habitación de la vivienda en los últimos 3 años. Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

Tiempo (años) de la vivienda actual. Variable cuantitativa.

VARIABLES SOBRE TIPO DE AGUA UTILIZADA Y UTENSILIOS DE BARRO

Tipo de agua utilizada habitualmente para cocinar. Variable cualitativa.

1=agua del grifo, 2=agua embotellada, 3=agua filtrada.

Tipo de agua utilizada habitualmente para beber. Variable cualitativa.

1=agua del grifo, 2=agua embotellada, 3=agua filtrada.

Guardar y preparar alimentos en utensilios de barro esmaltado. Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

Servir alimentos en vajilla de barro esmaltado. Variable cualitativa. 1=si, 2=no.

VARIABLES SOBRE LAS AFICIONES

Se valoran las aficiones que se han determinado como fuentes de exposición al cadmio.

Afición a la cerámica, pintura o restauración de muebles. Variable cualitativa. 1= sí, 2= no.

B. Cuestionario EMA[®]

Consumo de los diferentes tipos de pescado. Variable cuantitativa.

Se han incluido los pescados que se encuentran con más frecuencia en los mercados y supermercados de la comunidad de Madrid así como los pescados más consumidos en esta comunidad según los datos facilitados por la Subdirección General de Estructura de la Cadena Alimentaria del Ministerio de Medio Ambiente Rural y Marino.

9.2. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS

La extracción sanguínea para la determinación de los parámetros hematológicos se realizó en un tubo Beckton Dickinson con EDTA K₂ (BD Vacutainer[®] K2E 5.4 mg, REF 368856).

La determinación de hemoglobina y demás parámetros se llevó a cabo en un equipo Beckman Coulter LH 750.

9.3. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

La extracción sanguínea para la determinación de los parámetros bioquímicos se realizó en un tubo Beckton Dickinson con gel (BD Vacutainer® SST™ Advance, REF 367955, 5.0 mL).

La determinación de ácido úrico y LDL-colesterol en suero se llevó a cabo en un equipo Olympus AU5400, por colorimetría enzimática y aplicación de la fórmula de Friedewald respectivamente.

La ferritina sérica se determinó por nefelometría en un equipo BN II de Dade Behring.

9.4. DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA

La extracción sanguínea se realizó en ayunas a primera hora de la mañana con método desechable obteniéndose un tubo de sangre anticoagulada con EDTA K₃ para la medición de cadmio de Beckton Dickinson (BD Vacutainer® K3E 7.2 mg, REF 368860, 4.0 mL) en el que también se midieron plomo y mercurio.

La sangre anticoagulada se almacenó en posición vertical de forma segura en una gradilla y se conservó entre +2° C y +8° C hasta su procesamiento un máximo de cuatro semanas.

En la misma extracción se obtuvo un tubo de sangre sin aditivos ni gel para la determinación de zinc, cobre, y selenio, especial para elementos traza de Beckton Dickinson (BD Vacutainer® Trace Element Serum, RE 36838, 6mL) y un tubo de sangre con gel (BD Vacutainer® SST™ Advance, REF 367955, 5.0 mL) para la determinación de hierro.

Las concentraciones de cadmio y plomo en sangre y de selenio en suero se midieron por espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica (ETAAS) con sistema de corrección de fondo por efecto Zeeman y bajo condiciones de horno con plataforma y temperatura estabilizada (STPF) en el espectrómetro AAnalyst800 de Perkin-Elmer.

Las concentraciones de cobre y zinc en suero se midieron en un espectrómetro AAAnalyst 200 de Perkin-Elmer mediante la técnica de absorción atómica con atomización por llama.

La concentración de hierro en suero se determinó por colorimetría en un equipo Olympus AU 5400.

La concentración de mercurio en sangre midió por la técnica de vapor frío en un espectrómetro de absorción atómica automatizado con sistema integrado de inyección de flujo FIMS 400 de PerkinElmer.

9.5. ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

La estimación del filtrado glomerular (EFG) se llevó a cabo aplicando la fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), siguiendo la recomendación del Documento Consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica de 2012 (91), que es más precisa en niveles de EFG > 60 mL/min m² que la fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) que sistemáticamente subestima el EFG en niveles altos (92,93).

Hombres:

Creatinina sérica ≤0,9 mg/dL: $EFG = 141^{\alpha} \times (creatinina\ sérica/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{edad}$

Creatinina sérica >0,9 mg/dL: $EFG = 141^{\alpha} \times (creatinina\ sérica/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

Mujeres:

Creatinina sérica ≤0,7 mg/dL: $EFG = 144^{\alpha} \times (creatinina\ sérica/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{edad}$

Creatinina sérica >0,7 mg/dL: $EFG = 144^{\alpha} \times (creatinina\ sérica/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

Creatinina sérica medida como mg/100 dL y edad en años.

Factor de corrección α para etnia negra. Hombres $\alpha = 163$; Mujeres $\alpha = 166$.

9.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó la firma del consentimiento informado previo a la realización del estudio (Anexo III). Se respetaron las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (94). Se solicitó la autorización del Comité de Ética, del Comité de Investigación y de la Dirección del Hospital.

10. TÉCNICA ANALÍTICA Y ASPECTOS METODOLÓGICOS

10.1. DETERMINACIÓN DE CADMIO

La concentración de cadmio en sangre se midió mediante ETAAS.

La absorción atómica es el proceso que tiene lugar cuando átomos de un elemento en estado fundamental absorben energía radiante a una longitud de onda específica y pasan al estado excitado. La cantidad de radiación absorbida aumenta al hacerlo el número de átomos del elemento presentes en el camino óptico. La ley de Beer, que establece una proporcionalidad directa entre la absorbancia y la concentración, se observa en absorción atómica. Por ello se puede realizar una curva de calibración con estándares de concentración conocida en la que la parte lineal sigue la ley de Beer y realizar una determinación cuantitativa del analito presente.

La determinación de cadmio en sangre se ha realizado por espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica, corrección de fondo por efecto Zeeman y bajo condiciones STPF.

El horno de plataforma con temperatura estabilizada (STPF) es un concepto que hace uso correcto de la instrumentación existente para maximizar la señal del analito y minimizar las interferencias. Este concepto fue propuesto por W. Slavin, D. Mannin y G. Carrick e incluye las siguientes condiciones:

1) *Electrónica rápida.*

Debido a la rapidez con que se producen las señales del horno se requiere una electrónica digital rápida para seguir los perfiles de las absorbancias.

2) *Integración de la señal*

La velocidad de vaporización de un analito depende a menudo de la matriz. Así, cuando la matriz de los patrones y de las muestras difiere, las absorbancias de altura de pico pueden ser diferentes. El empleo de absorbancia integrada ayuda a corregir las diferentes velocidades de vaporización.

3) *Exacta corrección de fondo (efecto Zeeman).*

La corrección de fondo es necesaria para eliminar las señales de absorción que no son debidas al analito de interés. Los dos tipos de corrección de fondo principales son la corrección por fuente continua y la corrección Zeeman. Los sistemas de corrección de fondo miden la señal de absorción de fondo y la restan de la señal de absorción total (absorción atómica + fondo), dando una señal corregida. Cuando se somete un átomo a un campo magnético intenso las líneas de emisión o absorción se desdoblaron en tres o más componentes polarizados. Este fenómeno se conoce como efecto Zeeman. Debido a que sólo afecta a los átomos se puede emplear para separar la absorción atómica de la señal del fondo. En el caso más simple este desdoblamiento origina tres líneas, el componente π es polarizado linealmente con el vector eléctrico paralelo al campo magnético y dos líneas desplazadas (componentes σ) que están polarizadas circularmente, en direcciones opuestas, con los ejes de polarización paralelos al campo magnético. En los instrumentos Zeeman la diferencia entre las medidas realizadas con el campo magnético apagado y encendido da lugar a la señal de absorción atómica del analito. Esta técnica proporciona la corrección de fondo exactamente a la longitud de onda en que se mide la absorción atómica, a diferencia de la corrección de fondo por fuente continua (lámpara de Deuterio), permitiendo en muchos casos eliminar el efecto matriz, junto con el resto de condiciones STPF.

4) Calentamiento rápido del horno (200°/seg).

La elevada velocidad de calentamiento permite una mayor estabilización térmica hasta que el elemento es volatilizado, permitiendo menores temperaturas de atomización.

5) Plataforma de L'vov y tubos de grafito con recubrimiento pirolítico.

La plataforma de L'vov permite que el sistema alcance el equilibrio térmico antes de la atomización. El recubrimiento pirolítico minimiza la reacción del analito con la superficie de grafito.

6) Parada de gas durante la atomización.

La interrupción de la corriente de gas en el interior del tubo es importante para la estabilización térmica, ofreciendo una mayor sensibilidad para todos los elementos.

7) Empleo de modificadores de matriz.

Los modificadores de matriz reaccionan con el analito formando un compuesto más estable térmicamente, pudiendo aumentar la temperatura de mineralización.

Todos estos parámetros están en cierta manera relacionados entre sí y se deben usar en conjunto para obtener el mayor beneficio a las condiciones STPF, que idealmente elimina las interferencias.

10.1.1 Instrumentación

Para la determinación de cadmio se utilizó un espectrómetro de absorción atómica AAnalyst 800 de Perkin- Elmer con corrección de fondo Zeeman de configuración longitudinal, con automuestreador AS- 800.

Se emplearon los tubos de grafito con recubrimiento pirolítico de calentamiento transversal, con plataforma de L'vov.

Se utilizó una lámpara de Cd de descarga sin electrodos (EDL) de Perkin-Elmer con una intensidad de 440 mAmp.

Condiciones instrumentales

Longitud de onda: 228.8 nm

Rendija: 0,7 nm

Lectura: área de pico

Tiempo de integración: 5 seg

BOC: 2 seg

Volumen de la muestra: 20 UI

Programa de temperaturas

Se optimizó el programa de temperaturas, variando un poco las condiciones recomendadas por el fabricante (tabla 1), adecuándolo a nuestras condiciones instrumentales y a nuestro modificador de matriz.

Observamos que era mucho más efectivo desdoblar la etapa de secado, ya que con una única etapa se producía ebullición de la muestra, con las consiguientes salpicaduras produciéndose pérdida de muestra y una disminución de la precisión analítica.

De igual modo observamos mejores resultados de precisión y exactitud desdoblado la etapa mineralización. Además, al utilizar un modificador de matriz a base de nitrato de paladio y de nitrato de magnesio se pudieron alcanzar temperaturas más elevadas que las recomendadas eliminando completamente los elementos volátiles no deseados de la matriz. Esta mezcla produce un aumento de la estabilidad térmica de las interacciones analito-modificador, pudiendo aumentar la temperatura de mineralización sin que se produzca volatilización del analito antes de su determinación en la subsiguiente etapa de atomización, eliminándose de forma eficaz las interferencias de la matriz. El magnesio produce una dispersión homogénea del paladio, lo que aumenta la difusibilidad del analito en el mismo.

La lectura se realiza en la etapa de atomización. Para finalizar añadimos una etapa de limpieza a 2400° para eliminar los posibles residuos de muestra en el tubo y una etapa extra de enfriamiento. El programa de temperaturas se esquematiza en la tabla 2.

Tabla 1. Programa de temperaturas del horno recomendadas por Perkin Elmer para la medición de cadmio.

ETAPAS	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO RAMPA (s)	TIEMPO MANTENIMIENTO (s)	FLUJO ARGÓN (mL/min)
1	110	1	30	250
2	130	15	30	250
3	500	10	20	250
4	1500	0	5	0
5	2450	1	3	250

Tabla 2. Programa de temperaturas del horno optimizadas para la medición de cadmio.

ETAPAS	TEMPERATURA (°C)	TIEMPO RAMPA (s)	TIEMPO MANTENIMIENTO (s)	FLUJO ARGÓN (mL/min)
Secado	90	10	30	250
Secado	130	10	30	250
Mineralización	500	10	20	250
Mineralización	600	10	10	250
Atomización	1200	0	5	0
Limpieza	2400	1	3	250
Enfriamiento	20	1	5	250

10.1.2 Reactivos

Los reactivos utilizados para la determinación de cadmio en sangre fueron los siguientes:

- Estándar de Cadmio de Perkin Elmer N9300107 con una concentración de 1000 µg/mL y matriz de HNO₃ al 2%.
- Acido Nítrico Suprapur de Merck (65%).
- Nitrato de Paladio de Perkin Elmer.
- Nitrato magnésico hexahidratado de Perkin Elmer.
- Tritón x-100 de Sigma-Aldrich.
- Agua destilada exenta de metales Versylene[®] Fresenius B230531.

La composición del modificador de matriz es:

- 1 mL de Paladio (10 g/L de Pd (NO₃) en HNO₃ al 15%).
- 1 mL de Nitrato de Magnesio (10 g/L de Mg(NO₃)₂ · 6H₂O).
- 0,2 mL de Tritón x-100.
- Agua bidestilada (c.s.p 100 mL).

10.1.3 Tratamiento de la muestra

Se hicieron diluciones 1:10 del blanco, estándares, controles y muestras, en cubetas de poliestireno de 2mL. Se emplearon 450 µL del modificador de matriz (Pd (NO₃)₂ + Mg (NO₃)₂) y 50 µL de muestra. Una vez alcanzada la temperatura ambiente, las muestras se homogeneizaron perfectamente en un agitador y en el caso de los controles siguiendo las indicaciones del fabricante.

La curva de calibración se realizó utilizando tres estándares con las siguientes concentraciones:

- Blanco de calibración
- Estándar 1: 2,5 µg/L
- Estándar 2: 5 µg/L
- Estándar 3: 10 µg/L

10.1.4 Control de calidad analítica

El control de la calidad analítica permite verificar el procedimiento analítico, comparar métodos y asegurar la transferibilidad de los resultados.

El material empleado para el control de la calidad analítica ha de ser de procedencia humana y la matriz similar a la de los especímenes (sangre, suero, orina...). Así mismo, las concentraciones han de comprender tanto las que estén dentro del intervalo de referencia como las que se encuentren fuera del mismo.

Para evaluar la fiabilidad analítica de los resultados se han utilizado los controles internos Seronorm Trace Elements Whole Blood niveles I y II.

Además se participó en el programa de control de calidad externo de la Universidad de Surrey (Guildford, Reino Unido) Trace Elements External Quality Assesment Scheme (TEQAS). La evaluación externa de la calidad es un sistema por el que se comparan, retrospectivamente los resultados de diferentes laboratorios mediante un organismo externo.

10.1.5 Validación del método

Para validar el método de determinación de cadmio se siguieron las recomendaciones de la norma UNE-EN-ISO 15189 y se determinaron los siguientes parámetros: límite de detección y cuantificación, masa característica y exactitud, estudio de recuperación y precisión.

a) *Límite de detección y límite de cuantificación*

El límite de detección se define como la cantidad o concentración mínima de analito que puede ser distinguida con fiabilidad de cero (95).

Se encuentra ampliamente aceptado, para la validación de un método, que se estime multiplicando por 3 la desviación estándar de al menos 6 (se recomienda 20) determinaciones independientes y completas del procedimiento analítico de blancos o casi blancos de una matriz lo más similar posible a las muestras, teniendo en cuenta los valores cero o negativos. (95).

El *límite de cuantificación* se define como la mínima concentración de analito que puede ser cuantitativamente determinada en un tipo de muestra concreta con una determinada precisión y exactitud (96) o con una determinada incertidumbre (95).

Su estimación se realiza generalmente multiplicando por 10 la desviación estándar del blanco (96,97).

Dada la gran dificultad de disponer de una sangre libre de cadmio se estimó el límite de detección a partir de un blanco de calibración. A tal efecto se determinaron 20 blancos de calibración.

Para estimar el límite de detección se aplica la fórmula $LD = 2 t_{1-\alpha, df} S_B$ con N-1 grados de libertad, es decir se multiplica la desviación estándar obtenida ($S = 0,01454$) por 3,3, obteniendo un resultado de $0,048 \mu\text{g/L}$. Es de esperar que el límite de cuantificación se encuentre cercano a $10S = 0,14 \mu\text{g/L}$.

LD	0,048 µg/L
LC	0,14 µg/L

A los sujetos con concentraciones de cadmio inferiores al límite de detección se les asignó un valor igual al límite de detección dividido por $\sqrt{2}$ (98).

b) Masa característica

La masa característica (m) se define como la masa de un analito (en pg) que se requiere para producir una absorbancia integrada de 0,0044 segundos. Se calcula utilizando la absorbancia integrada corregida por el blanco de un patrón de concentración conocida (en µg/L) sabiendo el volumen inyectado en el horno (en µL), mediante la fórmula:

$$\text{masa característica} = \text{concentración (µg/L)} \times \text{volumen (µL)} \times 0,0044 / \text{absorbancia integrada (s)}$$

La masa característica obtenida es de 1,3 pg/ 0,0044 A-s y debe encontrarse dentro del 20% del valor establecido por el fabricante (1,3 pg/ 0,0044 A-s).

c) Exactitud: veracidad, estudio de recuperación y precisión

Todo método analítico lleva implícito un error sistemático y un error aleatorio. Sin embargo, todavía no existe un consenso global entre los documentos reguladores de los diferentes organismos (ISO, SFSTP, ICH, EURACHEM, CLSI, IUPAC, AOAC, FDA...) en cuanto a los términos exactitud, veracidad y precisión (99).

La SFSTP, ICH y EURACHEM, incorporan la terminología de la ISO, que define el término exactitud como el grado de concordancia entre el resultado de una medición y el valor de referencia aceptado. El término exactitud cuando se aplica a un conjunto de resultados (lo más habitual) implica la combinación de

componentes aleatorios y de un error sistemático o sesgo por lo que la definición de exactitud (*accuracy*) incluiría el término veracidad (*trueness*), que se define como el grado de concordancia entre la media obtenida de una serie de mediciones y el valor de referencia aceptado y refleja el error sistemático total. El término precisión, se define como el grado de concordancia entre los resultados obtenidos en mediciones repetidas de un mismo mensurando bajo condiciones establecidas y depende únicamente de la distribución de los errores aleatorios y no del valor verdadero o especificado (100,101).

Esencialmente la exactitud es la ausencia de error. Un método no es exacto si los resultados que proporciona no son precisos.

El resto de documentos definen el término exactitud de la misma forma que la ISO define el término veracidad, como se hacía originalmente antes de la aparición de este último, llamándolo en muchos casos también “exactitud de la media”, lo que puede causar confusión, por lo que este uso no es recomendable.

Sin embargo, clásicamente no se mide en un único parámetro la diferencia existente con respecto al valor de referencia aceptado y la dispersión de los resultados, por lo que se determina por separado la veracidad y la precisión (100).

Para determinar la exactitud del método se determinó la veracidad (expresada en términos de inexactitud), el estudio de recuperación y la precisión.

Veracidad

Para evaluar la inexactitud del método valoramos los controles de calidad externos certificados del Hospital Queen Elizabeth II de Birmingham (Reino Unido) y se aplicó la fórmula:

$$\text{Inexactitud} = [(VR-VL)/VR] \times 100$$

Se obtuvieron los resultados que se recogen en la tabla 3.

Tabla 3: Estimación de la inexactitud en tres niveles de controles.

	Control 1 Q-E 641 A	Control 2 Q-E 639 B	Control 3 Q-E 641 B
VR Cd ($\mu\text{g/L}$)	0,99	1,94	9,43
VL Cd ($\mu\text{g/L}$)	0,94	1,89	9,12
Inexactitud (%)	5,05	2,57	3,29

VR: valor de referencia
VL: valor laboratorio

Los valores de la concentración de cadmio del laboratorio corresponden a la media de una serie de 10 mediciones.

Estudio de recuperación

Se realizó un estudio de recuperación para comprobar la ausencia de interferencias de matriz, mediante la adición del estándar de Perkin Elmer de 2,5 $\mu\text{g/L}$ a 10 muestras de sangre.

El resultado fue una recuperación del 101%.

Precisión

La precisión puede considerarse a tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

La repetibilidad se define como la precisión obtenida bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo, por un mismo analista, en la misma muestra homogénea y en el mismo equipo.

Se obtiene pues con las mismas muestras, el mismo operador, los mismos componentes del sistema de medida, en el mismo día y sin calibraciones entre las mediciones.

La precisión intermedia es aquella obtenida dentro del mismo laboratorio por diferentes analistas, diferentes equipos, días distintos con la misma muestra homogénea.

La reproducibilidad expresa la precisión entre laboratorios como resultado de estudios interlaboratoriales diseñados para estandarizar la metodología.

Repetibilidad: se analizaron dos controles de calidad externos certificados del Hospital Queen Elizabeth II de Birmingham (Reino Unido) 20 veces y se obtuvieron los siguientes coeficientes de variación. Tabla 4.

Tabla 4. Estimación de la repetibilidad en dos niveles de controles.

Media (µg/L)	DE	CV (%)
1,36	0,011	0,81
2,49	0,014	0,56

DE: Desviación estándar

CV: Coeficiente de variación (DE/media)x 100

Precisión intermedia: se analizaron durante 10 días los controles de calidad externos certificados del Hospital Queen Elizabeth II de Birmingham (Reino Unido) y se obtuvieron los siguientes coeficientes de variación que se recogen en la tabla 5.

Tabla 5. Estimación de la precisión intermedia en dos niveles de controles.

Media (µg/L)	DE	CV (%)
3,05	0,034	1,13
5,03	0,120	2,38

DE: Desviación estándar

CV: Coeficiente de variación (DE/media)x 100

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

11.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se resumen con su media junto a la desviación estándar (DE). Las variables cuantitativas que no se ajustan a una distribución normal se presentan con la mediana junto al rango intercuartílico (RIC: Percentil₂₅-Percentil₇₅). El estudio de la normalidad de las variables cuantitativas continuas se realizó mediante el test de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Dicho estudio se completó mediante la inspección gráfica del histograma y del diagrama de cajas (box-plot) de cada una de las variables cuantitativas. Además se realizó el análisis visual de las posibles anomalías de la distribución observada respecto a la normal mediante los diagramas diagrama cuantil-cuantil (qqplot).

11.2 ANÁLISIS UNIVARIADO

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. Las comparaciones de medias entre dos grupos independientes se realizaron mediante el test de la t de Student, previa realización del test de homogeneidad de varianzas de Levene si las variables siguieran una distribución normal. Para la comparación de medias entre más de dos grupos se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Para las variables que se describen con mediana y RIC se utilizó el test no paramétrico de la mediana para la comparación entre dos o más grupos. Se evaluó la tendencia lineal existente en la distribución del cadmio con una variable cualitativa ordinal politómica a través del test no paramétrico de tendencia de Jonckheere-Terpstra.

Se evaluó la relación lineal entre dos variables cuantitativas mediante el cálculo del coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman si alguna de las dos

variables no se ajusta a una distribución normal. Este coeficiente presenta la propiedad de estar comprendido entre +1 (asociación lineal perfecta positiva) y -1 (asociación lineal perfecta negativa). Un valor nulo no indica ausencia de relación, sino ausencia de asociación lineal entre las variables.

11.3 ANÁLISIS MULTIVARIADO

11.3.1 Factores relacionados con las concentraciones de cadmio

Se ajustó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar los factores que de manera independiente se relacionan con las concentraciones de cadmio. La variable dependiente de este análisis fue el cadmio, debido a la distribución asimétrica de esta variable se introdujo en el modelo la transformación logarítmica (Log 10) de la variable para su análisis. Se ajustó por aquellos factores que en el análisis univariado presentaran diferencias estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes.). Los parámetros β del modelo de regresión lineal cuantifican los efectos sobre la respuesta (concentraciones de cadmio) del incremento de la variable independiente en una unidad. Los parámetros β del modelo de regresión son los valores medios para esa variable, ajustando por el resto de variables del modelo, y se expresarán con su correspondiente intervalo de confianza al 95%. Los resultados fueron posteriormente transformados con sus correspondientes antilogaritmos para su presentación en el texto presentándolos como razones de medias.

11.3.2 Relación del cadmio con el filtrado glomerular

Se evaluó el efecto de las concentraciones de cadmio (categorizada por la mediana de la muestra) con el bajo filtrado glomerular (variable dependiente del análisis $EFG \leq 75 \text{ mL/min/m}^2$) mediante un modelo de regresión logística binario. Los parámetros del modelo de regresión con signo positivo indican un aumento de la relación, es decir, una mayor frecuencia de evento para un valor alto de la variable x. Un parámetro β con signo negativo indica una menor

frecuencia de evento para un valor alto en la variable x . La contribución de una variable x se valora con el exponente e^{β} , que es el factor por el cual se multiplica el riesgo de un sujeto cuando la variable x se incrementa en una unidad. Este exponente se interpreta como la *odds ratio* de los sujetos. En variables dicotómicas significa pasar de la ausencia (0) a la presencia (1) del factor x . En variables cuantitativas se interpreta como el incremento lineal de la probabilidad cuando se incrementa la variable x en una unidad. En variables policotómicas (más de dos categorías), una categoría se toma como referencia y por lo tanto el Odds Ratio (OR) es de 1. El resto de las categorías se comparan frente a la de referencia.

Se ajustaron tres modelos, el primero de ellos se muestra el efecto bruto del cadmio sobre el bajo filtrado glomerular. En el segundo modelo se ajustó el efecto del cadmio por aquellos factores que se relacionaron de manera significativa en el análisis univariado con el mal filtrado glomerular y aquellos que se relacionaron con las concentraciones de cadmio. En el tercer modelo se ajustó por las mismas variables que en el modelo 2 más los valores de plomo y mercurio. Se presentan los OR ajustados junto a sus intervalos de confianza al 95%.

Para todas las pruebas se aceptó un valor de significación del 5%. El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.15.0.

V. RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HÁBITOS DE VIDA Y AFICIONES

En el estudio participaron 395 empleados del Hospital Clínico San Carlos. A todos los sujetos participantes se les administró el cuestionario PESA® de exposición a cadmio. El porcentaje de participantes que respondieron al cuestionario fue del 94.9% (n=375).

Las características sociodemográficas de la población se recogen en la tabla 6. En el estudio han participado 60 hombres (16%) y 315 mujeres (84%). Dentro del grupo de mujeres, el 44.9 % (n= 140) eran menopáusicas y 3 mujeres estaban embarazadas. La media de edad fue de 47,34 años (DE: 10,96).

El 58,1% (n= 216) de los empleados participantes vivían en el centro urbano y el 35,8% (n= 133) en barrios residenciales. El 97% (n= 359) eran de nacionalidad española, el 64,2% (n= 239) estaban casados o en pareja y el 52,5% (n= 196) tenían estudios universitarios. Ninguno de los participantes realizaba otros trabajos que conllevaran exposición a cadmio.

TABLA 6. Características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	N		n	Porcentaje (%)
SEXO	375	Hombre	60	16
		Mujer	315	84,0
LUGAR DE RESIDENCIA	372	Hábitat urbano	216	57,6
		Barrio residencial	133	35,5
		Hábitat rural	23	6,1
NACIONALIDAD	370	Española	359	97
		Otras	11	3
ESTADO CIVIL	372	Soltero/a	99	26,6
		Casado/a o en pareja	249	64,2
		Viudo/a	9	2,4
		Separado/a	25	6,7
NIVEL DE ESTUDIOS	373	Sin estudios	3	0,8
		Primarios	33	8,8
		Secundarios	48	12,9
		FP/Módulos	93	24,9
		Universitarios	196	52,5
OCUPACIÓN	373	Directivos/Médicos/Gestión	111	29,8
		Enfermería/Trabajador Social	64	17,2
		Administrativos	36	9,7
		Técnicos	80	21,4
		Trabajadores Manuales cualificados	19	5,1
		Trabajadores Manuales no cualificados	62	16,6
		Otros	1	0,3

	N		n	Media	DE
EDAD	373			47,34	10,96
		Hombres	60	45,43	12,2
		Mujeres	313	47,70	10,69

DE: Desviación estándar

En la tabla 7 se recogen las características constitucionales y de hábitos de vida de la población estudiada. Las medias de peso y talla fueron 65,17 Kg. (DE: 11,7) y 163,65 cm (DE: 7,97) respectivamente. El 61,5% (n= 222) presentaba peso normal, el 29,9% (n= 108) de los empleados tenía sobrepeso y un 8,6% (n= 31) eran obesos. Un 6,7% (n= 25) presentaba hipertensión arterial. En la población estudiada, 291 participantes (78%) consumían alcohol. Se ha hallado una mediana de consumo de alcohol de 16 g de alcohol a la semana, observándose un valor máximo de 62 g/día. El 20,8% (n= 77) de los participantes eran fumadores. El 30,5% (n= 110) de los empleados declaró que estaban expuestos al humo del tabaco en su lugar de trabajo. El 56,4% (n= 211) realizaba ejercicio físico y el 38,8% de ellos (n= 81) lo practicaba al aire libre.

TABLA 7. Características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	N	n	Porcentaje (%)	
IMC (Kg/m²)	361	Normal	222	61,5
		Sobrepeso	108	29,9
		Obeso	31	8,6
CONSUMO DE ALCOHOL	373	291	78	
FUMADOR	370	77	20,8	
EX FUMADOR	370	148	40	
EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL DOMICILIO	358	102	28,5	
EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL TRABAJO	361	110	30,5	
REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO	374	211	56,4	
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL EJERCICIO	209	Al aire libre	81	38,8
		Bajo techo	71	34
		Ambas	57	27,3
SUPLEMENTOS DE CALCIO	374	37	9,9	

IMC: índice de Masa Corporal.

Normal= IMC < 25 Kg/ m²; sobrepeso ≥25 Kg/ m² y <30 Kg/ m²; obeso ≥30 Kg/ m²

	N	
GRAMOS DE CALCIO (LÁCTEOS)*	374	4,78 (1,82)
GRAMOS DE ALCOHOL/ SEMANA**	374	16,00 (0,00- 69,25)
FUMADOR nº CIGARRILLOS/DIA**	75	10 (3,00-15,00)

* Media (DE)

**Mediana (RIC)

En la tabla 8 se recogen las aficiones relacionadas con la exposición al cadmio de los participantes en el estudio. Un 4,9% tenía como afición la pintura, un 1,9% la cerámica y un 1,1% la restauración de muebles.

TABLA 8. Aficiones relacionadas con la exposición al cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	N	n	Porcentaje (%)
CERÁMICA	374	7	1,9
PINTURA	371	18	4,9
RESTAURACIÓN DE MUEBLES	368	4	1,1

2. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

Con el fin de evaluar el estado de salud de los participantes y descartar alguna patología asociada que pudiera interferir con los objetivos de este estudio, se analizaron una serie de parámetros hematológicos y bioquímicos generales.

2.1. HEMOGRAMA Y FÓRMULA LEUCOCITARIA

En la tabla 9 se muestran los resultados del hemograma y la fórmula leucocitaria de la población estudiada. Se observa que todos los parámetros eritrocitarios se encuentran dentro de los intervalos de referencia. Únicamente se encontró una mujer de 46 años con una hemoglobina de 9,0 g/dL y hematocrito de 29,70% que presentaba hipermenorrea por útero poliomatoso. Los valores obtenidos para los leucocitos también se hallan dentro de los intervalos de referencia, excepto el hallazgo de dos mujeres que presentaban leucocitosis con neutrofilia y una mujer de 52 años con una discreta leucopenia con fórmula proporcionalmente normal ya observada en el año 2005. En el primer caso se trataba de dos mujeres, una de 56 años que

padecía un proceso respiratorio agudo en el momento del análisis (leucocitos: 14200/ μ L; neutrófilos: 9800/ μ L).

TABLA 9. Hemograma y fórmula leucocitaria de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
LEUCOCITOS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	6,15	1,57	2,70	14,20
HEMATÍES ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	4,61	0,38	3,50	6,08
HEMOGLOBINA (g/dL)	14,10	1,16	9,00	17,40
HEMATOCRITO (%)	41,68	3,27	29,70	51,00
VCM (fL)	90,51	4,16	68,20	101,60
HCM (pg)	30,62	1,64	20,60	35,00
CHCM (g/dL)	33,83	0,70	30,20	38,20
IDH (%)	13,46	1,11	11,80	27,20
PLAQUETAS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	246,84	51,37	57,00	399,00
PLAQUETOCRITO (%)	16,64	5,56	0	30,00
VPM (fL)	8,78	0,92	7,00	12,00
PDW (%)	16,38	0,47	15,00	18,00
NEUTRÓFILOS (%)	56,70	7,46	33,80	79,30
LINFOCITOS (%)	32,58	7,00	13,10	55,40
MONOCITOS (%)	7,43	1,74	4,10	18,50
EOSINÓFILOS* (%)	2,70	2,01	0,00	14,40
BASÓFILOS (%)	0,59	0,23	0,10	1,90
NEUTRÓFILOS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	3,53	1,24	1,50	9,80
LINFOCITOS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1,96	0,52	0,90	4,10
MONOCITOS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,45	0,15	0,20	1,30
EOSINÓFILOS* ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,17	0,13	0,00	1,10
BASÓFILOS ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0,01	0,03	0,00	0,20

VCM: Volumen Corpuscular Medio; HCM: Hemoglobina Corpuscular Media; CHCM: Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; IDH: Índice Dispersión Hematíes; VPM: Volumen Plaquetar Medio; PDW: Índice Dispersión Plaquetas
DE: Desviación estándar

2.2. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

En la tabla 10 se muestran los datos analíticos del perfil bioquímico realizado. La mayoría de los datos se encuentran dentro de los intervalos de referencia. Sin embargo, el 64,5 % de los empleados tenían concentraciones de colesterol superiores o iguales a 200 mg/dL, siendo la media de 217,07 mg/dL (DE: 38,99).

TABLA 10. Perfil bioquímico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	Media	DE	Mínimo	Máximo
GLUCOSA (mg/dL)	87,62	11,83	57,00	150,00
ALBÚMINA (g/dL)	4,49	0,27	3,50	5,70
PROTEÍNAS (g/dL)	7,18	0,38	6,10	8,20
UREA (mg/dL)	34,19	8,01	14,00	62,00
CREATININA (mg/dL)	0,92	0,13	0,58	1,44
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	4,42	1,15	1,90	8,30
COLESTEROL (mg/dL)	217,07	39	126,00	338,00
LDL-c (mg/dL)	133,57	34,47	63,40	257,40
HDL-c (mg/dL)	65,67	14,22	33,00	109,00
HIERRO (µg/dL)	93,04	35,75	21,00	232,00

LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad
DE: Desviación estándar

	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo
TRIGLICÉRIDOS (mg/dL)	80,00	59,00-108,00	29,00	382,00
ALT (U/L)	17,00	12,00-22,00	3,00	88,00
AST (U/L)	18,00	15,00-22,00	10,00	55
GGT (U/L)	18,00	14,00-26,00	8,00	171,00
FERRITINA (ng/mL)	47,60	23,70-93,90	3,3	685,7

ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa;
GGT: Gammaglutamiltranspeptidasa.
RIC: rango intercuartílico

2.3. ELEMENTOS TRAZA

Se estudiaron las concentraciones de zinc, cobre y selenio de la población de estudio. En la tabla 11 se recogen las medias de las concentraciones de estos elementos traza esenciales.

Tabla 11. Concentración de elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	Media	DE
ZINC ($\mu\text{g/dL}$)	88,31	10,62
COBRE ($\mu\text{g/dL}$)	118,12	26,36
SELENIO ($\mu\text{g/L}$)	79,5	11,69

DE: Desviación estándar

En la tabla 12 se recogen los percentiles de las concentraciones de los elementos traza estudiados.

Tabla 12. Percentiles de los elementos traza de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	10	20	25	50	70	90	95	Min	Máx
ZINC ($\mu\text{g/dL}$)	74,0	80,0	82,0	88,0	93,0	101,4	105,0	57	135
COBRE ($\mu\text{g/dL}$)	91,0	98,0	102,0	114,0	124,0	145,0	178,0	71	242
SELENIO ($\mu\text{g/L}$)	65,0	70,0	72,0	79,0	85,0	94,0	100,0	46,0	114,0

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

Así mismo se estudiaron las concentraciones de estos elementos traza en hombres y en mujeres. Las mujeres presentaron una media de cobre superior a la de los hombres, mientras que las medias de zinc y selenio fueron superiores en los hombres, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Tabla 13.

Tabla 13. Concentración de elementos traza según sexo en la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	ZINC (µg/dL)*	COBRE (µg/dL)*	SELENIO (µg/L)*
Mujeres	87,28 (10,26)	121,7 (26,47)	78,97 (11,49)
Hombres	93,73 (10,94)	99,38 (15,85)	82,28 (12,39)
p	<0,001	<0,001	0,044

*Media (DE)

En las tablas 14 y 15 se recogen los percentiles de las concentraciones de zinc, cobre y selenio en mujeres y hombres respectivamente.

Tabla 14. Percentiles de los elementos traza en mujeres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	10	20	25	50	70	90	95	Mín	Máx
ZINC (µg/dL)	74,0	79,0	81,0	87,0	92,0	101,0	104,2	57	135
COBRE (µg/dL)	96,0	103,0	105,0	117,0	127,0	151,8	185,2	73	242
SELENIO (µg/L)	64,0	70,0	71,0	79,0	85,0	94,0	99,0	46,0	112,0

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

Tabla 15. Percentiles de los elementos traza en hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	10	20	25	50	70	90	95	Mín	Máx
ZINC (µg/dL)	79,3	86,2	88,0	92,5	98,0	107,7	114,8	68	124
COBRE (µg/dL)	78,3	84,0	86,5	98,0	109,4	120,8	128,7	71	141
SELENIO (µg/L)	68,0	72,2	73,2	81,0	88,7	99,8	106,8	52,0	114,0

10, 20, 25, 50, 70, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

Además de los elementos traza esenciales, se midió la concentración en sangre de los elementos traza tóxicos mercurio y plomo.

Se obtuvo una mediana de mercurio en la población estudiada de 8,00 µg/L (RIC: 5,2-11,6) y una mediana de plomo de 1,7 µg/dL (RIC: 1,0-2,8) (86).

3. ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

Con el fin de estudiar los posibles efectos del cadmio sobre la estimación del filtrado glomerular de la población de estudio se determinó el EFG mediante la fórmula CKD-EPI. La media de EFG que se obtuvo fue de 78,95 mL/min/m² (DE: 11,86). Tabla 16.

No se hallaron diferencias significativas entre los valores de EFG en hombres y mujeres.

Tabla 16. Estimación del filtrado glomerular de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	N	Media (mL/min/m ²)	DE	Mínimo	Máximo	
Total	373	78,95	11,86	52,95	122,35	
Mujeres	313	78,75	11,77	52,95	122,35	p= 0,446
Hombres	60	79,97	12,34	56,49	110,96	

DE: Desviación estándar

4. CUESTIONARIO EMA[®]

A continuación se presentan los datos del cuestionario de consumo de pescado.

En la tabla 17 se recoge la frecuencia de consumo de pescado (número de veces al mes y a la semana) así como la ingesta mensual de los diferentes tipos de pescado.

Se ha observado que la población estudiada consumía una media de 5,8 (DE: 2,7) veces pescado a la semana.

La ingesta de cefalópodos y mariscos fue de 1,17 y 3,54 veces al mes respectivamente.

Tabla 17. Consumo de pescados y de productos del mar de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

		Media	DE	Mínimo	Máximo
Nº VECES	Mes	23,51	10,82	0	67
	Semana	5,88	2,70	0	16,75
Nº VECES PESCADO BLANCO	Mes	9,05	4,60	0	27
Nº VECES PESCADO AZUL	Mes	9,87	6,20	0	49
Nº VECES CEFALÓPODOS		1,17	1,23	0	6
Nº VECES MARISCO	Mes	3,54	3,32	0	21

DE: Desviación estándar

5. CUESTIONARIO PESA®

A continuación se presentan los datos del cuestionario PESA® de exposición al cadmio.

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA, TIPO DE AGUA Y UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO

Las características de la vivienda se recogen en la tabla 18. El 2,9% de los empleados vivía cerca de una ebanistería, el 1,1 % cerca de una fábrica de baterías y el 3,2% cerca de un taller de pinturas y barnices.

La antigüedad de la vivienda fue de 29,50 años (RIC: 12,25-40,00).

Tabla 18. Características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	N	n	Porcentaje (%)
PROXIMIDAD DE LA VIVIENDA A:			
Gasolinera	356	53	14,1
Imprenta	354	10	2,7
Industria plomo	354	0	0
Ebanistería	355	11	2,9
Fábrica baterías	355	4	1,1
Taller pinturas/barnices	354	12	3,2
Taller cerámica	354	2	0,5
Refinería	356	0	0
PINTURA DESCASCARILLADA	260	53	20,4
RESTAURACIÓN ÚLTIMOS MESES	262	64	24,4

La tabla 19 recoge información sobre el tipo de agua y la utilización de recipientes de barro por la población estudiada. El 86,9% (n= 326) bebía agua del grifo y únicamente un 2,9% (n= 11) utilizaba agua filtrada. El 5,6% utilizaba agua caliente para cocinar.

El 7,5% (n= 28) guardaba habitualmente alimentos en recipientes de barro, el 9,3% (n= 35) cocinaba en recipientes de barro, y el 10,9% (n= 41) los utilizaba para servir alimentos.

Tabla 19. Tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	N	n	Porcentaje (%)
TIPO DE AGUA:			
Para beber	371		
		Grifo	326
		Embotellada	34
		Filtrada	11
Para cocinar	373		
		Grifo	365
		Embotellada	4
		Filtrada	4
UTILIZACIÓN RECIPIENTES DE BARRO			
Cocinar	374		
			35
			9,3
Guardar alimentos	374		
			28
			7,5
Servir alimentos	373		
			41
			10,9

5.2. TABACO

Las características sobre el consumo de tabaco se recogen en las tablas 20, 21 y 22.

El 20,8% de la población de estudio declaró ser fumadora, el 40% eran ex fumadores, y el consumo medio de tabaco en ambos grupos fue de 10 cigarrillos al día. El 50% de estos ex fumadores abandonó el hábito tabáquico hacía 13 años.

TABLA 20. Hábito tabáquico de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	n	Porcentaje (%)
FUMADOR	77	20,8
EX FUMADOR	148	40
NO FUMADOR	145	39,2

TABLA 21. Hábitos de consumo del grupo de fumadores de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	n	
EDAD INICIO HÁBITO TABÁQUICO**	74	18,15 (4,1)
AÑOS DE HÁBITO TABÁQUICO*	74	24,27 (10,36)
Nº CIGARRILLOS/DIA**	75	10 (3-15)

*Media (DE)

**Mediana (RIC)

TABLA 22. Hábitos de consumo de tabaco del grupo de ex fumadores de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	n
EDAD INICIO HÁBITO TABÁQUICO*	146
	17,86 (3,65)
EDAD ABANDONO HÁBITO TABÁQUICO*	144
	36,2 (10,21)
AÑOS DE HÁBITO TABÁQUICO**	143
	18,36 (10,3)
Nº CIGARRILLOS/DIA **	142
	10 (5-20)
AÑOS TRANSCURRIDOS TRAS ABANDONO HÁBITO TABÁQUICO**	143
	13 (6-19)

*Media ((DE)

**Mediana (RIC)

Un 49,6% de los exfumadores y un 50,4% de aquellos participantes que nunca habían fumado estaban expuestos al humo del tabaco. El 52,9% estaban expuestos al humo del tabaco en el domicilio y el 64,5% en el lugar del trabajo. Tabla 23.

TABLA 23. Exposición al humo de tabaco del grupo de fumadores pasivos de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	N	n	Porcentaje (%)
NUNCA FUMADORES	121	61	50,4
EX FUMADORES	121	60	49,6
EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL DOMICILIO	119	63	52,9
EXPOSICIÓN AL TABACO EN EL TRABAJO	121	78	64,5

6. CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE. MODELO UNIVARIADO

6.1. CADMIO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, HÁBITOS DE CONSUMO Y AFICIONES

Se ha obtenido una mediana global de cadmio en sangre de 0,29 µg/L (RIC: 0,18- 0,50).

De todos los participantes, 114 presentaban concentraciones de cadmio en sangre $\geq 0,43$ µg/L, treinta y dos presentaban niveles superiores o iguales a 1 µg/L y dos ≥ 3 µg/L.

En la tabla 24 se muestran los percentiles de la concentración de cadmio de la población estudiada.

Tabla 24. Percentiles de la concentración de cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	LC	n< LC	10	25	50	75	90	95	Mín	Máx
Cadmio (µg/L)	0,14	64	0,10	0,18	0,29	0,50	0,95	1,25	0,03	3,97

LC: Límite de cuantificación; 10, 25, 50, 75, 90, 97: percentiles; Mín: mínimo; Máx: máximo

En las figuras 1 y 2 se muestra la distribución de la concentración de cadmio en sangre en la población de estudio.

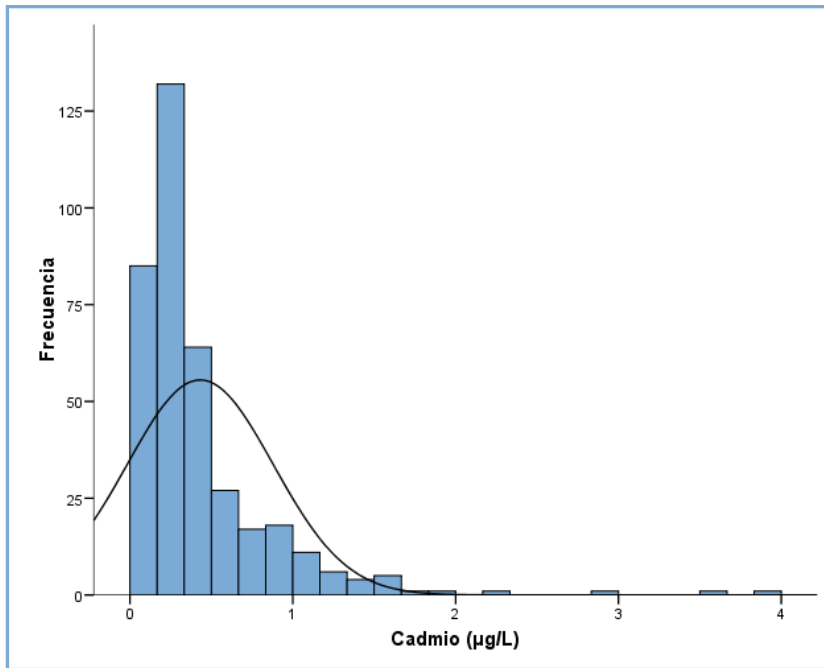


Figura 1. Histograma de la distribución de la concentración de cadmio en sangre (µg/L) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

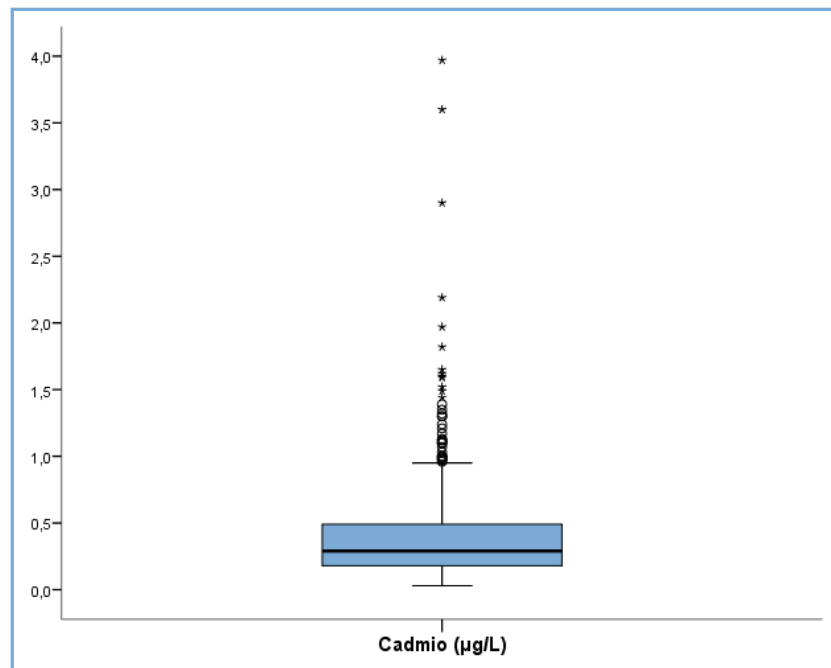


Figura 2. Distribución de la concentración de cadmio en sangre (µg/L) de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

No se encontró asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre y la edad ($r= 0,085$, $p= 0,103$). Figura. 3.

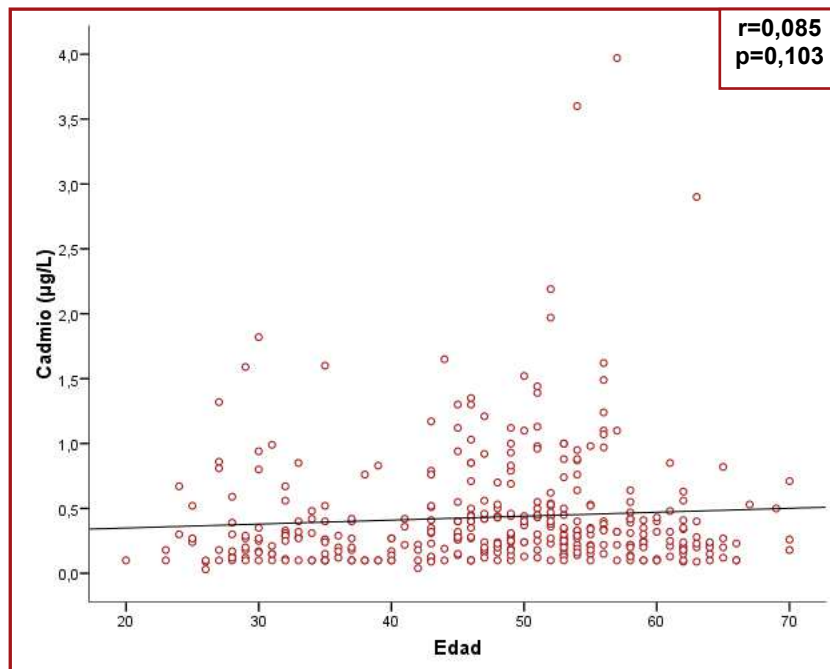


Figura 3. Correlación de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) y edad de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de cadmio en hombres ($0,21 \mu\text{g/L}$; RIC: $0,12-0,41$) y en mujeres ($0,30 \mu\text{g/L}$; RIC: $0,20-0,40$) ($p= 0,036$). Figura. 4.

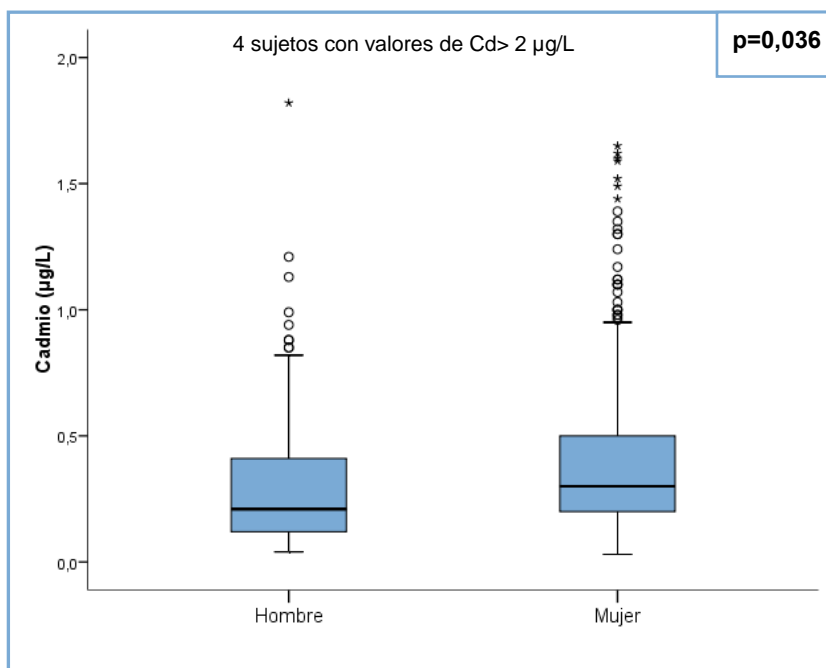


Figura 4. Diferencias en la distribución de las concentraciones de cadmio en sangre (µg/L) entre hombres y mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

En la tabla 25 se presentan las medianas de la concentración de cadmio en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada.

No se encontraron diferencias significativas en función del lugar de residencia, nacionalidad, estado civil, nivel de estudios ni ocupación.

Tabla 25. Concentración de cadmio en sangre en función de las características sociodemográficas de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

		n	Mediana	RIC	p
SEXO	Hombre	60	0,21	0,12-0,41	0,036
	Mujer	315	0,30	0,20-0,50	
LUGAR DE RESIDENCIA	Hábitat urbano	216	0,30	0,18-0,52	0,553
	Barrio residencial	133	0,29	0,15-0,46	
	Hábitat rural	23	0,27	0,20-0,38	
NACIONALIDAD	Española	359	0,29	0,18-0,48	0,787
	Otras	11	0,22	0,10-0,85	
ESTADO CIVIL	Soltero/a	99	0,27	0,16-0,67	0,442
	Casado/a o en pareja	239	0,30	0,18-0,44	
	Viudo/a	9	0,40	0,19-0,66	
	Separado/a	25	0,30	0,21-0,59	
NIVEL DE ESTUDIOS	Sin estudios	3	0,30	0,10-0,41	0,593
	Primarios	33	0,33	0,20-0,50	
	Secundarios	48	0,31	0,20-0,54	
	FP/ Módulos	93	0,30	0,22-0,54	
	Universitarios	196	0,27	0,16-0,46	
OCUPACIÓN	Directivos/Médicos/Gestión	111	0,24	0,12-0,42	0,263
	Enfermería/Trabajador Social	64	0,31	0,19-0,49	
	Administrativos	36	0,28	0,20-0,48	
	Técnicos	80	0,32	0,16-0,63	
	Trabajadores Manuales cualificados	19	0,32	0,22-0,71	
	Trabajadores Manuales no cualificados	62	0,30	0,20-0,45	

RIC: rango intercuartílico

En la tabla 26 se presentan las medianas de la concentración de cadmio en sangre en función de los hábitos de vida de la población estudiada.

Se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre ser fumador, ex fumador y no fumador.

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de alcohol, los suplementos de calcio y el lugar de realización del ejercicio físico.

Tampoco se halló asociación significativa con los gramos de calcio ingeridos a la semana ($r = -0,018$, $p = 0,735$) ni con los gramos de alcohol ingeridos a la semana ($r = 0,033$, $p = 0,528$).

Tabla 26. Concentración de cadmio en función de las características constitucionales y hábitos de vida de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

		n	Mediana	RIC	p
IMC (Kg./m ²)	Normal	222	0,30	0,20-0,52	0,776
	Sobrepeso	108	0,27	0,15-0,46	
	Obeso	31	0,28	0,18-0,40	
CONSUMO DE ALCOHOL	Sí	291	0,30	0,18-0,50	0,540
	No	82	0,27	0,19-0,50	
TABACO	Fumador	77	0,83	0,42-1,12	<0,001
	Ex fumador	148	0,30	0,18-0,44	
	No fumador	149	0,21	0,12-0,29	
REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO	Sí	211	0,29	0,18-0,50	0,866
	No	163	0,29	0,18-0,48	
LUGAR DE REALIZACIÓN DEL EJERCICIO	Al aire libre	81	0,27	0,18-0,52	0,494
	Bajo techo	71	0,30	0,18-0,52	
	Ambas	57	0,32	0,18-0,43	
SUPLEMENTOS DE CALCIO	Sí	37	0,23	0,16-0,40	0,150
	No	336	0,30	0,18-0,50	

IMC: Índice de masa corporal
 RIC: rango intercuartílico

En la tabla 27 se presentan las medianas de la concentración de cadmio en sangre en función de las aficiones de la población estudiada. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a las aficiones.

TABLA 27. Concentración de cadmio en función de las aficiones de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

		n	Mediana	RIC	
CERÁMICA	Sí	7	0,32	0,18-0,40	0,671
	No	367	0,29	0,18-0,50	
PINTURA	Sí	18	0,29	0,20-0,43	0,953
	No	353	0,29	0,18-0,50	
RESTAURACION DE MUEBLES	Sí	4	0,35	0,16-0,81	0,294
	No	364	0,29	0,18-0,48	

RIC: rango intercuartílico

6.2. ASOCIACIÓN CON FERRITINA, HIERRO Y HEMOGLOBINA

Se estudió la posible interacción entre el cadmio y la ferritina, hierro y hemoglobina de la población estudiada. Las concentraciones de ferritina, hierro y hemoglobina fueron mayores en hombres, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Tabla 28.

Tabla 28. Concentraciones de hierro, hemoglobina y ferritina en mujeres y en hombres de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	Ferritina (ng/mL)**	Fe (µg/dL)*	Hemoglobina (g/dL)*
Mujeres	40,1 (21,25-76,60)	90,09 (35,36)	13,82 (0,98)
Hombres	134,5 (72,1-203,6)	108,48 (34,03)	15,58 (0,85)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*Media (DE)

**Mediana (RIC)

No se encontró asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre y las concentraciones de hierro ($r= 0,043$, $p= 0,403$) y hemoglobina ($r= 0,073$, $p= 0,156$). No obstante, se halló una débil asociación negativa entre las concentraciones de cadmio en sangre y las de ferritina ($r=-0,144$, $p=0,005$), recogida en la figura 5.

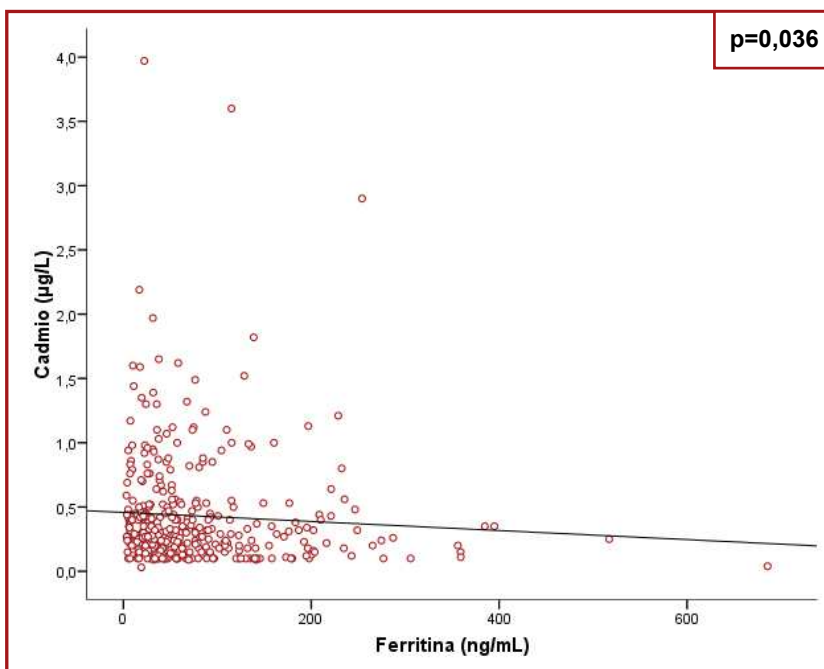


Figura 5. Correlación entre la concentración de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) y la concentración de ferritina sérica en la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

6.3. ASOCIACIÓN CON ELEMENTOS TRAZA

Se estudiaron las posibles interacciones entre el cadmio y los elementos traza esenciales zinc, cobre y selenio.

No se halló correlación entre el cadmio en sangre y ninguno de los elementos traza estudiados, tal y como se recoge en la tabla 29.

Tabla 29. Correlación entre elementos traza y cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	Zn (µg/dL)	Cu (µg/dL)	Se (µg/L)
r	0,006	0,098	0,046
p	0,912	0,057	0,377

6.4. ASOCIACIÓN CON LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de cadmio en sangre y el EFG en la población de estudio ($r = -0,163$, $p = 0,002$). Figura 6.

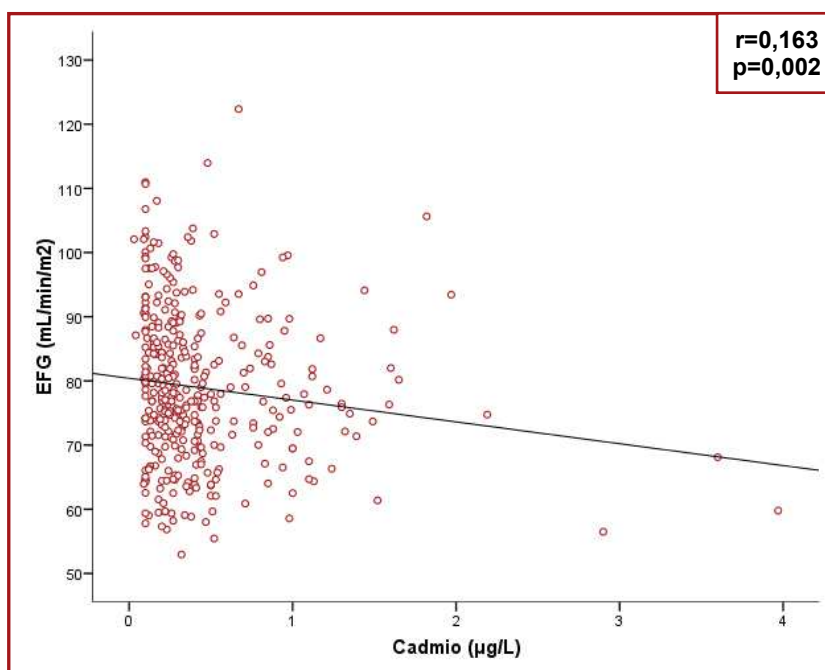


Figura 6. Correlación entre la estimación del filtrado glomerular y la concentración de cadmio en sangre (µg/L) de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

Al evaluar las concentraciones de cadmio en sangre y el EFG en mujeres y hombres, también encontramos una asociación negativa ($r = -0,143$, $p = 0,011$ y $r = -0,293$, $p = 0,023$ respectivamente). Figuras 7 y 8.

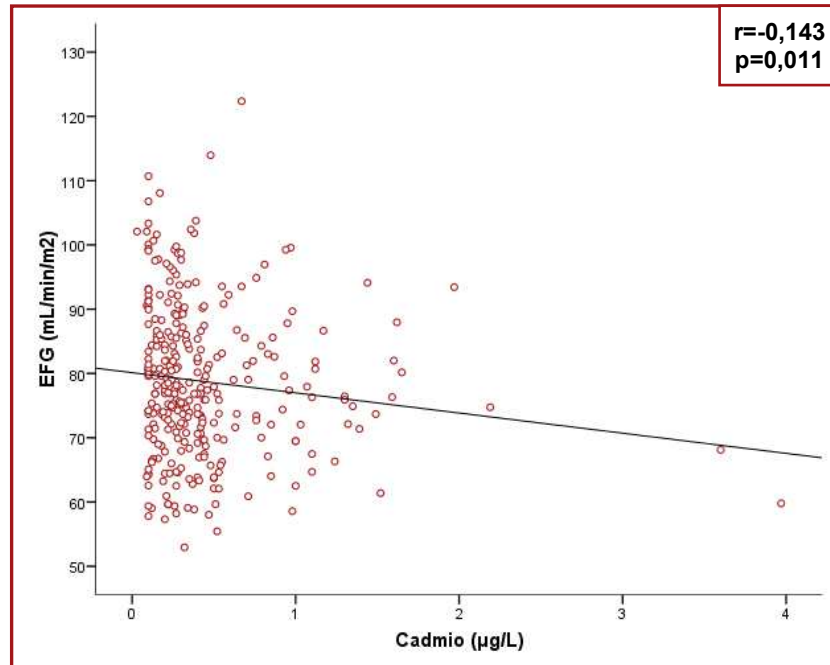


Figura 7. Correlación entre el EFG y las concentraciones de cadmio en sangre (µg/L) en las mujeres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

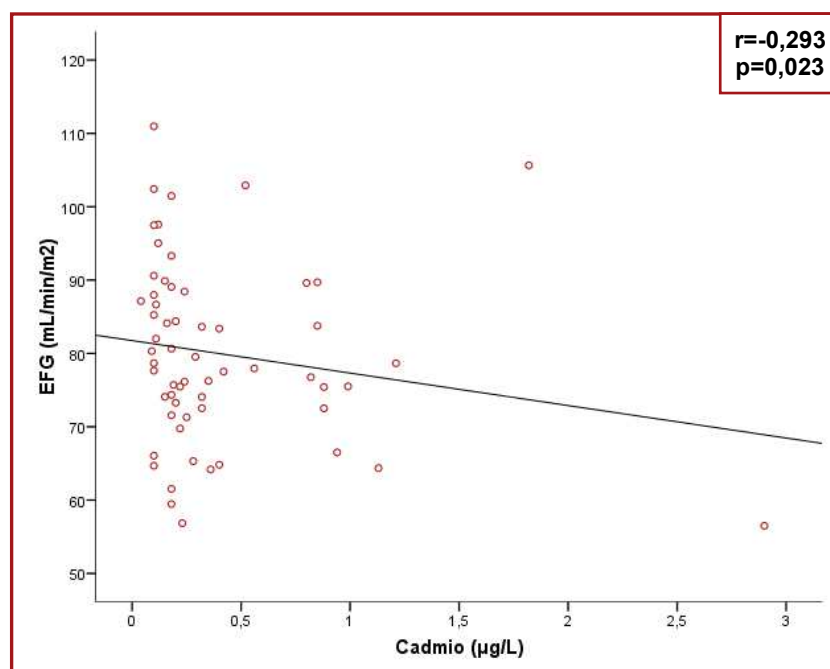


Figura 8. Correlación entre el EFG y las concentraciones de cadmio en sangre (µg/L) en los hombres de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

Se analizaron las concentraciones de cadmio en sangre por cuartiles, y se obtuvo una media de EFG para el primer cuartil de 82,6 mL/min/m² (DE: 12,9), para el segundo cuartil de 78,1 mL/min/m² (DE: 10,5), para el tercer cuartil de 76,9 mL/min/m² (DE: 11) y para el cuarto cuartil de 77,8 mL/min/m² (DE: 12), siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,003). Figura 9.

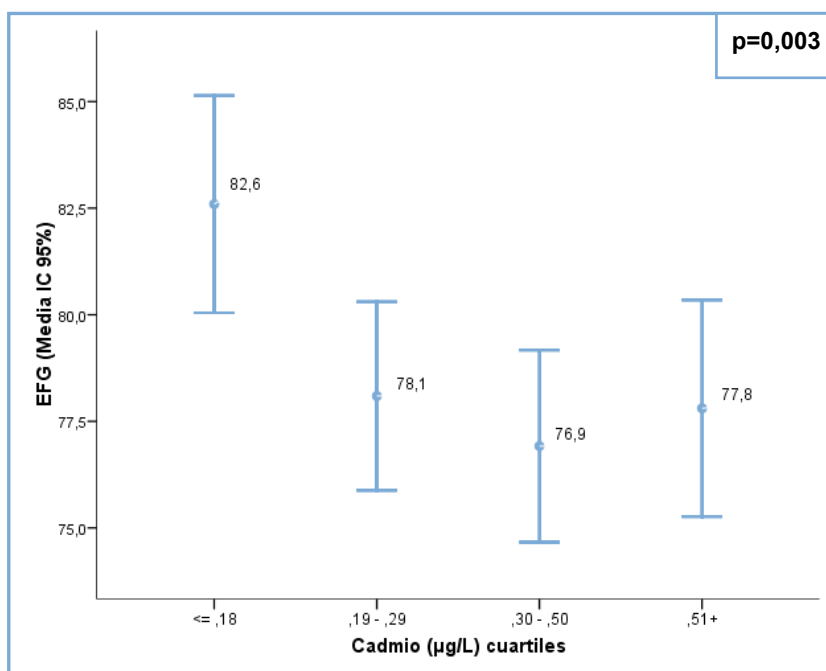


Figura 9. Estimación del EFG según cuartiles de cadmio en sangre (µg/L). Hospital Clínico San Carlos, 2008.

El 39,4% de la población de estudio presentaba un EFG <75 mL/min/m², valor de referencia establecido por el laboratorio. Los participantes en el estudio que presentaban un EFG <75 mL/min/m² presentaron a su vez una mediana de cadmio (0,33 µg/L, RIC: 0,20-0,52) superior a aquellos cuyo EFG estaba por encima de 75 mL/min/m², siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,028) Figura. 10.

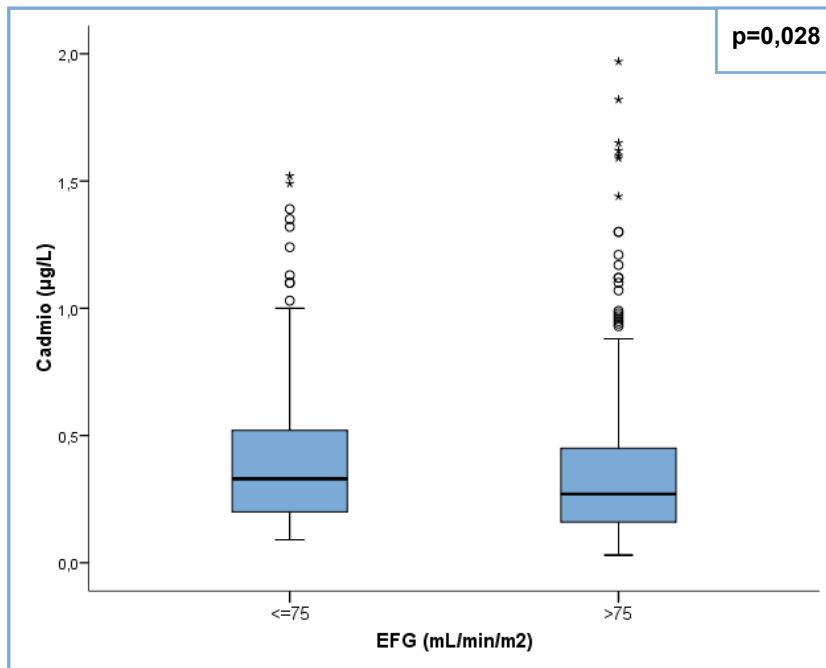


Figura 10. Distribución de las concentraciones de cadmio en sangre (µg/L) en los participantes del estudio con EFG \leq 75 mL/min/m² y $>$ 75 mL/min/m². Hospital Clínico San Carlos, 2008.

Teniendo en cuenta sólo a los participantes con una concentración de cadmio superior a la mediana (0,29 µg/L), un 45,4% de los sujetos presentaban un EFG inferior a 75 mL/min/m². (p=0,021).

Al estudiar las concentraciones de cadmio en sangre por cuartiles, vemos que a medida que aumentan las concentraciones de cadmio aumenta de manera significativa ($p=0,034$) el porcentaje de participantes que presentan un EFG ≤ 75 mL/min/m². Figura. 11.

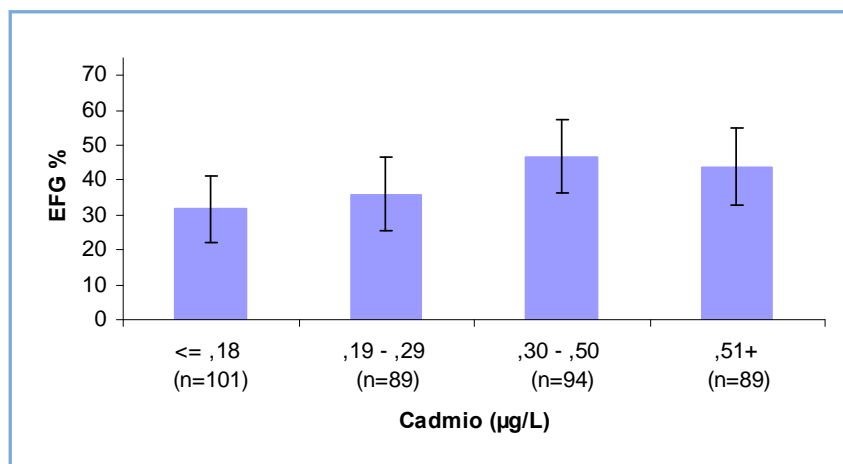


Figura 11. Porcentaje de participantes en el estudio con EFG ≤ 75 mL/min/m² en función de los percentiles de cadmio en sangre (µg/L). Hospital Clínico San Carlos, 2008.

6.5. ASOCIACIÓN CON EL CONSUMO DE PESCADO

No se halló correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre y la ingesta de pescado. Tampoco se observó correlación entre las concentraciones de cadmio y el tipo de pescado ingerido. Tabla 30.

Tabla 30. Correlación entre consumo de pescados y cadmio de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	Ingesta mes	Ingesta semana	Pescado blanco	Pescado azul	Cefalópodos	Marisco
r	0,080	0,080	0,062	0,037	-0,039	0,089
p	0,120	0,120	0,231	0,473	0,447	0,086

6.6. ASOCIACIÓN CON LAS CARACTERÍSTICAS DE LA VIVIENDA, EL TIPO DE AGUA Y UTILIZACIÓN DE RECIPIENTES DE BARRO

En la tabla 31 se muestran las medianas de la concentración de cadmio en sangre en función de las características de la vivienda de la población estudiada.

Los empleados que residen en viviendas próximas a una ebanistería tienen una mediana de cadmio superior ($0,40 \mu\text{g/L}$; RIC: 0,31-0,46) a la de los que no viven cerca ($0,28 \mu\text{g/L}$; RIC: 0,18-0,47) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,026$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de plomo en función de la proximidad de la vivienda a una gasolinera, imprenta, fabrica de baterías, taller de pintura/barnices o taller de cerámica.

Tampoco se encontró asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre y la antigüedad de la vivienda ($r= 0,007$, $p= 0,899$).

Tabla 31. Concentración de cadmio en sangre en función de las características de la vivienda de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

		n	Mediana	RIC	p
PROXIMIDAD DE LA VIVIENDA A:					
Gasolinera	Sí	53	0,29	0,18-0,54	0,788
	No	303	0,29	0,17-0,46	
Imprenta	Sí	10	0,28	0,21-0,68	0,942
	No	344	0,29	0,18-0,47	
Ebanistería	Sí	11	0,40	0,31-0,46	0,026
	No	344	0,28	0,18-0,48	
Fábrica baterías	Sí	4	0,36	0,26-1,31	0,968
	No	351	0,29	0,18-0,48	
Taller pinturas/barnices	Sí	12	0,36	0,27-0,70	0,505
	No	342	0,28	0,18-0,47	
Taller cerámica	Sí	2	0,42	0,40-0,45	0,147
	No	352	0,29	0,18-0,48	
PINTURA DESCASCARILLADA	Sí	53	0,25	0,15-0,40	0,103
	No	207	0,30	0,20-0,50	
RESTAURACIÓN ULTIMOS MESES	Sí	64	0,25	0,15-0,46	0,113
	No	198	0,30	0,20-0,47	

RIC: rango intercuartílico

En la tabla 32 se presentan las medianas de la concentración de cadmio en sangre en función del tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada.

En la población estudiada la mediana de la concentración de cadmio en sangre es más alta en el grupo que cocina en recipientes de barro (0,40 µg/L; RIC: 0,20-0,56) que la de aquellos que no lo hacen (0,28 µg/L; RIC: 0,18-0,47), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= 0,040).

También presentan mayores concentraciones de cadmio aquellos que guardan y/o sirven alimentos en recipientes de barro, si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 32. Concentración de cadmio en sangre en función del tipo de agua y utilización de recipientes de barro por la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

		n	Mediana	RIC	p
TIPO DE AGUA:					
Para beber	Grifo	326	0,30	0,18-0,51	0,256
	Embotellada	34	0,27	0,18-0,37	
	Filtrada	11	0,20	0,10-0,40	
Para cocinar	Grifo	365	0,29	0,18-0,50	0,619
	Embotellada	4	0,46	0,15-0,79	
	Filtrada	4	0,24	0,12-0,37	
UTILIZACIÓN RECIPIENTES DE BARRO					
Cocinar	Si	35	0,40	0,20-0,56	0,040
	No	339	0,28	0,18-0,47	
Guardar alimentos	Sí	28	0,42	0,20-0,73	0,097
	No	346	0,28	0,18-0,46	
Servir alimentos	Si	41	0,30	0,18-0,47	0,770
	No	332	0,29	0,18-0,49	

RIC: rango intercuartílico

6.7. ASOCIACIÓN CON EL CONSUMO DE TABACO

La mediana de cadmio en sangre de los fumadores (0,83 µg/L) fue más elevada que la de los ex fumadores (0,31 µg/L) y a su vez ésta fue más elevada que la de aquellos participantes en el estudio que nunca habían fumado (0,21 µg/L), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Tabla 33.

Tabla 33. Concentraciones de cadmio en sangre según el tipo de fumador. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	Cd (µg/L)*
Fumadores	0,83 (0,42-1,12)
Ex fumadores	0,31 (0,18-0,44)
No fumadores	0,21 (0,12-0,29)
	p<0,001

*Mediana (RIC)

Se observó una tendencia lineal entre el tipo de fumador y las concentraciones de cadmio en sangre ($p<0,001$). Figura 12.

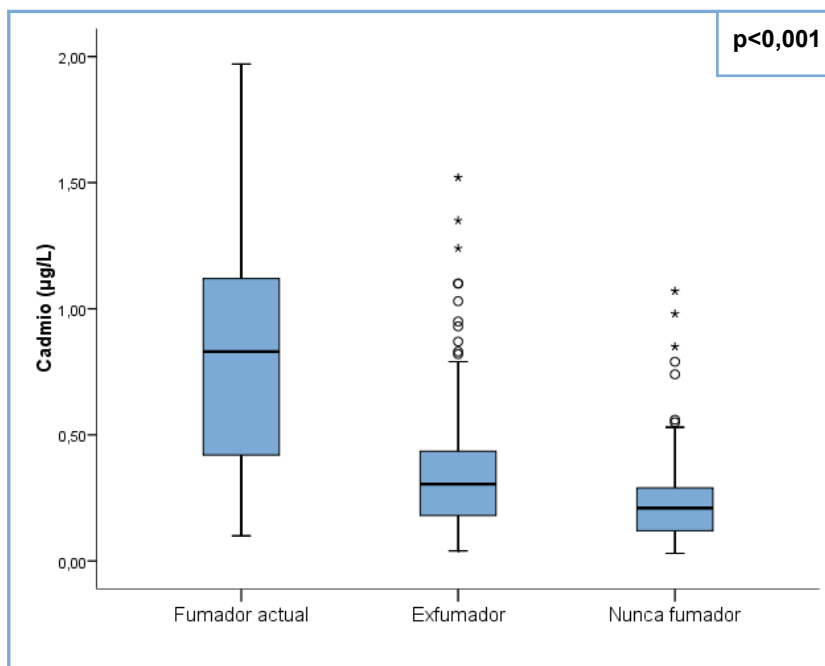


Figura 12. Distribución de las concentraciones de cadmio en sangre (µg/L) según el tipo de fumador de la población estudiada. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

En el grupo de fumadores encontramos una asociación positiva entre las concentraciones de cadmio en sangre y el número de cigarrillos consumidos por día ($r= 0,578$, $p \leq 0,001$) Figura 13.

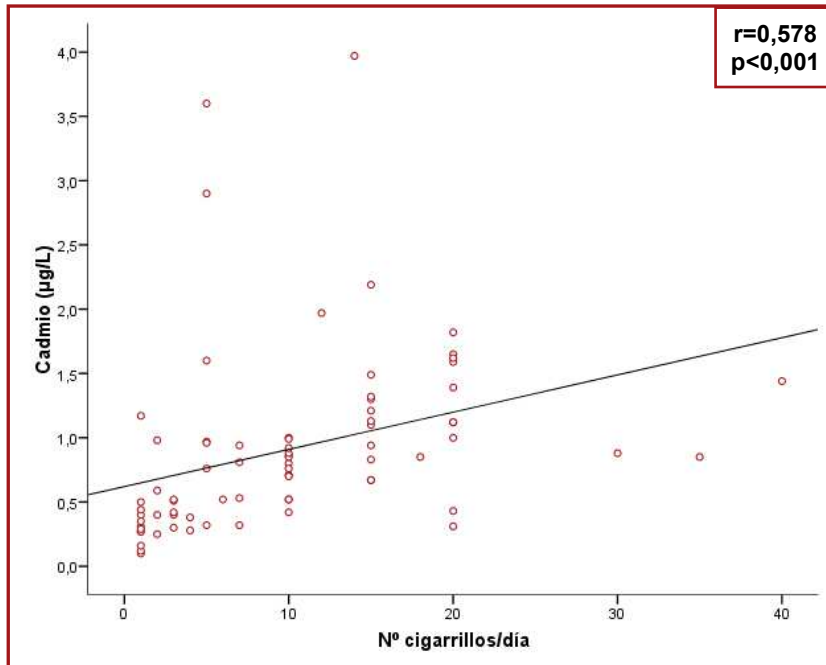


Figura 13. Correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) del grupo de fumadores de la población estudiada y el número de cigarrillos consumidos por día. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

En el grupo de exfumadores también encontramos una asociación positiva entre el cadmio en sangre y el número de cigarrillos que habían consumido en el pasado ($r = 0,265$, $p \leq 0,001$). Figura 14.

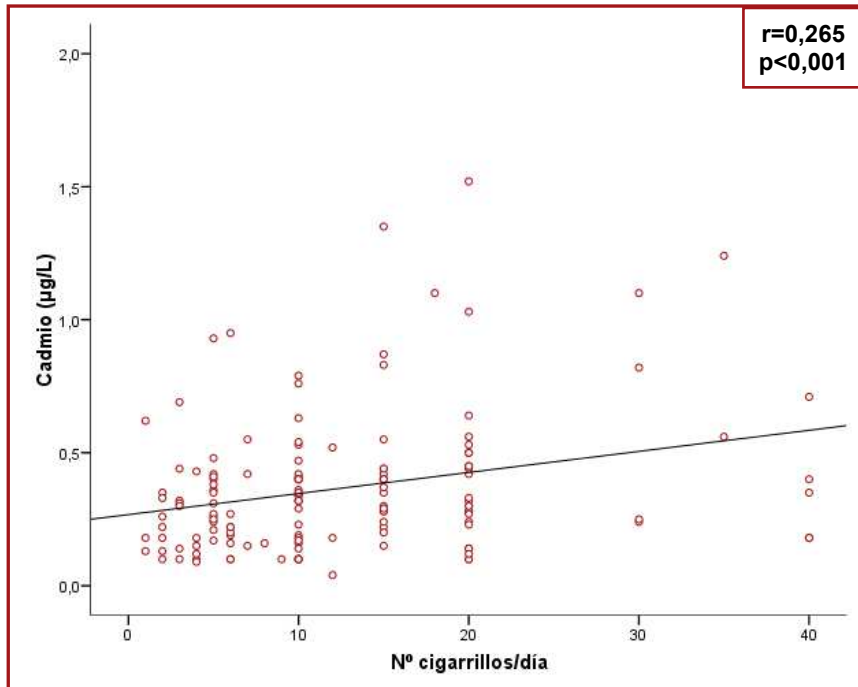


Figura 14. Correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) del grupo de ex fumadores de la población estudiada y el número de cigarrillos que habían consumido. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

La mediana de abandono del hábito tabáquico fue de 13 años (RIC: 6,0-19,0). También se halló una correlación negativa entre las concentraciones de cadmio en sangre y el tiempo transcurrido en años desde el abandono del hábito tabáquico ($r = -0,200$, $p = 0,017$). Figura 15.

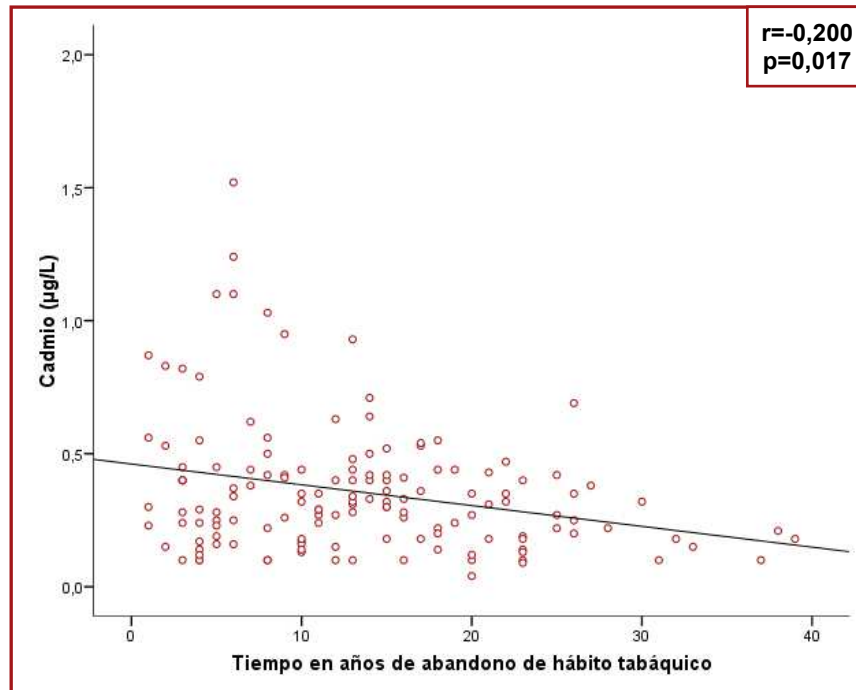


Figura 15. Correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) del grupo de ex fumadores de la población estudiada y el tiempo en años transcurrido desde el abandono del hábito tabáquico. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

Comparando los niveles de cadmio entre los participantes que no son fumadores pasivos ($0,24 \mu\text{g/L}$, RIC: $0,15-0,34$) y los que sí lo son ($0,27 \mu\text{g/L}$, RIC: $0,14-0,43$), (teniendo en cuenta tanto a exfumadores como a aquellos que nunca han fumado), no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,257$).

Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,035$) entre la concentración de cadmio de los fumadores pasivos ($0,24 \mu\text{g/L}$, RIC: $0,11-0,33$) con respecto a los que no lo eran ($0,20 \mu\text{g/L}$; RIC: $0,11-0,26$) cuando tenemos en cuenta sólo a aquellos participantes que nunca habían fumado. Figura. 16.

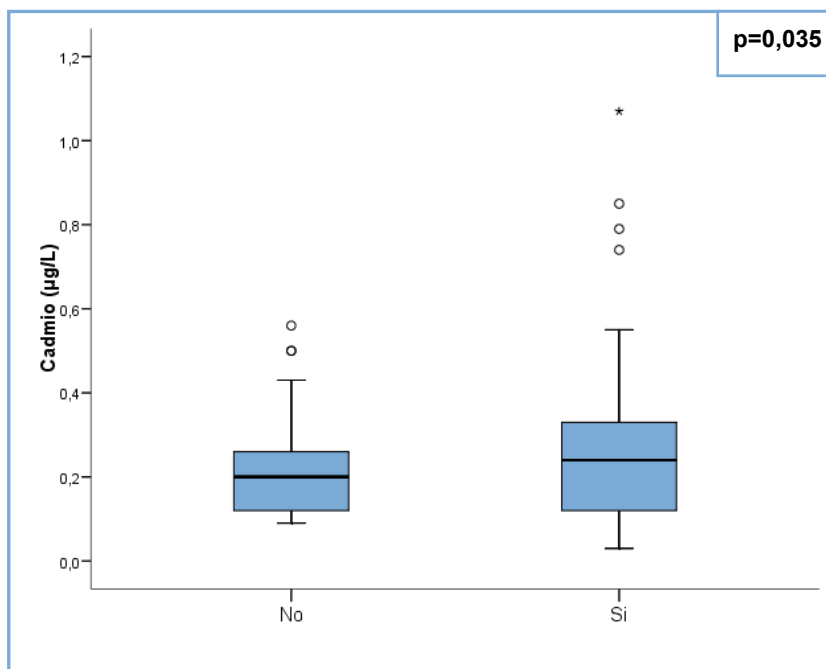


Figura 16. Distribución de las concentraciones de cadmio en sangre ($\mu\text{g/L}$) en fumadores pasivos y no fumadores pasivos, dentro del grupo de nunca fumadores de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

7. CONCENTRACIÓN DE CADMIO EN SANGRE. ANÁLISIS MULTIVARIADO

7.1. FACTORES DE CONFUSIÓN

Se realizó el análisis multivariado de regresión lineal múltiple con el fin de ajustar por aquellos factores que pudieran influir en las concentraciones de cadmio en sangre. Se incluyeron en el análisis tanto las variables que presentaron asociación significativa en el análisis univariado como las clínicamente relevantes. En la tabla 34 se recogen los datos del análisis lineal múltiple ajustado por sexo, edad, concentraciones de ferritina y hemoglobina, hábito tabáquico, proximidad de la vivienda a ebanistería y cocinar en recipientes de barro.

Tabla 34. Análisis multivariado de regresión lineal múltiple. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	β	exp (β)	IC 95% exp (β)	p
Sexo	0,201	1,222	0,740-1,543	0,089
Edad	0,017	1,017	1,011-1,024	0,000
Ferritina	-0,002	0,998	0,997-0,999	0,000
Hemoglobina	0,077	1,080	1,005-1,1606	0,037
Hierro	0,001	1,001	0,999-1,003	0,303
Fumador	1,261	3,528	2,932-4,241	0,000
Ex fumador	0,338	1,402	1,214-1,619	0,000
Proximidad vivienda a ebanistería	0,161	1,174	0,812-1,698	0,392
Cocinar recipientes de barro	0,093	1,097	0,881-1,367	0,402

Las concentraciones de cadmio en sangre en mujeres fueron superiores a las de los hombres y presentaron en media un 22% más concentración de cadmio en sangre que los hombres, si bien no fue estadísticamente significativo ($p=0,089$).

Los fumadores presentaron en media 3,5 veces más concentración de cadmio en sangre ($p < 0,001$) que los no fumadores.

Los ex fumadores presentaron un 40% más de cadmio en sangre ($p < 0,001$) que aquellos que declararon no haber fumado nunca.

Dentro del grupo de los que nunca habían fumado, se analizó el efecto del fumador pasivo. Se ajustó por sexo, ferritina, hemoglobina y edad. Vemos en la tabla 35 que los fumadores pasivos presentaron en media un 17% más de concentración de cadmio en sangre que los que declararon no estar expuestos al humo del tabaco.

Tabla 35. Análisis multivariado de regresión lineal múltiple para evaluar el efecto del fumador pasivo sobre las concentraciones de cadmio de la población de estudio. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	β	exp (β)	IC 95% exp (β)	p
Sexo	0,397	1,487	1,067-2,073	0,019
Ferritina	-0,027	0,973	0,946-1,001	0,054
Hemoglobina	0,101	1,106	0,994-1,232	0,065
Fumador pasivo	0,165	1,179	0,975-1,426	0,088
Edad	0,009	1,009	1,001-1,018	0,037

7.2. EFECTO DEL CADMIO SOBRE EL FILTRADO GLOMERULAR

Se ajustaron tres modelos de regresión logística, el primero de ellos muestra el efecto bruto del cadmio sobre el bajo filtrado glomerular. Tabla 38.

En el segundo modelo de regresión logística se ajustó el efecto del cadmio por aquellos factores que se relacionaron de manera significativa en el análisis univariado con las concentraciones de cadmio y aquellos factores que influyen en el EFG. En la tabla 36 se detalla el modelo 2 en el que se ajustó por edad, hábito tabáquico, sexo, ferritina, LDL-c, hipertensión arterial y ácido úrico.

Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de cadmio en sangre superior a la mediana de cadmio (0,29 µg/L) tenían 1,7 veces más probabilidad de presentar un EFG bajo que aquellos participantes cuya concentración de cadmio en sangre era inferior a 0,30 µg/L, (OR=1.7, IC 95% 1,02-2,82; p=0,038).

Tabla 36. Modelo 2: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del cadmio sobre el EFG \leq 75 mL/min/m². Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	OR	IC 95% OR)	p
Cadmio	1,707	1,029-2,829	0,038
Edad	3,299	2,012-5,409	0,000
Tabaco	1,221	0,654-2,280	0,531
Sexo	1,430	0,674-3,035	0,352
Ferritina	1,001	0,998-1,004	0,644
LDL-c	1,096	0,576-2,083	0,780
Hipertensión	0,583	0,228-1,490	0,260
Ácido úrico	2,929	0,610-14,066	0,180

En el Modelo 3, se ajustó además de por estos factores, por concentraciones de plomo y de mercurio, tal y como se refleja en la tabla 37. Al introducir en la regresión logística las concentraciones de mercurio y plomo en sangre, el efecto del cadmio sobre el filtrado glomerular pierde la significación estadística.

Tabla 37. Modelo 3: modelo multivariado de regresión logística. Efecto del cadmio sobre el EFG ≤ 75 mL/min/m². Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	OR	IC 95% OR	p
Cadmio	1,559	0,931-2,610	0,091
Edad	2,578	1,478-4,499	0,001
Tabaco	1,200	0,637-2,259	0,573
Sexo	1,674	0,778-3,601	0,187
Ferritina	1,001	0,997-1,004	0,660
LDL-c	1,013	0,526-1,954	0,968
Hipertensión	0,535	0,204-1,407	0,205
Ácido úrico	2,374	0,494-11,408	0,280
Plomo 1 ^{er} cuartil			0,129
Plomo 2 ^o cuartil	2,171	1,080-4,363	0,029
Plomo 3 ^{er} cuartil	2,155	1,033-4,496	0,041
Plomo 4 ^o cuartil	2,039	0,9404,421	0,071
Mercurio	1,638	1,027-2,613	0,038

En la tabla 38 se resume el efecto bruto de la concentración de cadmio en sangre sobre el filtrado glomerular, el modelo 2 y el modelo 3.

Tabla 38. Resumen del los tres modelos de regresión logística. Hospital Clínico San Carlos, 2008.

	OR	IC 95%	p
Cd $\geq 0,30^*$	1,63	1,07-2,48	0,021
Cd $\geq 0,30^{**}$	1,71	1,02-2,82	0,038
Cd $\geq 0,30^{***}$	1,55	0,093-2,61	0,09

*Modelo1: Efecto bruto.

**Modelo 2: ajustado por edad, hábito tabáquico, genero, ferritina, LDL-C, hipertensión arterial y ácido úrico.

***Modelo 3: ajustado por el Modelo 2 y por mercurio y plomo.

VI. DISCUSIÓN

1. CADMIO

En el presente estudio se ha obtenido una mediana global de cadmio en sangre de 0,29 µg/L. Se ha hallado una asociación positiva con el consumo de tabaco, tanto en fumadores como en ex fumadores, y con la exposición al humo del tabaco en fumadores pasivos. También se han hallado diferencias significativas entre hombres y mujeres.

Las concentraciones de cadmio de nuestra población son similares a las obtenidas en el Canadian Health Measures Survey (CHMS), en el que la concentración de cadmio hallada fue de 0,35 µg/L (13), así como a las obtenidas en el Reino Unido dentro del proyecto EUROTER-VITH en el que fueron de 0,37 µg/L (15).

Para evaluar los riesgos que los metales tóxicos como el cadmio presentan para la salud, es esencial conocer los niveles actuales que presenta la población. Los intervalos de referencia juegan un papel fundamental para verificar o reconsiderar los límites legales para proteger a la población general, poder identificar y clasificar grupos de alto riesgo, evaluar las intervenciones y establecer estrategias apropiadas para monitorizar grupos expuestos laboralmente.

Se han publicado una gran cantidad de datos publicados con escaso valor para poder establecer intervalos de referencia, debido principalmente a la falta de información sobre las poblaciones de estudio y a la gran disparidad de factores preanalíticos y analíticos.

Por todo ello, existe un gran interés en diversos países en establecer intervalos de referencia en población general, para lo cual se han llevado a cabo diversos estudios tales como el National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) en Estados Unidos, el German Environmental Survey (GerES) en Alemania, el Korean National Health and Nutrition Examination Surveys (KNHANES) en Corea del Sur y el proyecto European Trace Element Reference Values In Human Tissues (EUROTERVITH) en Europa.

En España no existen límites de actuación para cadmio ni valores de referencia en población general.

El Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente español ha financiado recientemente un estudio con el fin de determinar los intervalos de referencia de diversos marcadores biológicos en la población general española, entre ellos el cadmio (16).

Las concentraciones de cadmio en la población general no expuesta difieren considerablemente entre distintos países. En la tabla 39 se recogen una serie de estudios, tanto nacionales como internacionales, realizados en población adulta no expuesta laboralmente, en la que se detallan las concentraciones de cadmio así como los factores asociados en cada estudio.

Existen diversas razones que explican esta amplia variación, como por ejemplo que los patrones de consumo y el contenido de cadmio en los cigarrillos de tabaco pueden diferir de un país a otro (102). Por otra parte hay que tener en cuenta que la concentración hallada en cada población general puede verse influida por el método analítico, ya que las concentraciones de cadmio en sangre son bajas y próximas al límite de detección de cada técnica. Así mismo, existen estudios en los que se determina el cadmio en orina y otros en los que se determina en sangre total, lo que dificulta la comparación entre los diversos estudios existentes.

El cadmio se acumula principalmente en riñón e hígado con una vida media de 10-30 años. El cadmio urinario es considerado como un biomarcador de exposición de larga duración en población no expuesta laboralmente a bajas concentraciones de cadmio, siempre que no exista daño renal (29) o episodios de exposición a altos niveles de cadmio (103), puesto que en esta situación los sitios de unión del cadmio (en hígado y riñón) no están saturados, y el cadmio urinario aumenta proporcionalmente con la cantidad del mismo almacenada en el organismo. Cuando existe daño renal, la reabsorción tubular se ve disminuida y por lo tanto disminuye la cantidad de cadmio en orina.

El cadmio en sangre total se considera como el marcador más válido de exposición reciente. No obstante, la vida media del cadmio en sangre tiene dos componentes, uno rápido de 3 a 4 meses, y uno lento de alrededor de 10 años (104) debido a la influencia de la acumulación de cadmio en el organismo (depósitos). Así, tras la exposición de larga duración a bajos niveles de cadmio, el cadmio en sangre puede servir como un buen reflejo de la carga corporal del mismo (105). También se ha referido que el cadmio en sangre correlaciona bien con el cadmio urinario (106,107). Esta correlación facilita la interpretación de la gran cantidad de trabajos que utilizan el cadmio en orina, especialmente en la población expuesta al cadmio ambiental (108).

Tabla 39. Concentración de cadmio en sangre y orina en población adulta. Estudios nacionales e internacionales.

Europa

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Cd	Media/Media geométrica/Mediana	Factores asociados
REINO UNIDO									
White MA, et al. (15)	Nacional UK EURO-TERVITH Población general	1998	Transversal	224	16-70	ETAAS ICP-MS NAA	Sangre	0,37 µg/L	Intervalos de referencia
ALEMANIA									
Becker K, et al. (10)	Nacional GerESIII Población general	1998	Transversal	4741	18-69	ETAAS	Orina	0,23 µg/L	Monitorización concentraciones
SUECIA									
Wennberg M, et al. (109)	Nacional WHO MONICA Project Población general	1990-1999	Transversal	600	25-74	ICP-MS	Sangre	1990 Mujeres: 0,58 µg/L (n=99) Hombres: 0,46 µg/L (n=99) 1994 Mujeres: 0,58 µg/L (n=100) Hombres: 0,39 µg/L (n=99) 1999 Mujeres: 0,54 µg/L (n=100) Hombres: 0,31 µg/L (n=100)	Monitorización concentraciones
Akesson A, et al. (107)	Nacional WHILA, Población general (mujeres)	1999-2000	Transversal	715	53-64	ICP-MS	Sangre	0,38 µg/L	Efectos óseos: DMO, PTH
Suwazono Y, et al. (110)	Nacional WHILA, Población general (mujeres)	1999-2000	Transversal	794	53-64	ICP-MS	Orina	0,53 µg/L	Osteoporosis

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Cd	Media/Media geométrica/Mediana	Factores asociados
Engström A, et al. (111)	Nacional SMC Población general (mujeres)	2003-2008	Transversal	2688	<70	ICP-MS	Orina	0,34 µg/g creatinina	Osteoporosis: DMO
Akesson A, et al. (8)	Nacional WHILA Población general (mujeres)	1999-2000	Transversal	725	53-64	ICP-MS	Sangre	0,38 µg/L	EFG, Aclaramiento Creatinina, Proteínas urinarias
ESPAÑA									
González-Estecha M, et al. (112)	Nacional Población laboral no expuesta	2008-2009	Transversal	951	>18	ETAAS	Sangre	0,21 µg/L	Monitorización concentraciones Sexo, tabaco
Castaño A, et al. (16)	Local (Madrid) Población laboral no expuesta	2009-2010	Transversal	170	23-66	ICP-MS	Orina	0,25 µg/g creatinina	Estudio piloto Monitorización concentraciones
Presente estudio	Local (Madrid) Población laboral no expuesta	2008	Transversal	375	20-70	ETAAS	Sangre	0,29 µg/L	Sexo (p=0,036) Tabaco (p<0,001)
REPÚBLICA CHECA									
Cerná M, et al. (113)	Nacional HBM Donantes de sangre	1995	Transversal	670	20-45	ETAAS	Sangre	0,90 µg/L	Monitorización concentraciones Valores de referencia
Batáriová A, et al. (12)	Nacional HBM Donantes de sangre	2001-2003	Transversal	1188	15-58	ETAAS	Sangre	0,5 µg/L	Valores de referencia

Norteamérica

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Cd	Cd Mediana (RIC)	Factores asociados
CANADA									
Wong SL, et al. (13)	Nacional CHMS Población general	2007- 2009	Transversal	2678	6-79	ICP-MS, DRC	Sangre	0,35 µg/L	Monitorización concentraciones
EEUU									
Menke A, et al. (28)	Nacional NHANES III Población general	1988-1994	Transversal	13958	≥20	ETAAS	Orina	Mujeres: 0,40 µg/g creatinina Hombres:0,28 µg/g creatinina	Monitorización concentraciones
McKelvey W, et al. (114)	Local (Nueva York) NYC HANES Población general	2004	Transversal	1811	≥20	ICP-MS	Sangre	0,77 µg/L	Monitorización concentraciones
Navas-Acien A, et al. (61)	Nacional NHANES Población general	1999-2000	Transversal	2125	≥40	ETAAS	Sangre	0,51 µg/L	EAP Tabaco
Guallar E, et al. (59)	Nacional NHANES Población general	1999-2002	Transversal	4447	>40	ETAAS	Sangre	0,47 µg/L	EAP Homocisteína
Téllez-Plaza M, et al. (63)	Nacional NHANES Población general	1999-2004	Transversal	10991	≥20	ETAAS	Sangre	0,42 µg/L	HTA
Téllez-Plaza M, et al. (60)	Nacional NHANES Población general	1999-2004	Transversal	6456	>40	ETAAS	Sangre	Mujeres: 0,50 µg/L Hombres: 0,44 µg/L	EAP
Peters JL, et al. (62)	Nacional NHANES Población general	1999-2006	Transversal	12049	≥30	ETAAS	Sangre	0,42 µg/L	Infarto y fallo cardiacos
Navas-Acien A, et al. (115)	Nacional NHANES Población general	1999-2006	Transversal	14778	≥20	ETAAS	Sangre	0,41 µg/L	EFG Albuminuria

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Cd	Media/Media geométrica/Mediana	Factores asociados
Mijal RS, et al. (116)	Nacional NHANES Mujeres	1999-2006	Transversal	3121	20-44	1999-2002 ETAAS 2003-2006 ICP-MS	Sangre	0,40 µg/L	Tabaco Raza
Jackson LW, et al. (117)	Local ByoCycle Study	2005-2007	Transversal	252	18-44	ICP-MS	Sangre	0,30 µg/L	Ciclo menstrual: FSH, LH E ₂ , progesterona
Gallagher CM, et al. (118)	Nacional NHANES Población general (mujeres)	2003-2008	Transversal	599	20-49	ICP_MS	Sangre	0,30 µg/L	Fe Ferritina
Téllez-Plaza M, et al. (119)	Nacional NHANES Población general	1988-2008	Transversal	19759	≥20	1998-1994 ETAAS 1999-2002 ICP-MS 2003-2008 ICP-DR-MS	Orina	1988-1994 0,37 µg/g creatinina 1999-2002 0,27 µg/g creatinina 2003-2008 0,24 µg/g creatinina	Tabaco

Asia

Referencia	Muestra	Año	Tipo de estudio	N	Edad	Técnica Analítica	Cd	Cd Mediana (RIC)	Factores asociados
COREA									
Kim NS, et al. (14)	Nacional KNHANES III Población general	2005	Transversal	1997	>20	ETAAS	Sangre	1,53 µg/L	Monitorización concentraciones
Hwangbo Y, et al. (120)	Nacional KNHANES III Población general	2005	Transversal	1909	>20	ETAAS	Sangre	Mujeres: 1,49 µg/L Hombres: 1,57 µg/L	EFG
Myong JP, et al. (121)	Nacional KNHANES III-IV Población general	2005-2008	Transversal	2992	20-65	ETAAS	Sangre	Mujeres: 1,18 µg/L Hombres: 1,10 µg/L	EFG
Kim YF, Lee BK. (122)	Nacional KNHANES Población general	2008-2010	Transversal	5924	>20	ETAAS	Sangre	0,97 µg/L	EFG
TAIWAN									
Wu CC, et al. (123)	Local (hombres)	No específica	Transversal	295	≥50	ETAAS	Sangre	0,84 µg/L	PSA

Existe una evidencia creciente de que los efectos sobre la salud de ciertos metales tóxicos como el cadmio se manifiestan de diferente manera en hombres y mujeres, debido a diferencias en la toxicocinética, mecanismos de acción y susceptibilidad (124). Los riesgos sobre la salud de los metales tóxicos en las últimas décadas se establecieron basándose fundamentalmente en datos de hombres expuestos laboralmente (125).

Sin embargo, en general, las mujeres presentan mayores concentraciones de cadmio que los hombres (124). En este estudio se encuentra una diferencia significativa entre las concentraciones de cadmio en sangre en mujeres y hombres. El hecho de que las mujeres presenten concentraciones más elevadas de cadmio hace que éstas puedan presentar mayor riesgo de efectos adversos sobre la salud (107). De hecho, la enfermedad de Itai-itai, afectaba casi exclusivamente a mujeres. Esta enfermedad, descubierta en Japón y producida por el consumo de arroz altamente contaminado con cadmio, es una combinación de daño renal, osteomalacia y osteoporosis y se presenta frecuentemente con múltiples y espontáneas fracturas óseas, siendo la más avanzada forma de daño óseo inducido por cadmio (24,124,125).

Actualmente, existen estudios que muestran que incluso la exposición a bajas concentraciones ambientales de cadmio parece afectar al metabolismo óseo (110,126-128).

Estudios realizados en mujeres en Suecia encuentran una clara asociación entre el incremento de las concentraciones de cadmio en el organismo y la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) (107,111), un aumento de la resorción ósea y una disminución de la hormona paratiroidea (107).

Existen evidencias de que el cadmio tiene efectos estrogénicos, activa los receptores de estrógenos y de andrógenos e inhibe la unión a los receptores de estrógenos (129,130). Se ha demostrado que el cadmio actúa como un estrógeno en las células del cáncer de mama como resultado de su capacidad de formar complejos de alta afinidad con el dominio de unión de la hormona del receptor estrogénico (131). En estudios recientes se muestra que el cadmio transforma las células epiteliales de mama ER-negativas normales en malignas

en seres humanos (132). Además, en líneas celulares de cáncer de mama, se ha mostrado que el cadmio produce una rápida activación de las señales extracelulares (133). Estudios realizados en mujeres mayores de 30 años muestran mayor riesgo de padecer cáncer de mama a mayores concentraciones de cadmio en orina, independientemente del hábito tabáquico de las participantes (134).

Así mismo, existen estudios en los que se analiza tanto la asociación entre el cadmio y las hormonas sexuales en mujeres (117) y hombres (135).

Dado que las hormonas sexuales están relacionadas con el cáncer hormonodependiente, se necesitan más estudios para comprender los mecanismos moleculares implicados en la actividad del cadmio como disruptor estrogénico.

Recientemente se ha demostrado que las diferencias entre las concentraciones de cadmio en mujeres y hombres se deben principalmente al aumento de la absorción intestinal de cadmio ante bajas reservas de hierro (23,136). El transportador de metales DMT1, responsable de la absorción intestinal de hierro, se encuentra sobre expresado por la deficiencia de hierro y tiene gran afinidad por el cadmio.

En el presente estudio hallamos una correlación negativa entre las concentraciones de ferritina y cadmio en sangre, asociación que se pierde cuando tenemos en cuenta el hábito tabáquico de la población estudiada.

Existen numerosos estudios en los que se halla una asociación entre las concentraciones de cadmio y los niveles de hierro y ferritina en mujeres (23,84,116,118).

A. Åkesson et al., hallan una correlación negativa entre la ferritina sérica y las concentraciones de cadmio, tanto en sangre como en orina, así como una correlación positiva con el receptor soluble de la transferrina en mujeres no fumadoras que se encontraban en las primeras etapas del embarazo (23), Así mismo, C.M Gallagher et al. también encuentran una relación inversa entre la

carga corporal de hierro y el cadmio en sangre y en orina (118) en mujeres no fumadoras y no embarazadas de Estados Unidos.

M. Kippler et al. concluyen en un estudio llevado a cabo en mujeres embarazadas de Bangladesh (84) que las concentraciones de cadmio en sangre se veían muy influidas por las bajas reservas de hierro.

Dado que el cadmio no tiene ninguna función fisiológica conocida, no se espera que exista ningún mecanismo de absorción y transporte específico para el mismo. De hecho, la absorción de cadmio se lleva a través de mecanismos desarrollados para los metales esenciales, tales como hierro, zinc, manganeso y calcio. Así, la absorción intestinal como ya hemos referido anteriormente, se lleva a cabo a través del transportador de metales DMT1.

Debido a que el cadmio y algunos metales esenciales comparten características químicas (75) no es de extrañar que puedan ocurrir interacciones entre ellos. Estas interacciones pueden tener lugar tanto durante la absorción, distribución o eliminación como a nivel de las funciones biológicas de los elementos esenciales (137). Así pues, los efectos tóxicos del cadmio se pueden ver mediados o potenciados por deficiencias nutricionales de los elementos traza esenciales (74), y un exceso de metales esenciales en la dieta podría ser protector, tal y como sugieren diversos estudios realizados en animales (138-141).

Existen muchas similitudes entre el zinc y el cadmio, por lo que pueden competir en los procesos biológicos, de manera que uno de ellos puede influir en la absorción y la acción del otro, dependiendo de sus concentraciones (137). Los síntomas de la toxicidad del cadmio se pueden disminuir mediante la suplementación con zinc, sugiriendo un cierto antagonismo entre estos dos metales (20). La razón más plausible de los efectos protectores del zinc contra la toxicidad del cadmio es que el zinc induce la producción de metalotioneína, por la que el cadmio tiene mayor afinidad (21).

El cadmio produce alteraciones en el metabolismo del cobre, disminuyendo la concentración sérica de cobre y de ceruloplasmina. Sin embargo, estas alteraciones se pueden revertir incrementando la ingesta de cobre, ya que éste

tiene más afinidad por la metalotioneína y desplaza al cadmio de su unión a la misma (20,21).

La interacción entre el cadmio y el selenio también ha sido estudiada. El selenio actúa como un antioxidante en la prevención del daño oxidativo inducido por el cadmio (21,142,143).

Estudios realizados en mujeres muestran que el cadmio interacciona con elementos traza a nivel de la placenta, disminuyendo el traspaso de zinc al feto (144) y en la leche materna, inhibiendo el transporte de calcio a la misma (145,146).

La mayor fuente de exposición humana al cadmio es la alimentación.

Para mantener los niveles de cadmio en los alimentos dentro de unos niveles aceptables para el consumidor, teniendo en cuenta que su presencia es inevitable en el medio ambiente, la Unión Europea establece en el Reglamento 1881/2006 los contenidos máximos admitidos (11) y el Reglamento 231/2012 incorpora las especificaciones para los aditivos alimentarios (147).

No obstante, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) en su dictamen de 30 de enero de 2009 (148), ha llegado a la conclusión de que la ingesta semanal tolerable (IST) establecida por el Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) en 1989 y confirmada por dicho Comité en 2001 (149) de 7,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ya no es apropiada a la vista de los nuevos datos sobre la toxicología del cadmio. La EFSA ha establecido una nueva IST de 2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que corresponde a una ingesta diaria tolerable de 0,36 $\mu\text{g}/\text{kg}$, datos que ha ratificado en el 2011 (150).

Dado su potencial de acumulación en hígado y riñones en los animales, los niveles más elevados encontrados en alimentos aparecen precisamente en despojos comestibles, principalmente en hígado y riñón. También se encuentran niveles altos en marisco, debido a que en muchos casos se consume el animal entero, incluyendo vísceras, donde se concentra el cadmio. En el caso de bivalvos, como las ostras, y cefalópodos existen estudios que

muestran que estos alimentos acumulan cadmio procedente del medio acuático independientemente de la contaminación ambiental (151).

En productos de origen vegetal, los mayores niveles se encuentran en algas, cacao, setas silvestres y semillas oleaginosas. En cuanto a la exposición, hay que destacar que el grupo de alimentos que más cadmio aporta a la ingesta total es el de cereales, no por contener un nivel alto, sino debido a que supone una parte muy importante de la dieta, como por ejemplo, el arroz, ya que hay países en los que se consume en grandes cantidades (152).

En el caso de los crustáceos, el contenido máximo establecido en el Reglamento 1881/2006 (11), que ha sido modificado recientemente, se aplica a la carne blanca de los apéndices y el abdomen, excepto para los cangrejos y crustáceos de tipo cangrejo (centollo, buey de mar, etc.) a los que el límite es aplicable sólo en la “carne blanca de los apéndices”. La presencia de cadmio en estas partes de los crustáceos se considera “baja”.

Sin embargo, en algunos países europeos, entre los que se encuentra España, se consume, además de la parte “blanca”, otras partes de los crustáceos como puede ser la cabeza de las gambas, langostinos, cigalas, etc. y el cuerpo de los crustáceos de tipo cangrejo, cuyos niveles de cadmio son altos, debido a que el cadmio se acumula principalmente en el hepatopáncreas, que forma parte del aparato digestivo de los crustáceos y se localiza en la cabeza.

Por esta razón, la Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores (DGSANCO) de la Comisión Europea ha publicado una nota informativa sobre “Cadmio en crustáceos”, instando a los Estados miembros donde hay un consumo elevado de este marisco entero a hacer recomendaciones de consumo debido al elevado contenido de este metal pesado en ciertas partes del animal (153).

La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) ha elaborado un informe con el objetivo de analizar y establecer conclusiones sobre los niveles encontrados de cadmio en los alimentos, así como calcular la exposición de cadmio en la dieta del consumidor español, dado que estos datos están en continua revisión (154).

En nuestro estudio no encontramos asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre de la población estudiada y el consumo de pescado, mariscos y cefalópodos, probablemente debido al bajo consumo de mariscos y cefalópodos de la población de estudio, a pesar de que dentro de la Unión Europea, España es uno de los países con un consumo más elevado de pescado.

Las manifestaciones de la nefropatía inducida por cadmio incluyen proteinuria, aminoaciduria y glucosuria, frecuentemente acompañadas por un aumento del cadmio en orina.

La exposición a cadmio resulta principalmente en una alteración renal, que puede conducir al desarrollo de hipertensión y complicaciones cardiovasculares (55). Los biomarcadores para determinar el daño renal inducido por cadmio en la población general son principalmente proteínas de bajo peso molecular así como alteraciones en el EFG y aclaramiento de creatinina (155). No obstante, existen estudios que ponen en duda que la exposición al cadmio ambiental esté asociada con un aumento de la excreción urinaria de proteínas (156) así como estudios que sugieren que el aumento de la excreción urinaria de albúmina inducida por la exposición ambiental a cadmio se puede revertir reduciendo la exposición al mismo, mientras que para marcadores de daño tubular no se produce recuperación completa (157).

Diversos estudios muestran una asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre y una disminución del EFG en mujeres (8,120,121).

Esta asociación también se encontró en el estudio NHANES llevado a cabo en 14778 adultos en 1999-2006 en Estados Unidos. Este estudio muestra que los niveles aumentados de cadmio y plomo en sangre son un factor de riesgo en la prevalencia de albuminuria y disminución del EFG (115).

En el presente trabajo hallamos una asociación entre las concentraciones de cadmio en sangre y el EFG, tanto en hombres como en mujeres. Los participantes en el estudio que presentaban una concentración de cadmio en sangre superior a la mediana de cadmio (0,29 µg/L) tenían más probabilidad de presentar un EFG bajo que aquellos participantes cuya concentración de

cadmio en sangre era inferior. Sin embargo, al ajustar el modelo por las concentraciones de plomo y mercurio en sangre se pierde la significación. Estos datos son concordantes con los obtenidos en el estudio KNNANES 2008-2010, estudio realizado en Corea en 5924 adultos, en el que las concentraciones de cadmio en sangre no muestran una asociación inversa con el EFG tras ajustar por determinadas variables, incluyendo plomo y mercurio, a pesar de que las concentraciones de cadmio si tienden a mostrar una asociación positiva con EFG (122).

Los datos del estudio NHANES estadounidense, muestran una asociación entre el cadmio y diferentes criterios de valoración de enfermedad cardiovascular incluyendo presión arterial (63), enfermedad renal (115), enfermedad arterial periférica (EAP) (59-61), infarto de miocardio y fallo cardiaco (62,158). La importancia de estos resultados se debe a los bajos niveles de cadmio en sangre de la población de estudio, de 0,41 µg/L, así como al elevado número de participantes (7).

Téllez-Plaza, M. et al. (63) hallan una asociación entre los niveles de cadmio en sangre y una modesta elevación de la presión arterial y Gallagher C.M et al. refieren una asociación positiva entre el cadmio en sangre y presión arterial aumentada principalmente en mujeres (103).

En el estudio llevado a cabo por Téllez-Plaza, M et al. en población adulta representativa de Estados Unidos, se encontró una asociación entre las concentraciones de cadmio y un aumento de la prevalencia de enfermedad arterial periférica (60) así como en el realizado por Navas-Acien, A. et al. en el que, además, sugieren que el efecto del hábito tabáquico sobre la enfermedad arterial periférica está mediado parcialmente por el contenido de cadmio de los cigarrillos (61).

El consumo de tabaco así como la exposición al humo del mismo son dos fuentes de exposición a cadmio muy importantes. Los fumadores presentan en general concentraciones de cadmio de 4 a 5 veces superiores que los no fumadores (136).

En el presente estudio hemos hallado una fuerte asociación entre el consumo de tabaco y las concentraciones de cadmio en sangre.

Los fumadores de nuestro estudio tenían una concentración de 0,83 µg/L, similar a la obtenida en el estudio NHANES 1999-2006 de 0,89 µg/L (159).

También se halló una correlación entre el cadmio en sangre y el número de cigarrillos consumidos. En el estudio NHANES 1999-2000 también se halló esta asociación (112).

La cotinina es el biomarcador más importante para distinguir entre fumadores, no fumadores expuestos y no fumadores no expuestos al humo del tabaco ambiental y su grado de exposición (160).

Los estudios realizados en población general para determinar la relación entre el cadmio y la exposición al humo de tabaco en fumadores pasivos miden los niveles de cotinina en orina (161,162).

Sin embargo, en el presente estudio encontramos una diferencia significativa entre las concentraciones de cadmio en sangre de los participantes que nunca habían fumado y que declararon en el cuestionario estar expuestos al humo del tabaco en el domicilio o en el lugar de trabajo, y las de los que no estaban expuestos. No hemos encontrado ningún estudio publicado que analice la asociación entre cadmio en sangre y declarar ser fumador pasivo por lo que los datos hallados en el presente estudio consideramos que tienen una gran relevancia.

2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El procedimiento de encuesta personal utilizado ha proporcionado unos porcentajes de respuesta muy elevados. Sin embargo, tiene sus limitaciones ya que se pueden haber producido sesgos porque hayan contestado más a la encuesta los sujetos con alguna sospecha de mayor exposición ambiental al cadmio, o que al poseer mayor conocimiento sobre las fuentes de exposición, hayan estado más motivados o hayan recordado mejor la exposición (sesgo de respuesta y sesgo de memoria).

Por otra parte, el hecho de que el consumo de tabaco y la exposición al humo del mismo se haya estimado mediante un cuestionario, puede haber producido también sesgos de memoria debido a que los datos se recogen retrospectivamente, además de que como se considera que el consumo del mismo no es saludable, contesten que consumen menos tabaco de lo que hacen en realidad. En nuestro estudio, para evitar estos sesgos se han utilizado métodos estandarizados en la recogida de la información habiéndose realizado un entrenamiento previo de los entrevistadores.

Este estudio es de corte o transversal. La valoración de la exposición se realiza en el mismo momento que la determinación de la concentración de cadmio en sangre. La falta de una secuencia temporal, propia del diseño, es una de sus principales limitaciones ya que dificulta la interpretación de una posible relación causa-efecto. Además el hecho de que la muestra de este estudio sea una población laboral hospitalaria, supone una limitación a su validez externa por lo que no se pueden generalizar los datos a la población general.

3. CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de las concentraciones relativamente bajas encontradas en nuestro estudio, los resultados hallados sugieren que la exposición al cadmio podría ser un importante problema de salud pública en España.

Las fortalezas de este estudio incluyen la determinación del cadmio en sangre, que además de reflejar la exposición reciente y antigua, no está sujeta a las limitaciones preanalíticas de otras muestras biológicas, la elevada sensibilidad de la técnica empleada con un límite de detección muy bajo y la participación en programas de control de calidad internacionales.

En relación a la muestra biológica empleada, la orina presenta una limitación importante y es la posible contaminación en su recogida por parte de los participantes, lo que puede suponer un grave problema en la interpretación en los resultados. Las guías y documentos internacionales de elementos traza tampoco recomiendan el análisis de cadmio en pelo ya que no se conoce si el

cadmio en pelo proviene de la contaminación endógena o exógena, además de que existe variabilidad individual y no existen controles de calidad ni materiales de referencia para su análisis exacto y preciso (163).

Por otra parte, otra fortaleza de este estudio es que no solo se ha medido el cadmio, sino las posibles interacciones con otros metales tóxicos como el plomo y el mercurio y esenciales como el zinc, cobre y selenio, siendo el primer estudio de estas características en España y uno de los pocos a nivel internacional que analiza este aspecto.

En nuestro trabajo, la prevalencia de tabaquismo y sobre todo el número de cigarrillos consumidos no eran muy elevados. A pesar de ello, hemos encontrado resultados relevantes. Por ello, consideramos de vital importancia continuar con el control ambiental de este contaminante, a través de diferentes medidas que fomenten el abandono del hábito tabáquico del fumador y que protejan también a la población no fumadora.

Actualmente, España se encuentra en la fase 3 del modelo teórico de la epidemia del tabaquismo (164). Esta fase se caracteriza por un incremento del consumo entre las mujeres, un descenso importante en los varones y un gran aumento de la mortalidad atribuible en ambos sexos, aunque mucho más importante entre los hombres (17).

En España en los últimos años se ha observado una disminución progresiva del consumo de tabaco global, debido principalmente a la implantación de las medidas tomadas en la prevención y control del tabaquismo y a la promulgación de la recientemente aprobada Ley 42/2010 que modifica la Ley 28/2005, en la que se contempla la prohibición total de fumar en todos los espacios cerrados de uso público, sin excepción, y en algunos espacios abiertos (18,165).

La implantación de medidas y estrategias para reducir y controlar el consumo de tabaco es indispensable. El estudio NHANES 1988-2008, muestra una disminución en las concentraciones de cadmio en orina en la población adulta de Estados Unidos, debida en parte a la disminución del hábito tabáquico de la población como consecuencia de las medidas tomadas en las últimas décadas para controlar el consumo de tabaco (119).

No obstante, a pesar de los conocimientos actuales sobre los problemas inherentes al consumo de tabaco, ligados al aumento del riesgo a medida que disminuye la edad de inicio, las políticas de prevención del tabaquismo no han conseguido frenar la tendencia decreciente de la edad de experimentación, que se sitúa en la actualidad en torno a los 17 años. Los jóvenes entre 15 y 24 años de edad comienzan a fumar en torno a los 15 años, antes que el resto de grupos estudiados por edades, tendencia que se ha ido produciendo durante los últimos 8 años (166-168).

En la cohorte más joven, de 16 a 24 años, las prevalencias de consumo son muy similares en ambos sexos, incluso superiores en mujeres.

En nuestro trabajo se ha hallado que las mujeres podrían constituir un grupo especialmente vulnerable a la exposición al cadmio.

La mayor concentración de cadmio en sangre en mujeres se asocia principalmente a bajas reservas de hierro, situación que se puede dar en el grupo de mujeres jóvenes en edad fértil, que puede ser especialmente vulnerable, ya que además de que la edad de inicio del hábito tabáquico es cada vez menor, el cadmio puede afectar al feto y al lactante a través de la placenta y la leche materna. Hay que tener en cuenta también que el cadmio se acumula en el organismo durante décadas, y podría influir en la aparición de cáncer de mama años después, dada la actividad estrogénica del mismo que se ha referido en los últimos años.

Sería conveniente realizar más estudios para evaluar posibles efectos sobre la salud en general y en particular sobre el filtrado glomerular, infertilidad y cáncer de mama o de próstata dada la capacidad del cadmio de actuar como disruptor endocrino.

La biomonitorización del cadmio en la población española permitiría confirmar los hallazgos de este estudio, conocer la situación actual en España y establecer estrategias de prevención, así como aumentar la difusión y la comunicación del riesgo a sectores vulnerables de la población ya que la evidencia científica existente sugiere que probablemente no exista un umbral seguro para la salud.

VII. CONCLUSIONES

1. La mediana global de cadmio en sangre obtenida en el presente trabajo es de 0,29 µg/L, siendo más elevada en las mujeres que en los hombres.
2. Los fumadores presentan una concentración de cadmio en sangre superior a los ex fumadores y éstos a su vez superior a la de los no fumadores.
 - 2.1. Se encontró una asociación positiva entre las concentraciones de cadmio en sangre y el número de cigarrillos consumidos al día tanto en el grupo de fumadores como en el de exfumadores.
 - 2.2. Se encontró una correlación negativa en el grupo de ex fumadores entre las concentraciones de cadmio en sangre y los años transcurridos desde el abandono del hábito tabáquico.
 - 2.3. Dentro del grupo de aquellos que nunca habían fumado, quienes declaraban estar expuestos al humo del tabaco presentaban mayor concentración de cadmio que los que no.
3. No se halló correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre y las variables sociodemográficas, de hábitos de vida, de características de la vivienda ni de aficiones. Tampoco se halló correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre de la población estudiada y el consumo de pescado, mariscos y cefalópodos.
4. Se observó una correlación positiva entre las concentraciones de cadmio en sangre y la ferritina en suero de la población estudiada. No se halló correlación con los elementos traza esenciales estudiados.
5. No se halló correlación entre las concentraciones de cadmio en sangre y la estimación del filtrado glomerular de la población estudiada.

VIII. ANEXOS

ANEXO I: CARTA DE INVITACIÓN AL ESTUDIO

Estimado compañero/a:

La Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos, en colaboración con los servicios de Medicina Preventiva y Prevención y Salud Laboral del Hospital Clínico San Carlos, está realizando un estudio destinado a conocer la concentración de elementos traza esenciales y tóxicos e identificar factores asociados a dichas concentraciones en el personal laboral del hospital.

Los elementos traza esenciales desempeñan un papel primordial en la nutrición y participan en numerosos procesos biológicos, siendo indispensables para la vida. Sin embargo, tanto la carencia como el exceso pueden ser perjudiciales para la salud. Numerosos estudios han mostrado efectos adversos de los elementos traza tóxicos con concentraciones cada vez más bajas, por lo que es fundamental conocer sus niveles en nuestra población e identificar las posibles fuentes de exposición.

El estudio comprende la valoración de los elementos traza esenciales (cobre, zinc y selenio), los elementos traza tóxicos (plomo, cadmio y mercurio), así como la realización de un hemograma y un perfil bioquímico completo (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT y albúmina). Además se estudiarán los factores de exposición a dichos elementos a través de un cuestionario estructurado.

La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Para ello, las personas que estén interesadas deberán ponerse en contacto con los responsables del estudio, que figuran al final de esta carta. Concertaremos una cita con usted en la Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos, en el que le realizaremos la entrevista y el análisis de sangre (aproximadamente media hora).

Los resultados obtenidos serán confidenciales (ley orgánica de protección de datos 15/99) y podrá recogerlos en la Unidad de Elementos Traza del servicio de Análisis Clínicos cuando estén disponibles.

Le agradecemos de antemano el tiempo dedicado y su participación desinteresada en este proyecto. Sin la colaboración de personas como usted no sería posible avanzar en el conocimiento de las enfermedades, por eso su ayuda es inestimable.

Reciba un cordial saludo

Dra. Montserrat González-Estecha

Dra. Elena Trasobares

Dra. Pilar Oliván



Unidad de elementos traza
traza

Unidad de elementos traza

Unidad de elementos

Para concertar una cita llame al 7276
UNIDAD DE ELEMENTOS TRAZA
Servicio de Análisis Clínicos
Planta baja sur

ANEXO II: CARTEL PUBLICITARIO DEL ESTUDIO





ESTUDIO
Elementos traza
esenciales y tóxicos
en la población
laboral del Hospital
Clínico

Organiza:
Unidad de Elementos Traza (Servicio de Análisis Clínicos)
Servicio de Medicina Preventiva
Servicio de Prevención y Salud Laboral


Los trabajadores del hospital que estén interesados en participar en este estudio pueden ponerse en contacto con la Unidad de Elementos Traza en el teléfono abajo indicado

Unidad de Elementos Traza
Servicio de Análisis Clínicos
Planta Baja Sur
Tel. Inter.: 7276

estudio

 Hospital Clínico San Carlos 

*más de dos siglos
al servicio
de la sociedad*

 **Comunidad de Madrid**
CONSEJERÍA DE SANIDAD

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO

El objetivo del estudio es conocer la concentración de elementos traza esenciales y tóxicos e identificar factores asociados en una muestra representativa de la población laboral del Hospital Clínico San Carlos.

Para ello se realizará un hemograma, un perfil bioquímico (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, albúmina), elementos traza esenciales (cobre, zinc, selenio) y elementos traza tóxicos (plomo, cadmio y mercurio) y se procederá a la cumplimentación de un cuestionario.

La inclusión en el estudio no supone ningún riesgo para la salud de las personas participantes. Dicho estudio tiene fines exclusivamente científicos, asegurándose en todo momento la confidencialidad de los resultados obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de Protección de datos de carácter personal.

Los participantes recibirán los resultados de la analítica realizada.

	SI	NO
He leído y he entendido la hoja de información que se me ha entregado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He podido hacer preguntas sobre el estudio y para todas ellas he recibido una respuesta satisfactoria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He recibido suficiente información sobre el estudio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
He tenido tiempo suficiente para decidir si deseaba participar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Soy consciente de que mi participación es voluntaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yo, D/Dña con número de DNI

..... presto libremente mi consentimiento para participar en el estudio.

Fecha:de.....de.....

Firma del participante:

ANEXO IV: CUESTIONARIO PESA®

**CUESTIONARIO GENERAL
DE EXPOSICIÓN AL PLOMO Y AL CADMIO**

CÓDIGO INDIVIDUAL |_|_|_|_|_|_|_|

Fecha de la entrevista |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Teléfonos de contacto |_|_| -
|_|_|_|_|_|_|_|.....

|_|_|_|_|_|_|_|_|.....

|_|_|_|_|_|_|_|_|.....

Dirección
.....

Datos del entrevistador: nombre y
apellidos.....

Código |_|_|_|_|

DATOS DEMOGRÁFICOS

Fecha de la extracción: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

1. Fecha de nacimiento: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

2. Sexo:

Hombre |_| 1 mujer |_| 2

3. Peso

|_|_|_| Kg ns/nr |_| 9

4. Talla

|_|_|_| cm ns/nr |_| 9

5. Estado civil:

soltero/a	_ 1
casado/a o en pareja	_ 2
viudo/a	_ 3
separado/a divorciado/a	_ 4
ns, nr	_ 9

6. Provincia y país de nacimiento:

.....

7. ¿Dónde vive actualmente?

Centro ciudad (hábitat urbano)	_ 1
Barrio residencial (hábitat urbano)	_ 2
Hábitat rural	_ 3
ns, nr	_ 9

8. ¿Cuánto tiempo lleva viviendo en su domicilio actual?

|_|_| años |_|_| meses ns, nr |_|_| 999

9. ¿Qué tipo de estudios tiene Ud.?

A) no tiene estudios	_ 1
B) Primarios	_ 2
C) Secundarios	_ 3
D) FP/módulos	_ 4
E) Universitarios	_ 5
H) ns, nr	_ 9

10. ¿En cuál de estas situaciones se encuentra Ud.?

- Trabajando 1
 En paro 2
 Jubilación, prejubilación o invalidez (habiendo trabajado) 3
 Recibiendo una pensión -nunca trabajó 4
 Atendiendo las labores del hogar 5
 Estudiando 6
 Otra (**Anote**): _____ 7
 ns/nr..... 9

11. ¿Cuál es su ocupación actual? Indique su turno de trabajo.

.....

HÁBITOS

A) Alcohol

12. ¿Toma usted vino, cerveza o alguna otra bebida alcohólica?

- sí 1 no 2 ns, nr 9

13. ¿Qué bebidas toma y con qué frecuencia?

	Cantidad. Nº Unidades	Frecuencia*
Cerveza. Unidades (caña/botellín)		
Cerveza. Unidades (tercio/lata)		
Vino (125mL). Unidades (Copas)		
Cava (125 mL). Unidades (Copas)		
Sidra (125 mL). Unidades (Vaso)		
Vinos secos (jerez, oporto, vermut). Unidades (copas)		
Licores (ginebra, vodka, whisky, coñac, ron). Unidades (copas)		
Licores caseros. Unidades (copas)		

Frecuencia*: 1= a diario o casi, 2= 3-4 veces/semana, 3= 1-2 veces/semana, 4= 1 vez/ mes, 5= ocasionalmente

B) Tabaco

14. ¿Fuma usted?

- sí 1 no 2 ns, nr 9

*si contesta NO pase a la pregunta 18

15. ¿Cuánto fuma en promedio/día?(sí menos de 1 poner 1)

cigarros |_|_| puros |_|_| pipa |_|_|

16. ¿A qué edad empezó a fumar?

Años |_|_| ns, nr |_| 999

17. ¿Ha cambiado la cantidad de tabaco fumado en los últimos 6 meses?

no |_| 1 sí, fumo menos |_| 2 sí, fumo más |_| 3 ns, nr |_| 9

18. ¿Ha fumado usted más de 1 cig/día durante alguna época de su vida?

sí |_| no |_| 2 ns, nr |_| 9

*si contesta NO pase a la pregunta 22

19. ¿A qué edad empezó a fumar? (CONTESTAR SÓLO EXFUMADORES)

Años |_|_| ns, nr |_| 999

20. ¿Cuánto fumaba en promedio/día? (CONTESTAR SÓLO EXFUMADORES)

cigarros |_|_| puros |_|_| pipa |_|_|

21. ¿A que edad lo dejó? (EXFUMADORES)

Años |_|_| ns, nr |_| 999

22. ¿Fuma alguien en su domicilio (espacios comunes)?

sí |_| 1 no |_| 2 ns, nr |_| 9

23. ¿Fuma alguien en su lugar de trabajo (espacios comunes)?

sí |_| 1 no |_| 2 ns, nr |_| 9

C) Otras sustancias:

24. ¿Consume alguna de estas sustancias?

Greta |_| Número de veces/semana _____
Azarcón |_| Número de veces/semana _____

Pay-loo-ah
 Hai ge fen

Número de veces/semana _____
 Número de veces/semana _____

D) Calcio:

25. ¿Consume alguno de estos productos habitualmente?

ALIMENTOS – CANTIDADES	Ingesta promedio				
	NUNCA	AÑO	MES	SEMANA	DÍA
1 – Leche entera (1 taza, 200 cc.)					
2 – Leche desnatada/semidesnatada (1 taza, 200 cc.)					
3 – Yogur (1 unidad)					
4 – Yogur desnatado (1 unidad)					
5 – Yogures especiales (1 unidad)					
6 – Petit suisse (1 unidad)					
7 – Queso en porciones o cremoso (1 porción)					
8 – Queso blanco o fresco (Burgos, cabra, 50)					
9 – Quesos curados o semicurados (50 g)					
10 – Helados de leche (1 cucurucho)					
11 – Batidos de leche (1 taza, 200 cc.)					
12 – Otros productos lácteos: natillas, flan, cuajada (1 ración, 200 cc.)					
13 – Suplementos de calcio (1 unidad)					
14 – Alimentos enriquecidos con calcio (ej: leche de soja)					

E) Actividad física

26. ¿Realiza ejercicio físico al menos una vez por semana en su tiempo libre?

sí |_| 1

no |_| 2

ns, nr |_| 9

27. ¿Cuántas horas le dedica a la semana?

|_| horas

|_| minutos

ns, nr |_| 999

28. Si realiza ejercicio físico al menos una vez por semana en su tiempo libre, ¿dónde lo realiza?

al aire libre |_| 1

bajo techo |_| 2

ambas |_| 3

F) Maquillaje

29. ¿Acostumbra a pintarse los ojos con Kohl, surma o kajal esmaltado?

sí |_| 1

no |_| 2

ns/nr |_| 9

G) Tintes

30. ¿Acostumbra a utilizar henna para teñirse el cabello?

sí |_| 1

no |_| 2

ns/nr |_| 9

31. ¿Cada cuánto tiempo se tiñe el pelo con henna?

|_| meses

|_| días

ns, nr |_| 999

32. ¿Utiliza henna para realizarse tatuajes?

sí |_| 1

no |_| 2

ns/nr |_| 9

33. ¿Cada cuánto tiempo la utiliza?

|_| meses

|_| días

ns, nr |_| 999

44. ¿Ha restaurado la pintura de algún elemento de su vivienda en los últimos 6 meses?

sí 1 no 2 ns/nr 9

45. ¿Son de plomo las tuberías de su casa?

sí 1 no 2 ns/nr 9

46. ¿Son de plomo las tuberías de la red general del edificio?

sí 1 no 2 ns/nr 9

47. ¿Tiene pavimento de cerámica/baldosa antigua en casa?

sí 1 no 2 ns/nr 9

48. ¿Tiene vidrios emplomados en su casa?

sí 1 no 2 ns/nr 9

TRANSPORTE

49. ¿Qué medio de transporte utiliza y durante cuántas horas o minutos al día?

Vehículo particular	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Motocicleta	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bicicleta	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Metro	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Autobús	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
A pie	<input type="checkbox"/>	horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Otro (especificar) _____		horas/día <input type="checkbox"/>	minutos/día <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

50. ¿Cómo es el tráfico en su calle?

Bajo 1
Medio 2
Alto 3
ns/nr 9

51. ¿Cómo es el tráfico en su zona de trabajo?

Bajo 1
Medio 2
Alto 3
ns/nr 9

AFICIONES

59. ¿Es aficionado a la cerámica, a la alfarería o a hacer vidrieras?

sí 1 no 2 ns/nr 9

60. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas ns/nr 999

61. ¿Trabaja con greta?

sí 1 no 2 ns/nr 9

62. Si no es usted, ¿alguna de las personas con las que convive hace cerámica, alfarería o vidrieras?

sí 1 no 2 ns/nc 9

63. ¿Cuántas horas a la semana dedica esta persona a esta afición?

Horas ns/nr 999

64. ¿Tiene alguna afición que implique la utilización de pintura, esmaltes o barnices?

sí 1 no 2 ns/nr 9

65. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas ns/nr 999

66. Si no es usted, ¿alguna de las personas con las que convive tiene alguna afición que implique la utilización de pintura, esmaltes o barnices?

sí 1 no 2 ns/nr 9

67. ¿Cuántas horas a la semana dedica esta persona a esta afición?

Horas ns/nr 999

68. ¿Es usted aficionado a la jardinería?

sí 1 no 2 ns/nr 9

69. ¿Cuántas horas a la semana dedica a esta afición?

Horas |_|_| ns/nr |_| 999

70. Si es usted pescador o cazador, ¿prepara usted su munición o emplomadas?

sí |_| 1 no |_| 2 ns/nr |_| 9

71. Si padece alguna enfermedad en la actualidad, indique cuál:

.....

72. ¿Qué medicación toma habitualmente?

.....

73. Si toma habitualmente algún suplemento vitamínico-mineral, indique cuál:

.....

74. ¿Está usted embarazada?

sí |_| 1 no |_| 2 ns/nr |_| 9

75. ¿Ha tenido usted la menopausia?

sí |_| 1 no |_| 2 ns/nr |_| 9

MUCHAS GRACIAS POR LA ATENCIÓN PRESTADA Y LA VALIOSA COOPERACIÓN.

PARA EL ENTREVISTADOR:

La entrevista fue:

Completa |_|

Incompleta |_|

Causa _____

No se realizó |_|

Causa _____

NOTAS DEL ENTREVISTADOR

ANEXO IV: CUESTIONARIO EMA®

EXPOSICIÓN A MERCURIO EN ADULTOS

CÓDIGO INDIVIDUAL |_|_|_|_|_|_|_|

Fecha de la entrevista |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Teléfonos de contacto |_|_| -
|_|_|_|_|_|_|_|.....

|_|_|_|_|_|_|_|_|.....

|_|_|_|_|_|_|_|_|.....

Dirección
.....

Datos del entrevistador: nombre y
apellidos.....

Código |_|_|_|_|

1. ¿Cuántos empastes de amalgama tiene?

|_|_| ns, nr |_|_| 999

2. ¿Mastica chicle habitualmente?

sí |_| 1 no |_| 2 ns/nr |_| 9

3. ¿Se ha vacunado recientemente de alguna de las siguientes vacunas: gripe, hepatitis B o tétanos?

sí |_| 1 no |_| 2 ns/nr |_| 9

4. ¿Trabaja o ha trabajado en alguna actividad en la que esté expuesto al mercurio? (Incineradoras, crematorios, fabricación de termómetros, barómetros, amalgamas dentales, pilas, tubos fluorescentes, explosivos, pinturas o fungicidas a base de mercurio).

sí |_| 1 no |_| 2 ns/nr |_| 9

5. ¿La persona con la que convive trabaja o ha trabajado en alguna actividad en la que esté expuesta al mercurio? (Incineradoras, crematorios, fabricación de termómetros, barómetros, amalgamas dentales, pilas, tubos fluorescentes, explosivos, pinturas o fungicidas a base de mercurio).

sí |_| 1 no |_| 2 ns/nr |_| 9

CONSUMO DE PESCADO

6. ¿Cuántas veces consume pescado a la semana?

|_|_| ns, nr |_|_| 999

7. Indique con qué frecuencia consume los siguientes pescados y mariscos

PESCADO <u>FRESCO O</u> <u>CONGELADO</u> Ración: 200 g 	FRECUENCIA DE CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
MERLUZA			
PALITOS DE MERLUZA (~55%) 25 g/palito			
PESCADILLA			
BACALADITOS			
BACALAO			
FLETÁN/HALIBUT			
ROSADA			
MERO			
RAPE			
LENGUADO			
GALLO			
RODABALLO			
PALOMETA			
BRECA			
BESUGO			
CABRACHO			
CORVINA			

PESCADO <u>FRESCO O</u> <u>CONGELADO</u> Ración: 200 g	FRECUENCIA DE CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
PARGO			
DORADA			
LUBINA			
CONGRIO			
PERCA			
SALMÓN			
TRUCHA			
CABALLA			
CHICHARRO/ JUREL			
SALMONETES 4=250 g			
SARDINAS 4-5=250 g			
BOQUERONES			
EMPERADOR			
ATÚN			
BONITO			
PULPO			
CALAMAR			
SEPIA			
OTROS			

MARISCO <u>FRESCO O</u> <u>CONGELADO</u> Ración: 150 g	FRECUENCIA DE CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
MEJILLONES			
ALMEJAS			
BERBERECHOS			
OSTRAS			
NAVAJAS			
PERCEBES			
GAMBAS			
LANGOSTINOS			
OTROS:			

<u>PESCADO EN LATA</u>		FRECUENCIA DE CONSUMO		
		SEMANA	MES	AÑO
ATÚN	Lata pequeña (56 g)			
	Lata mediana (80 g)			
BONITO	Lata pequeña (65 g)			
	Lata mediana (80 g)			
MELVA	Lata mediana (80 g)			
CABALLA	Lata mediana (82 g)			
SARDINAS	Lata mediana (84 g)			
ANCHOAS	Lata (30 g)			
BERBERECHOS	Lata mediana (64 g)			
MEJILLONES	Lata mediana (70 g)			
	Lata pequeña (43 g)			
NAVAJAS	Lata mediana (72 g)			
OTROS:				

<u>SURIMI</u> 40% pescado (Abadejo de Alaska)	FRECUENCIA DE CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
PALITOS DE CANGREJO 50 g pescado/palito			
SUCEDANEOS DE ANGULAS 100 g			
COLAS DE LANGOSTA 50 g			

AHUMADOS Ración: 50 g	FRECUENCIA DE CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
SALMÓN			
TRUCHA			
BACALAO			
OTRO.			

SALAZONES Ración: 50 g	FRECUENCIA DE CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
MOJAMA			
OTROS			

HUEVAS	FRECUENCIA DE CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
ATÚN			
OTROS			

CONSUMO DE ALGAS

8. Si consume algas, indique qué algas de las siguientes y con qué frecuencia las consume.

ALGAS	FRECUENCIA CONSUMO		
	SEMANA	MES	AÑO
Espagueti de mar			
Wakame			
Hiziki			
Arame			
Nori (Sushi)			
Dulce			
Lechuga de mar			
Kombu			
Cochayuyo			
Agar-Agar			
Espirulina (comprimidos)			
Kelp (comprimidos)			
Fucus (comprimidos)			

MUCHAS GRACIAS POR LA ATENCIÓN PRESTADA Y LA VALIOSA COOPERACIÓN.

PARA EL ENTREVISTADOR:

La entrevista fue:

Completa

Incompleta

Causa _____

No se realizó

Causa _____

NOTAS DEL ENTREVISTADOR

IX. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Waalkes MP, Wahba ZZ, Rodriguez RE. Clinical Environmental Health and Toxic Exposures. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. Chapter 74, Cadmium; p.889-97.
- (2) Nordberg GF. Historical perspectives on cadmium toxicology. Toxicol Appl Pharmacol. 2009;238(3):192-200.
- (3) Bonnell JA. Emphysema and proteinuria in men casting copper-cadmium alloys. Br J Ind Med. 1955;12(3):181-97.
- (4) Friberg L. Proteinuria and kidney damage injury among workmen exposed to cadmium and nickel dust. J Ind Hyg Toxicol. 1948;30(1):32-6.
- (5) Firberg L. Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. Acta Med Scand. 1950;138(240).1-124.
- (6) Lauwerys RR, Buchet JP, Roels HA, Brouwers J, Stanescu D. Epidemiological survey of workers exposed to cadmium. Arch Environ Health. 1974;28(3):145-48.
- (7) Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Guallar E. Cadmium as a novel cardiovascular risk: Supportive evidence and future directions. Nat Rev Cardiol. 2010;7(7):41-6.
- (8) 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;113(11):1627-31.

(9) ATSDR. Toxicological profile for cadmium. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA. Disponible en:

<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>

[Consultado 17 Agosto 2013]

(10) Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health*. 2003;206(1):15-24.

(11) Reglamento (CE) N° 1881/2006 de la Comisión de 19 de diciembre de 2006 por el que se fija el contenido máximo de determinados contaminantes en los productos alimenticios. DO L 364 de 20 Dic 2006;5-24.

(12) Batáriová A, Spevácková V, Benes B, Cejchanová M, Smíd J, Cerná M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health*. 2006;209(4):359-66.

(13) Wong SL, Lye EJ. Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. *Health Rep*. 2008;19(4):31-6.

(14) Kim NS, Lee BK. National estimates of blood lead, cadmium, and mercury levels in the Korean general adult population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2011;84(1):53-63.

(15) White MA, Sabbioni E. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European Union. X. A study of 13 elements in blood and urine of a United Kingdom population. *Sci Total Environ*. 1998;216(3):253-70.

(16) Castaño A, Sánchez-Rodríguez JE, Cañas A, Esteban M, Navarro C, Rodríguez-García AC, et al. Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: A pilot human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(2):191-5.

- (17) Nerín I, Jané M. Libro blanco sobre mujeres y tabaco. Abordaje con una perspectiva de género. Zaragoza: Comité para la Prevención del Tabaquismo y Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.
- (18) Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE Nº 309 2006 Dic 27;42241-50.
- (19) Vahter M, Berglund M, Nermell B, Akesson A. Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996;136(2):332-41.
- (20) Peraza MA, Ayala-Fierro F, Barber DS, Casarez E, Rael LT. Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environ Health Perspect.* 1998;106(1):203-16.
- (21) Flora SJS. Nutritional components modify metal absorption, toxic response and chelation therapy. *J Nutr and Environ Med.* 2002;12(1):53-67.
- (22) Kippler M, Ekström EC, Lönnerdall B, Goessler W, Akesson A, El Arifeen S, et al. Influence of iron and zinc status on cadmium accumulation in Bangladeshi women. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;222(2):221-6.
- (23) Akesson A, Berglund M, Schutz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health.* 2002;92(2):284-7.
- (24) Vahter M, Berglund M, Akesson A. Toxic metals and the menopause. *Menopause Int.* 2004;10:60-4.
- (25) EPA. Cadmium contamination of the environment: An assessment of nationwide risk. US Environmental Protection Agency, Office of Water Regulations and Standards, Washington DC. EPA 44085023. 1985.

(26) Morrow H. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology 5th. New Jersey: John Wiley & Sons. 2007. Cadmium and cadmium alloys; p.524-32.

(27) Shevchenko V, Lisitzin A, Vinogradova A, Stein R. Heavy metals in aerosols over the seas of the Russian Arctic. Sci Total Environ. 2003;306:11-25.

(28) Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among US adults. Environ Health Perspect. 2009;117(2):190-96.

(29) Nordberg G. Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 4th ed. Geneva: International Labour Office. 1998. Chapter 63, Metal Chemical Properties and Toxicity; p.63.2-63.45.

(30) Directiva 96/62/CE del Consejo de 27 de septiembre de 1996 sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente. DO L 296 21 Nov 1996,p.55.

(31) Directiva 2004/107/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2004 relativa al arsénico, el cadmio, el mercurio, el níquel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos en el aire ambiente. DO L 23 26 Ene 2005;3-16.

(32) Real Decreto 812/2007, de 22 de junio, sobre evaluación y gestión de la calidad del aire ambiente en relación con el arsénico, el cadmio, el mercurio, el níquel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. BOE N°. 150 2007Jun 23;27171-77.

(33) Directiva 2011/37/UE de la Comisión de 30 de marzo de 2011 que modifica el anexo II de la Directiva 2000/53/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, relativa a los vehículos al final de su vida útil. DO L 85 31 Mar 2011;3-7.

(34) Directiva 2002/95/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de enero de 2003 sobre restricciones a la utilización de determinadas sustancias peligrosas en aparatos eléctricos y electrónicos. DO L 37 13 Feb 2003;19-23.

(35) Mead MN. Cadmium confusion: do consumers need protection? Environ Health Perspect. 2010;118(12):A528-A534.

(36) OSHA. Occupational exposure to cadmium. US Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. Disponible en:
http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_id=13294&p_tab=le=FEDERAL_REGISTER
[Consultado 17 Agosto 2013]

(37) Adamsson E, Piscator M, Nogawa K. Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory. Environ Health Perspect. 1979;28:219-22.

(38) NTP. Report on carcinogenesis 12th edition. Cadmium and Cadmium Compounds. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Toxicology Program. Disponible en:
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/roc12.pdf>
[Consultado 17 de Agosto 2013]

(39) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Third national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: http://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-excellence-in-environmental-health-tracking/Third_Report.pdf
[Consultado 17 Agosto 2013]

(40) Alloway BJ, Steinnes E. Cadmium in soils and plants. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher. 1999. Chapter 5, Anthropogenic Additions of Cadmium to Soils; p. 97-123.

(41) International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans: Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. IARC. Lyon, France: World Health Organization; 1993. Vol.58,119-236.

(42) Pirrone N, Keeler GJ, Nriagu JO, Warner PO. Historical trends of airborne trace metals in Detroit from 1971 to 1992. *Water Air Soil Pollut.* 1996;88(1-2):145-65.

(43) Muntau H, Baudo R. Sources of cadmium, its distribution and turnover in the freshwater environment. *IARC Sci Publ.* 1992;118:133-48.

(44) Angelo RT, Cringan MS, Chamberlain DL, Stahl AJ, Haslouer SG, Goodrich CA. Residual effects of lead and zinc mining on freshwater mussels in the Spring River Basin (Kansas, Missouri, and Oklahoma, USA). *Sci Total Environ.* 2007;384(1-3):467-96.

(45) Arnason JG, Fletcher BA. A 40+ year record of Cd, Hg, Pb, and U deposition in sediments of Patroon Reservoir, Albany County, NY, USA. *Environ Pollut.* 2003;123(3):383-91.

(46) Singh BR. Trace element availability to plants in agricultural soils, with special emphasis on fertilizer inputs. *Environmental Reviews.* 1994;2(2):133-46.

(47) USDA. Table 5-US Consumption of Selected Phosphate and Potash Fertilizers, 1960-2009. Economic Research Service, US Department of Agriculture. Disponible en:
<http://www.ers.usda.gov/data-products/fertilizer-use-and-price.aspx#26720>
[Consultado 17 Agosto 2013]

(48) Nawrot T, Staessen J, Roels H, Munters E, Cuypers A, Richart T, et al. Cadmium exposure in the population: from health risks to strategies of prevention. *Biometals.* 2010;23(5):769-82.

- (49) Elinder CG. Cadmium as an environmental hazard. IARC Scie Publ. 1992;(118):123-132.
- (50) He QB, Singh BR. Crop uptake of cadmium from phosphorus fertilizers: I. Yield and cadmium content. Water Air Soil Pollut. 1994;74(3-4):251-65.
- (51) Kjellström T, Borg K, Lind B. Cadmium in feces as an estimator of daily cadmium intake in Sweden. Environ Res. 1978;15(2):242-51.
- (52) Kim DW, Kim KY, Choi BS, Youn P, Ryu DY, Klaassen CD, et al. Regulation of metal transporters by dietary iron, and the relationship between body iron levels and cadmium uptake. Arch Toxicol. 2007;81(5):327-34.
- (53) Park JD, Cherrington NJ, Klaassen CD. Intestinal absorption of cadmium is associated with divalent metal transporter 1 in rats. Toxicol Sci. 2002;68(2):288-94.
- (54) Cherian MG, Goyer RA, Valberg LS. Gastrointestinal absorption and organ distribution of oral cadmium chloride and cadmium-metallothionein in mice. J Toxicol Environ Health A. 1978;4(5-6):861-8.
- (55) Poreba R, Gac P, Poreba M, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Relation between occupational exposure to lead, cadmium, arsenic and concentration of cystatin C. Toxicology. 2011;283(2):88-95.
- (56) Wester RC, Maibach HI, Sedik L, Melendres J, DiZio S, Wade M. "In vitro" percutaneous absorption of cadmium from water and soil into human skin. Fundam Appl Toxicol. 1992;19(1):1-5.
- (57) Thirumoorthy N, Sunder AS, Kumar KTM, Kumar MS, Ganesh GNK, Chatterjee M. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology. World J Surg Oncol. 2011;9:54-60.

(58) Nordberg M. Metallothioneins: historical review and state of knowledge. *Talanta*. 1998;46(2):243-54.

(59) Guallar E, Silbergeld EK, Navas-Acien A, Malhotra S, Astor BC, Sharrett AR, et al. Confounding of the relation between homocysteine and peripheral arterial disease by lead, cadmium, and renal function. *Am J Epidemiol*. 2006;63(8):700-8.

(60) Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Sharrett AR, Guallar E. Cadmium and peripheral arterial disease: gender differences in the 1999-2004 US National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2010;172(6):671-81.

(61) Navas-Acien A, Selvin E, Sharrett AR, Calderon-Aranda E, Silbergeld E, Guallar E. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. *Circulation*. 2004;109(25):3196-201.

(62) Peters JL, Perlstein TS, Perry MJ, McNeely E, Weuve J. Cadmium exposure in association with history of stroke and heart failure. *Environ Res*. 2010;110(2):199-206.

(63) Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Crainiceanu CM, Guallar E. Cadmium exposure and hypertension in the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Health Perspect*. 2008;116(1):51-6.

(64) Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Doull J, Klaassen CD, Amdur MO, editors. *Casarett and Doull's Toxicology: the Basic Science of Poisons*. New York: Mac-Millan; 1991. p.634-38.

(65) Friberg L, Elinder CG, Kjellström T, Nordberg GF. *Cadmium and health: A toxicological and epidemiological appraisal*. Cleveland: CRC Press; 1986.

(66) Takiguchi M, Yoshihara S. New aspects of cadmium as endocrine disruptor. *Environ Sci*. 2006;13(2):107-16.

- (67) Ali I, Penttinen-Damdimopoulou DE, Mäkelä SI, Berglund M, Stenius U, Akesson A, et al. Estrogen-like effects of cadmium *in vivo* do not appear to be mediated via the classical estrogen receptor transcriptional pathway. *Environ Health Perspect.* 2010;118(10):1389-94.
- (68) Liu J, Liu Y, Habeebu SS, Klaassen CD. Susceptibility of MT-null mice to chronic CdCl₂-induced nephrotoxicity indicates that renal injury is not mediated by the CdMT complex. *Toxicol Sci.* 1998;46(1):197-203.
- (69) Liu J, Habeebu SS, Liu Y, Klaassen CD. Acute CdMT injection is not a good model to study chronic Cd nephropathy: comparison of chronic CdCl₂ and CdMT exposure with acute CdMT injection in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;153(1):48-58.
- (70) Klaassen CD, Liu J, Diwan BA. Metallothionein protection of cadmium toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):215-20.
- (71) Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biology and Medicine* 1995;18(2):321-36.
- (72) Jamall IS, Smith JC. The effects of dietary selenium on cadmium binding in rat kidney and liver. *Arch Toxicol.* 1985;56(4):252-5.
- (73) Reinhold JG. Trace Elements- A Selective Survey. *Clin Chem.* 1975;21(4):476-500.
- (74) Goyer RA. Nutrition and metal toxicity. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(3):646S-50S.
- (75) Mahaffey KR. Toxicity of lead, cadmium, and mercury: considerations for total parenteral nutritional support. *Bull N Y Acad Med.* 1984;60(2):196-209.
- (76) Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(6):2040S-51S.

(77) Uauy R, Olivares M, Gonzalez M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998;67(5): 952S-9S.

(78) Gutiérrez JCR, Herrera YPE, Ruiz LMM. Enfermedad de Wilson: revisión del tema. *Iatreia.* 2010;23(1):58-66.

(79) Rayman MP. Dietary selenium: time to act. *BMJ.* 1997;314:387-8.

(80) Rayman MP. The importance of selenium to human health. *The Lancet.* 2000;356(9225):233-41.

(81) Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet.* 2012;379(9822):1256-68.

(82) Brown KM, Arthur JR. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr.* 2001;4(2B):593-9.

(83) Magos L, Webb M, Clarkson TW. The interactions of selenium with cadmium and mercury. *CRC Crit Rev Toxicol.* 1980;8(1):1-42.

(84) Kippler M, Goessler W, Nermell B, Ekström E, Lönnerdall B, El Arifeen S, et al. Factors influencing intestinal cadmium uptake in pregnant Bangladeshi women- a prospective cohort study. *Environ Res.* 2009;109(7):914-21.

(85) Horiguchi H, Oguma E, Sasaki S, Miyamoto K, Ikeda Y, Machida M, et al. Comprehensive study of the effects of age, iron deficiency, diabetes mellitus, and cadmium burden on dietary cadmium absorption in cadmium-exposed female Japanese farmers. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;196(1):114-23.

(86) Trasobares Iglesias EM. Plomo y mercurio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con factores de exposición [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.

(87) González-Estecha M, Trasobares E, Cano S, Fuentes M, Guillén JJ. Cuestionario PESA (Plomo En Sangre Adultos).2008. Nº de asiento registral: 16/2008/8407.

(88) Trasobares E, González-Estecha M, Cano S, Fuentes M, Guillén JJ. Cuestionario EMA (Exposición a Mercurio en Adultos). 2008. Nº de asiento registral: 16/2008/8406.

(89) Martín-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol*. 1993;22(3):512-9.

(90) Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro. BOE Nº 302 2006 Dic 19;44487-546.

(91) Documento de Consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica. Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, SEMI, Sed, SemFYC, SEMERGEN, SEQC. 27 Noviembre 2012.

(92) Spector JT, Navas-Acien A, Fadrowski J, Guallar E, Jaar B, Weaver VM. Associations of blood lead with estimated glomerular filtration rate using MDRD, CKD-EPI and serum cystatin C-based equations. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):2786-92.

(93) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.

(94) Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE Nº 298 1999 Dic 14;43088-99. Ref ID: 307

(95) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Harmonized guidelines for single laboratory validation of methods of analysis. IUPAC technical report. Pure Appl Chem. 2002;74(5):835-55.

(96) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline 2005.

(97) International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Nomenclature in evaluation of analytical methods including detection and quantification capabilities. IUPAC recommendations. Pure Appl Chem. 1995;67:1699-723.

(98) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC. Disponible en: <http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf>
[Consultado 17 Agosto 2013]

(99) Trasobares E, Seijas V, López-Colón JL. Exactitud y Precisión. Validación Metodológica y Cálculo de Incertidumbres. Aplicación práctica en el caso de Elementos Traza. SEQC; 2009. p. 65-86.

(100) Hubert P, Nguyen-Huu JJ, Boulanger B, Chapuzet E, Chiap P, Cohen N, et al. Harmonization of strategies for the validation of quantitative analytical procedures: A SFSTP proposal- Part II. J Pharm Biomed Anal. 2007;45(1):70-81.

(101) International Organization for Standardization (ISO). International standard ISO 5725. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 4: basic methods for the determination of trueness of a standard measurement method. ISO Geneve, Switzerland 1994.

- (102) Watanabe T, Kasahara M, Nakatsuka H, Ikeda M. Cadmium and lead contents of cigarettes produced in various areas of the world. *Sci Total Environ*. 1987;66(0):29-37.
- (103) Gallagher CM, Meliker JR. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010;118(12):1676-84.
- (104) Järup L, Rogenfelt A, Elinder CG, Nogawa K, Kjellström T. Biological half-time of cadmium in the blood of workers after cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health*. 1983;9(1983):327-31.
- (105) Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure- a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(1):1-52.
- (106) Järup L, Hellström L, Alfvén T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med*. 2000;57(10):668-72.
- (107) Akesson A, Bjellerup P, Lundh T, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, et al. Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. *Environ Health Perspect*. 2006;114(6):830-34.
- (108) Järup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238(3):201-8.
- (109) Wennberg M, Lundh T, Bergdahl IA, Hallmans G, Jansson JH, Stegmayr B, et al. Time trends in burdens of cadmium, lead, and mercury in the population of northern Sweden. *Environmental Research* 2006;100(3):330-8.
- (110) Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Skerfving S, Lidfeldt J, Akesson A. Benchmark dose for cadmium-induced osteoporosis in women. *Toxicol Lett*. 2010;197(2):123-7.

(111) Engström A, Michaëlsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Akesson A. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):486-95.

(112) Gonzalez-Estecha M, Trasobares E, Fuentes M, Martinez MJ, Cano S, Vergara N, et al. Blood lead and cadmium levels in a six hospital employee population. PESA study, 2009. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(1):S22-S29.

(113) Cerná M, Spévaková V, Cejchanová M, Benes B, Rössner P, Bavorová H, et al. Population-based biomonitoring in the Czech Republic- the system and selected results. *Sci Total Environ.* 1997;204(3):263-70.

(114) McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, et al. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York City adults. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1435-41.

(115) Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol.* 2009;170(9):1156-64.

(116) Mijal RS, Holzman CB. Blood cadmium levels in women of childbearing age vary by race/ethnicity. *Environ Res.* 2010;110(5):505-12.

(117) Jackson LW, Howards PP, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. The association between cadmium, lead and mercury blood levels and reproductive hormones among healthy, premenopausal women. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2887-95.

(118) Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. The relationship between body iron stores and blood and urine cadmium concentrations in US never-smoking, non-pregnant women aged 20-49 years. *Environ Res.* 2011;111(5):702-7.

- (119) Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Caldwell KL, Menke A, Muntner P, Guallar E. Reduction in cadmium exposure in the United States population, 1998-2008: the contribution of declining smoking rates. *Environ Health Perspect.* 2012;120(2):204-9.
- (120) Hwangbo Y, Weaver VM, Tellez-Plaza M, Guallar E, Lee BK, Navas-Acien, A. Blood cadmium and estimated glomerular filtration rate in Korean adults. *Environ Health Perspect.* 2011;119(12):1800-5.
- (121) Myong JP, Kim HR, Baker D, Choi B. Blood cadmium and moderate-to-severe glomerular dysfunction in Korean adults: analysis of KNHANES 2005-2008 data. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85(8):885-93.
- (122) Kim YF, Lee BK. Associations of blood lead, cadmium, and mercury with estimated glomerular filtration rate in the Korean general population: analysis of 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey data. *Environ Res.* 2012;118:124-9.
- (123) Wu CC, Pu YS, Wu HC, Yang CY, Chen YC. Reversed association between levels of prostate specific antigen and levels of blood cadmium and urinary cadmium. *Chemosphere.* 2011;83(8):1188-91.
- (124) Vahter M, Akesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res.* 2007;104(1):85-95.
- (125) Vahter M, Berglund M, Akesson A, Lidén C. Metals and women's health. *Environmental Research Section.* 2002; 88 (145): 155.
- (126) Alfvén T, Elinder CG, Dea Carlsson M, Grubb A, Hellström L, Persson B, et al. Low-level cadmium exposure and osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(8):1579-86.

- (127) Staessen JA, Roels HA, Emelianov D, Kuznetsova T, Thijs L, Vangronsveld J, et al. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *The Lancet*. 1999;353(9159):1140-44.
- (128) Engström A, Skerving S, Lidfeldt J, Burgaz A, Lundh T, Samsioe G, et al. Cadmium-induced bone effect is not mediated via low serum 1,25-dihydroxy vitamin D. *Environ Res*. 2009;109(2):188-92.
- (129) Johnson MD, Kenney N, Stoica A, Hilakivi-Clarke L, Singh B, Chepko G, et al. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland. *Nat Med*. 2003;9(8):1081-4.
- (130) Choe SY, Kim SJ, Kim HG, Lee JH, Choi Y, Lee H, et al. Evaluation of estrogenicity of major heavy metals. *Sci Total Environ*. 2003;312(1):15-21.
- (131) Garcia-Morales P, Saceda M, Kenney N, Kim N, Salomon DS, Gottardis MM, et al. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells. *J Biol Chem*. 1994;269(24):16896-901.
- (132) Benbrahim-Tallaa L, Tokar EJ, Diwan BA, Dill AL, Coppin JF, Waalkes MP. Cadmium malignantly transforms normal human breast epithelial cells into a basal-like phenotype. 2009;117(12):1847-52.
- (133) Zhiwei L, Yu X, Shaikh ZA. Rapid activation of ERK1/2 and AKT in human breast cancer cells by cadmium. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;228(3):286-94.
- (134) Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. Environmental cadmium and breast cancer risk. *Aging (Albany NY)*. 2010;2(11):804-14.
- (135) Menke A, Guallar E, Shiels M, Rohrmann S, Basaria S, Rifai N, et al. The association of urinary cadmium with sex steroid hormone concentrations in a general population sample of US adult men. *BMC Public Health*. 2008;8(1):72.

(136) Satarug S, Moore MR. Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect.* 2004;112(10):1099-103.

(137) Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food Chem Toxicol.* 2001;39(10):967-80.

(138) Petering HG. Some observations on the interaction of zinc, copper, and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ Health Perspect.* 1978;25:141-5.

(139) Fox MR, Tao SH, Stone CL, Fry Jr BE. Effects of zinc, iron and copper deficiencies on cadmium in tissues of Japanese quail. *Environ Health Perspect.* 1984;54:57-65.

(140) Petering HG, Choudhury H, Stemmer KL. Some effects of oral ingestion of cadmium on zinc, copper, and iron metabolism. *Environ Health Perspect.* 1979;28:97-106.

(141) Bremner I, Campbell JK. Effect of copper and zinc status on susceptibility to cadmium intoxication. *Environ Health Perspect.* 1978;25:125-28.

(142) Parizek J. Interactions between selenium compounds and those of mercury or cadmium. *Environ Health Perspect.* 1978;25:53-5.

(143) Patra RC, Rautray AK, Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. *Vet Med Int.* 2011;2011:1-9.

(144) Kippler MF, Hoque AM, Raqib R, Ohrvik HF, Ekström EC, Vahter M. Accumulation of cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus. *Toxicol Lett.* 2012;192(2):162-168.

(145) Kippler M, Lönnnerdal B, Goessler W, Ekström EC, Arifeen SE, Vahter M. Cadmium interacts with the transport of essential micronutrients in the mammary gland study in rural Bangladeshi women. *Toxicology*. 2009;257(1-2):64-9.

(146) García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Fernández MA, Pérez-Meixeira AM, Gil E, Paz C, et al. Mercury, lead and cadmium in human milk in relation to diet, lifestyle habits and sociodemographic variables in Madrid (Spain). *Chemosphere*. 2011;85(2):268-76.

(147) Reglamento (UE) N° 231/2012 de la Comisión de 9 de marzo de 2012 por el que se establecen especificaciones para los aditivos alimentarios que figuran en los anexos II y III del Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo. DO L 83 22 Mar 2012;1-295.

(148) EFSA. Cadmium in food- Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. European Food Safety Authority. 2009. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/980.pdf>
[Consultado 17 Agosto 2013]

(149) FAO/WHO. Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Fifty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Rome, 2001. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_909.pdf
[Consultado 17 Agosto 2013]

(150) EFSA. Statement on tolerable weekly intake for cadmium. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). European Food Safety Authority. 2011. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1975.pdf>
[Consultado 17 Agosto 2013]

(151) Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ Health Perspect*. 2010;118(2):182-90.

(152) Khan SI, Ahmed AM, Yunus M, Rahman M, Hore SK, Vahter M, et al. Arsenic and cadmium in food-chain in Banglades- An exploratory study. *J Health Popul Nutr.* 2010;28(6):578.

(153) Comisión Europea, Dirección General de Salud y Consumidores. Nota Informativa. Asunto: Consumo de carne oscura de cangrejo. Bruselas, AB (2011) 183147.

(154) AESAN. Informe Resumen de Datos de Cadmio 2000-2007. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en:
http://www.aesan.msc.es/AESAN/docs/docs/cadena_alimentaria/gestion_de_riesgos_quimicos/cadmio.pdf

[Consultado 17 Agosto 2013]

(155) Fowler BA. Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: a review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;238(3):294-300.

(156) 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;121(2):187-91.

(157) 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;120(2):223-8.

(158) Everett CJ, Frithsen IL. Association of urinary cadmium and myocardial infarction. *Environ Res.* 2008;106(2):284-6.

(159) Marano KM, Naufal ZS, Kathman SJ, Bodnar JA, Borgerding MF, Garner CD, et al. Cadmium exposure and tobacco consumption: Biomarkers and risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012;64(2):243-52.

(160) Bello S, Michalland H, Soto I, Contreras N, Salinas C. Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. 2005;21:179-92.

(161) Willers S, Attewell R, Bensryd I, Schutz A, Skarping G, Vahter M. Exposure to environmental tobacco smoke in the household and urinary cotinine excretion, heavy metals retention, and lung function. Arch Environ Health. 1992; 47(5):357-63.

(162) Conrad A, Schulz C, Seiwert M, Becker K, Ullrich D, Kolossa-Gehring M. German Environmental Survey IV: Children's exposure to environmental tobacco smoke. Toxicol Lett. 2010;192(1):79-83.

(163) NCCLS. Control of Preanalytical Variation in Trace Element Determinations; Approved Guideline. NCCLS document C38-A (ISBN 1-56238-332-9). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 1997.

(164) Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tob Control. 1994;3(3):242-47.

(165) Ley 42/2010, de 30 de diciembre, por la que se modifica la Ley 28/2005, de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. BOE Nº 318 2010 Dic 3;109188-94.

(166) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España 2006. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>

[Consultado 17 Agosto 2013]

(167) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>

[Consultado 17 Agosto 2013]

(168) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España 2003. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2003/home.htm>

[Consultado 17 Agosto Julio 2013]

COMUNICACIONES Y PUBLICACIONES **DERIVADAS DE LA REALIZACIÓN DE ESTA** **TESIS DOCTORAL**

PUBLICACIONES

Díaz Díaz A, González-Estecha M, Trasobares Iglesias EM, Morales Bayle C, Fuentes Ferrer M, Fernández Pérez C. Estudio de cadmio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con el consumo de tabaco. Rev. Salud Ambient. 2012; 12 (2): 102-109.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

Orales

“Estudio de cadmio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con el consumo de tabaco”. Díaz Díaz, Avellaneda; González-Estecha, Montserrat; Trasobares Iglesias, Elena M.; Morales Bayle, César; Fuentes Ferrer, Manuel; Fernández Pérez, Cristina. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. *XI Congreso Español y II Iberoamericano de Salud Ambiental*. 26-28 de Octubre de 2011. Bilbao.

“Estudio de cadmio en sangre. Diferencias según género e interacciones con elementos traza esenciales”. Díaz Díaz, Avellaneda; González-Estecha, Montserrat; Morales Bayle, César; Trasobares Iglesias, Elena M.; Gaviña, Belén; Fuentes Ferrer, Manuel. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. *XI Congreso Español y II Iberoamericano de Salud Ambiental*. 26-28 de Octubre de 2011. Bilbao.

Pósters

“Gender differences in blood cadmium concentrations and their relationship with smoking”

Díaz Díaz A*, Castillo Pérez C*, Trasobares E*, Fuentes M**, Martínez MJ***, González-Estecha M*. *Laboratory Medicine Department. Trace Elements Unit, Clínico San Carlos Hospital, Madrid, Spain ** Research Unit, Clínico San Carlos Hospital, Madrid, Spain. *** Universidad Politécnica de Cartagena, Cartagena, Spain. *5th International Congress of the FESTEM, 22-24 May 2013, Avignon, France.*

“Blood cadmium, smoking behavior and other associated factors and their relationship with estimated glomerular filtration rate”. Díaz Díaz A*, Castillo Pérez C*, González-Estecha M*, Trasobares E*, Fuentes M*, García-Donaire JA**, Abad-Cardiel M**, Martell Claros, N**. *Laboratory Medicine Department. Trace Elements Unit, ** Hypertension Unit. Clínico San Carlos Hospital, Madrid, Spain. *5th International Congress of the FESTEM, 22-24 May 2013, Avignon, France.*

“Serum copper, ceruloplasmine and zinc concentrations in a hospital working population”. Castillo Pérez C, González-Estecha M, Díaz Díaz A, Trasobares E, Morales C, Arroyo M. Hospital Clínico San Carlos, Laboratory Medicine, Madrid, Spain. *2nd EFCC-UEMS European Joint Congress, Laboratory medicine at the clinical interface; 10-13 October 2012, Dubrovnik, Croatia.*

“Cadmium, estimated glomerular filtration rate and hypertension in a hospital working population”. Díaz Díaz A, González-Estecha M, Castillo Pérez C, Morales C, Fuentes M, Arroyo M. Hospital Clínico San Carlos, Laboratory Medicine, Madrid, Spain. *2nd EFCC-UEMS European Joint Congress, Laboratory medicine at the clinical interface; 10-13 October 2012, Dubrovnik, Croatia.*

PREMIOS

Segundo premio a la mejor comunicación oral en el XI Congreso Español y II Iberoamericano de Salud Ambiental, por la comunicación oral *“Estudio de cadmio en sangre en una población laboral hospitalaria y su relación con el consumo de tabaco”*. Octubre de 2011, Bilbao.

