



BIOMARCADORES PARA MONITOREO DEL DAÑO RENAL POR EXPOSICIÓN OCUPACIONAL AL CROMO

BIOMARKERS FOR MONITORING RENAL DAMAGE FROM OCCUPATIONAL CHROMIUM EXPOSURE

Jeremy Millán Carrera ^{1*}

¹ Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9143-6286>. Correo: jmillan4618@uta.edu.ec

Bqf. Mg. Ana Pacha Jara ²

² Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5227-5562>. Correo: agpachaj@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: jmillan4618@uta.edu.ec

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva, enfocada en analizar los efectos de la exposición ocupacional al cromo sobre la función renal en trabajadores expuestos. Se recopilieron artículos científicos publicados desde 2016 en adelante, obtenidos de bases de datos reconocidas como PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc y Web of Science. Los resultados indican que los biomarcadores glomerulares más estudiados fueron creatinina sérica y tasa de filtración glomerular estimada (TFGe). Los biomarcadores tubulares proximales incluyeron β 2-microglobulina, proteína de unión a retinol (RBP), α 1-microglobulina, N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG) y molécula de lesión renal-1 (KIM-1). Los marcadores tubulares distales y mixtos comprendieron albuminuria, proteínas totales en orina y lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL). Los estudios en trabajadores de curtiembres de Bangladesh, India, Pakistán y Etiopía demostraron elevaciones significativas de KIM-1 urinaria (>24 veces niveles de referencia), proteínas totales y cromo urinario (2.89 ± 4.23 $\mu\text{g/g}$ creatinina vs. <0.12 $\mu\text{g/g}$ en población general). Se encontró correlación significativa entre niveles de cromo en aire (0.05 - 15 mg/m^3), cromo urinario y biomarcadores de daño tubular. Los valores de referencia ocupacional establecidos por ACGIH para cromo hexavalente en orina son: incremento >9.9 $\mu\text{g/L}$ entre pre y post-turno (exposición diaria) y >24.9 $\mu\text{g/L}$ al final de semana laboral (exposición acumulada). Se concluyó que KIM-1, NAG, β 2-microglobulina y RBP son biomarcadores sensibles para detección temprana de daño tubular proximal por cromo. La albuminuria y creatinina sérica detectan daño más avanzado. Se requiere implementar programas de vigilancia médica ocupacional que incluyan monitoreo biológico periódico (cromo urinario) combinado con biomarcadores de efecto renal (KIM-1, NAG) para prevenir nefropatía crónica en trabajadores expuestos a cromo, especialmente en industrias de curtiembres.



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Palabras clave: exposición ocupacional; cromo; daño renal; biomarcadores; nefrotoxicidad

Abstract

A descriptive literature review was conducted, focusing on analyzing the effects of occupational chromium exposure on renal function in exposed workers. Scientific articles published from 2016 onward were collected from recognized databases such as PubMed, Scopus, SciELO, Redalyc, and Web of Science. The results indicate that the most studied glomerular biomarkers were serum creatinine and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Proximal tubular biomarkers included β 2-microglobulin, retinol-binding protein (RBP), α 1-microglobulin, N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), and kidney injury molecule-1 (KIM-1). Distal and mixed tubular biomarkers included albuminuria, total urinary protein, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Studies in tannery workers in Bangladesh, India, Pakistan, and Ethiopia demonstrated significant elevations in urinary KIM-1 (>24 times reference levels), total protein, and urinary chromium ($2.89 \pm 4.23 \mu\text{g/g}$ creatinine vs. $<0.12 \mu\text{g/g}$ in the general population). A significant correlation was found between airborne chromium levels ($0.05\text{--}15 \text{ mg/m}^3$), urinary chromium, and biomarkers of tubular damage. The occupational reference values established by the ACGIH for urinary hexavalent chromium are: an increase $>9.9 \mu\text{g/L}$ between pre- and post-shift (daily exposure) and $>24.9 \mu\text{g/L}$ at the end of the workweek (cumulative exposure). It was concluded that KIM-1, NAG, β 2-microglobulin, and RBP are sensitive biomarkers for the early detection of proximal tubular damage caused by chromium. Albuminuria and serum creatinine detect more advanced damage. Occupational health surveillance programs need to be implemented that include periodic biological monitoring (urinary chromium) combined with biomarkers of renal effect (KIM-1, NAG) to prevent chronic nephropathy in workers exposed to chromium, especially in tanning industries.

Keywords: occupational exposure; chromium; kidney damage; biomarkers; nephrotoxicity

Fecha de recibido: 21/08/2025

Fecha de aceptado: 21/11/2025

Fecha de publicado: 26/11/2025

Introducción

El cromo (Cr) es un metal de transición ampliamente utilizado en procesos industriales, existiendo principalmente en dos estados de oxidación con relevancia biológica: cromo trivalente [Cr(III)] y cromo hexavalente [Cr(VI)](1). El Cr(III) es considerado un nutriente esencial para el metabolismo de carbohidratos y lípidos en concentraciones traza, mientras que el Cr(VI) es reconocido como un potente agente oxidante, carcinogénico y nefrotóxico establecido por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC Grupo 1) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)(2,3).

La industria del curtido de cueros representa uno de los sectores con mayor exposición ocupacional al cromo a nivel mundial. Se estima que más de 2 millones de trabajadores en países en desarrollo están expuestos a



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



compuestos de cromo durante el procesamiento de pieles, donde se utilizan sales de Cr(III) como agente curtiente principal (4,5). Durante el proceso de curtido, los trabajadores pueden estar expuestos tanto a Cr(III) como a Cr(VI), este último formado por oxidación del Cr(III) en condiciones alcalinas o por contacto con materiales oxidantes presentes en el ambiente laboral (6).

Las principales vías de exposición ocupacional al cromo son, Inhalación de polvos, aerosoles y vapores que contienen compuestos de cromo en actividades de galvanoplastia, soldadura de acero inoxidable, fabricación de pigmentos y curtido de cueros (7,8). Contacto directo con soluciones curtientes, aguas residuales y materiales contaminados en curtiembres, lo que puede provocar dermatitis de contacto y ulceraciones cutáneas (9). Ingesta accidental por prácticas de higiene inadecuadas, consumo de alimentos o agua contaminada en áreas de trabajo sin control sanitario apropiado (10).

El Cr(VI) posee mayor toxicidad renal debido a su capacidad de atravesar membranas celulares mediante transportadores de aniones (sulfato y fosfato) (11,12). Una vez dentro de la célula, el Cr(VI) es reducido a Cr(III) a través de reacciones catalizadas por glutatión, cisteína y ácido ascórbico, generando especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales intermedios de Cr(V) y Cr(IV) (13).

Este proceso de reducción intracelular produce estrés oxidativo de generación excesiva de ROS que superan las defensas antioxidantes celulares, provocando peroxidación lipídica, oxidación de proteínas y daño al ADN (14,15). Alteración del potencial de membrana mitocondrial, liberación de citocromo c y activación de vías apoptóticas (16). Inflamación tubulointersticial la activación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) y factores quimiotácticos que promueven infiltración leucocitaria y fibrosis renal progresiva (17). Alteración de la barrera glomerular el daño a podocitos y membrana basal glomerular, resultando en proteinuria y disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) (18).

El Cr(III) formado intracelularmente puede unirse a macromoléculas (proteínas, ADN, ARN) formando aductos estables que interfieren con funciones celulares esenciales (19). En células del túbulo proximal, donde ocurre la reabsorción activa de nutrientes y la secreción de desechos, la acumulación de cromo provoca disfunción tubular caracterizada por pérdida de proteínas de bajo peso molecular, enzimas lisosomales y alteraciones en el transporte de electrolitos (20).

La detección temprana del daño renal por exposición al cromo es fundamental para prevenir la progresión hacia enfermedad renal crónica (ERC) irreversible (21). Los biomarcadores tradicionales como la creatinina sérica y la albuminuria detectan daño renal cuando ya se ha perdido >50% de la función nefrónica, limitando las opciones terapéuticas efectivas (22).

Los biomarcadores renales se clasifican funcionalmente en, biomarcadores de función glomerular que evalúan la capacidad de filtración del glomérulo (creatinina sérica, cistatina C, TFG_e) (23). Biomarcadores de daño tubular proximal que detectan lesión temprana del epitelio tubular donde ocurre la reabsorción (β 2-microglobulina, RBP, α 1-microglobulina, NAG, KIM-1) (24,25). Biomarcadores de daño tubular distal y colector que indican alteraciones en segmentos más distales de la nefrona (NGAL, claudina-16) (26). Biomarcadores mixtos estos reflejan daño tanto glomerular como tubular (albuminuria, proteínas totales en orina) (27).





La presente revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar la evidencia científica más reciente (2016-2025) sobre biomarcadores renales utilizados para el monitoreo del daño renal por exposición ocupacional al cromo, con énfasis especial en trabajadores de curtiembres a nivel mundial. Se analizarán las características fisiopatológicas, métodos analíticos, interpretación clínica, valores de referencia, limitaciones y aplicabilidad práctica de cada biomarcador en programas de vigilancia médica ocupacional.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica en bases de datos científicas como Scielo, PubMed, Scopus, ScienceDirect y Web of Science. Se seleccionaron artículos en inglés y español, de acceso libre, enfocados en estudios en humanos y publicados en el periodo comprendido entre 2016 y 2025. La metodología aplicada y los resultados obtenidos se presentan en la figura 1. La búsqueda se realizó utilizando descriptores MeSH y DeCS con las siguientes combinaciones:

Tabla 1. Cadenas de búsqueda con descriptores MeSH y DeCS por base de datos

Base de datos	Cadena de búsqueda con descriptores MeSH / DeCS aplicados
PubMed (MeSH)	("Chromium"[MeSH] OR "Chromium, Hexavalent"[MeSH] OR chromium OR "hexavalent chromium" OR "Cr(VI)") AND ("Occupational Exposure"[MeSH] OR "workplace exposure" OR "industrial workers") AND ("Kidney Diseases"[MeSH] OR "Renal Insufficiency"[MeSH] OR "Nephrotoxicity"[MeSH] OR "Renal Impairment") AND ("Biomarkers"[MeSH] OR "renal biomarkers" OR "kidney injury biomarkers") AND (2016:2025[dp])
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("chromium" OR "hexavalent chromium" OR "Cr(VI)") AND ("kidney diseases" OR "renal insufficiency" OR nephrotoxicity OR "renal impairment") AND ("occupational exposure" OR "workplace exposure" OR "industrial workers") AND ("biomarkers" OR "renal biomarkers" OR "kidney injury biomarkers")) AND PUBYEAR > 2015
Web of Science	TS=(("chromium" OR "hexavalent chromium" OR "Cr(VI)") AND ("kidney diseases" OR "renal insufficiency" OR nephrotoxicity OR "renal impairment") AND ("occupational exposure" OR "workplace exposure" OR "industrial workers") AND ("biomarkers" OR "renal biomarkers" OR "kidney injury biomarkers")) AND PY=(2016-2025)
SciELO (DeCS)	("Cromo"[DeCS] OR "Cromo Hexavalente"[DeCS] OR "Cr(VI)") AND ("Exposición Ocupacional"[DeCS] OR "exposición laboral" OR "trabajadores industriales") AND ("Enfermedades Renales"[DeCS] OR "Insuficiencia Renal"[DeCS] OR "Nefrotoxicidad"[DeCS] OR "Daño Renal") AND ("Biomarcadores"[DeCS] OR "Biomarcadores Renales" OR "Biomarcadores de Lesión Renal")
Redalyc (DeCS y términos libres)	("Cromo"[DeCS] OR "Cromo Hexavalente"[DeCS] OR "Cr(VI)" OR "chromium") AND ("Exposición Ocupacional"[DeCS] OR "exposición laboral" OR "trabajadores") AND ("Enfermedades Renales"[DeCS] OR "Insuficiencia Renal"[DeCS] OR "Nefrotoxicidad"[DeCS] OR "lesión renal") AND ("Biomarcadores"[DeCS] OR "biomarcadores renales" OR "marcadores biológicos")





En una primera instancia se identificaron 487 publicaciones; de ellas se descartaron 81 por ambigüedad, 143 por estar duplicadas y 198 por no aportar información relevante al tema. Finalmente, se incluyeron 65 artículos publicados entre 2016 y 2025. Los estudios seleccionados fueron gestionados y organizados mediante el software de referencias Mendeley.

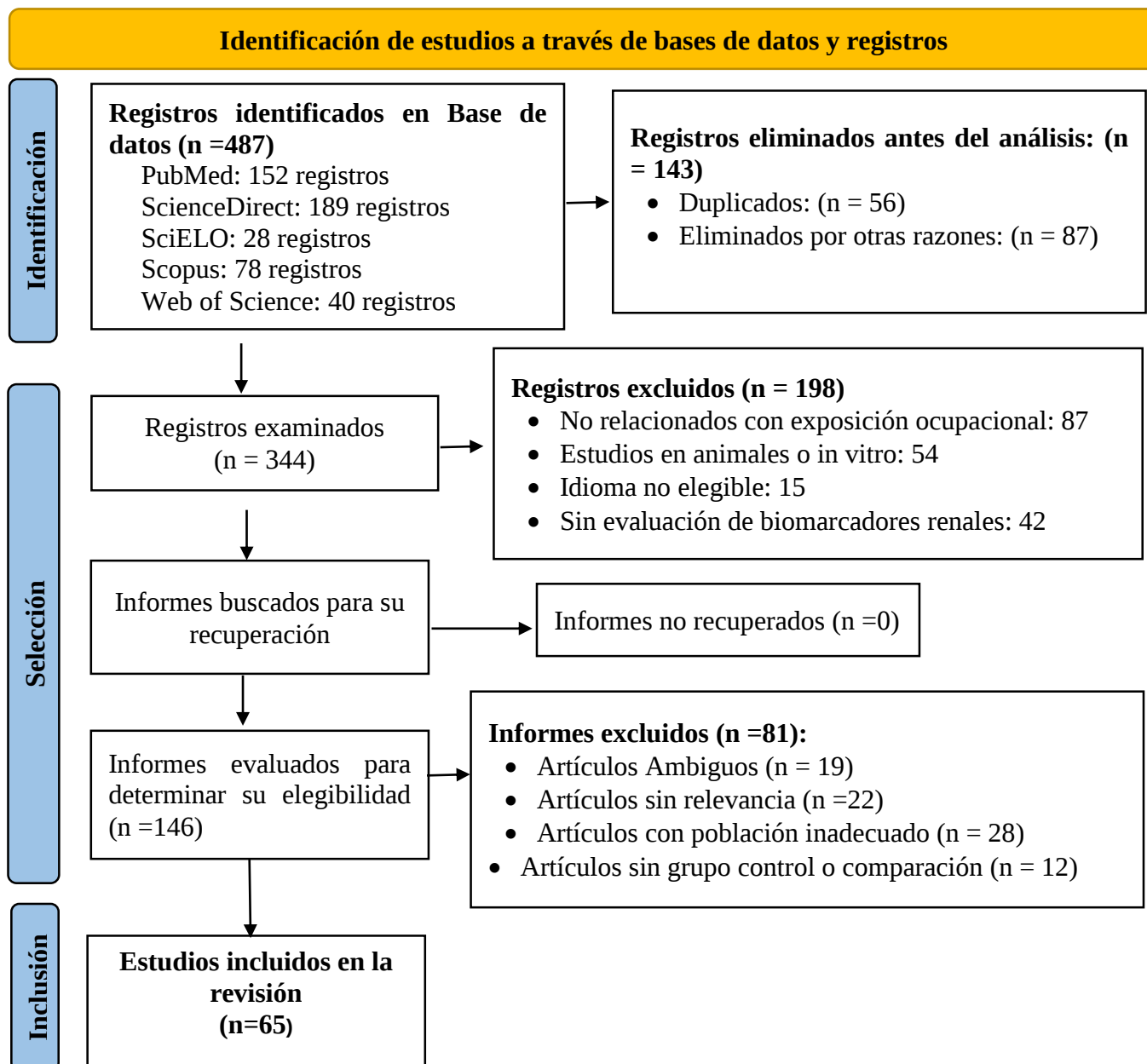


Figura1. Flujo de búsqueda y selección de los estudios según el método PRISMA





Resultados y discusión

En los últimos años, diversos estudios han profundizado en la evaluación de daño renal asociado a la exposición ocupacional a compuestos de cromo, tanto trí- como hexavalente. En estos trabajos se utilizan biomarcadores sensibles de lesión renal como: KIM-1, beta-2-microglobulina, N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG), micro-albuminuria o relación albúmina/creatinina (UACR), además de marcadores de función glomerular como eGFR, permitiendo detectar alteraciones renales incluso cuando los indicadores tradicionales permanecen normales. Estas evidencias destacan la utilidad de los biomarcadores renales como herramientas de detección temprana y monitoreo en trabajadores expuestos a cromo, aportando una base sólida para los hallazgos que se detallarán a continuación.

Tabla 2. Estudios principales sobre Biomarcadores renales en exposición ocupacional a cromo (2016-2025).

Autor y Año	País	Población (n)	Sector industrial	Biomarcadores evaluados	Resultados principales	Conclusión
Tsuchiya et al., 2020 (1)	Bangladesh	100 trabajadores curtiembres	Curtido de cuero (Cr(III))	Cr urinario, KIM-1, proteínas totales	Cr urinario $2.89 \pm 4.23 \mu\text{g/g Cr}$ ($>24\times$ población general). KIM-1 elevada significativamente. Correlación Cr-KIM-1 $r=0.62$.	Exceso de exposición a Cr(III) podría causar daño renal. KIM-1 es biomarcador sensible.
Zhou et al., 2016 (2)	China	156 expuestos a plomo	Industria de baterías	KIM-1, NAG, $\alpha 1$ -MG, $\beta 2$ -MG	KIM-1 AUC-ROC 0.89 vs NAG 0.76. Mejor correlación KIM-1 con plomo sanguíneo.	KIM-1 superior a biomarcadores tradicionales para detección temprana de daño tubular.
Hessel et al., 2021 (3)	Europa (multicéntrico)	399 expuestos + 203 controles	Galvanoplastia, soldadura, producción cromatos	Cr urinario, polvo inhalable Cr(VI)	Mediana Cr urinario: galvanoplastia 8.7, soldadura 2.8, cromatos 15.4 $\mu\text{g/g Cr}$. Controles 0.3.	Determinantes de exposición identificados. RMM efectivas reducen exposición.
Wu et al., 2023 (4)	China	2,039 adultos (NHANES)	Población general + ocupacional	Cr urinario, ACR, TFG _e	Punto de inflexión Cr: 2.74 $\mu\text{g/L}$ para ACR, 3.95 $\mu\text{g/L}$ para TFG _e . Asociación dosis-respuesta.	Efecto umbral de Cr sobre función renal. Niveles bajos podrían ser nefrotóxicos.
Casasnovas et al., 2023 (5)	España	707 trabajadores	Trabajadores industriales	Metales urinarios (Cr,	Cr asociado con aumento ACR ($\beta=0.18$) y	Cr es nefrotóxico a niveles





Biomarcadores para monitoreo del daño renal por exposición ocupacional al cromo

				As, Zn, Cd), ACR, TFG _e	disminución TFG _e . Interacciones con otros metales.	relativamente bajos. Exposición mixta a metales potencia daño.
HBM4EU Chromate s Study (Kozłowska et al.), 2022 (6)	9 países europeos	220 expuestos + 102 controles	Galvanopla stia, soldadura	Metabolómica urinaria, Cr urinario	Perfiles metabólicos diferentes entre expuestos y controles. Alteraciones en metabolismo de ácidos grasos, neurotransmisores.	Metabolómica identifica biomarcadores tempranos de efectos biológicos por Cr(VI).
Ruangyut tikarn et al., 2013 (validación 2016- 2020) (7)	Tailandia	700 residentes área contaminada	Exposición ambiental cadmio	KIM-1, NAG, β2-MG	KIM-1 correlación mejor con Cd que NAG. Prevalencia hiper-KIM-1-uria 31.8% vs hiper- NAG-uria 24.5%.	KIM-1 más sensible que NAG y β2-MG para disfunción tubular temprana.
Amatruda et al., 2021 (8)	EE.UU. (multicéntri co)	1,464 cirugía cardíaca	Población quirúrgica	α1- microglobulina pre y post- operatoria	α1-MG preoperatoria predijo AKI (OR), progresión CKD (HR=1.42) y mortalidad (HR=1.28).	α1-MG es predictor de desenlaces renales adversos a largo plazo.
Saber et al., 2025 (9)	Dinamarca	112 expuestos + 52 controles	Galvanopla stia, soldadura	Cr urinario/sanguí neo, genotoxicidad	Exposición Cr(VI) aumentó genotoxicidad. Cr urinario >10 µg/L asociado con daño ADN.	Cr(VI) ocupacional causa efectos genotóxicos incluso a niveles <BEI.
Verdonck et al., 2021 (10)	Europa	Revisión sistemática	Múltiples sectores Cr(VI)	Cr urinario, biomarcadores respiratorios	Cr urinario <25 µg/L generalmente seguro. Niveles >50 µg/L asociados con efectos adversos.	Monitoreo biológico esencial. BEI actual podría no proteger completamente.
Jagannati et al., 2016 (11)	India	Caso clínico	Trabajador tienda celulares	Cr sanguíneo, creatinina, rabdomiólisis	Intoxicación aguda Cr. Creatinina 4.2 mg/dL, Cr sanguíneo 180 µg/L. Recuperación con hemodiálisis.	Cr puede causar falla renal aguda con rabdomiólisis. Dx requiere alta sospecha.





Pócsi et al., 2022 (12)	Hungría	Revisión narrativa	Exposición ocupacional metales	KIM-1, NAG, β 2-MG, RBP	KIM-1 y NAG mejores para detección temprana vs β 2-MG. RBP estable a pH bajo.	Panel de biomarcadores tubulares mejora detección vs marcador único.
Grau-Perez et al., 2023 (13)	España	1,493 trabajadores	Trabajadores generales	Metales urinarios, TFGe, ACR	Zn, As, Cr, W nefrotóxicos. Cr contribuyó significativamente a descenso TFGe.	Metales a niveles bajos tienen efectos nefrotóxicos. Monitoreo multielemental necesario.

Biomarcadores tradicionales de daño renal

Los biomarcadores tradicionales de daño renal han sido muy importantes en la evaluación de la función renal durante décadas (4). Estos marcadores, aunque resultan útiles para diagnosticar la enfermedad renal establecida, presentan limitaciones significativas para la detección temprana de lesiones subclínicas, un aspecto crucial en la vigilancia de la salud ocupacional en entornos de exposición a tóxicos como el cromo (2).

Creatinina Sérica y Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGe)

Definición y Fisiopatología: La creatinina es un producto de degradación de la fosfocreatina muscular, eliminada principalmente por filtración glomerular con mínima secreción tubular (31). La TFGe se calcula mediante ecuaciones que incorporan creatinina sérica, edad, sexo y raza, siendo las más utilizadas CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) y MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (32,33). Ambos parámetros son los biomarcadores más ampliamente utilizados para evaluar función renal global en medicina clínica y ocupacional. El daño renal por cromo afecta inicialmente el túbulo proximal, pero la exposición crónica progresa hacia lesión glomerular con esclerosis focal, engrosamiento de membrana basal y pérdida de podocitos (34). Cuando la función glomerular se reduce por debajo de 60 mL/min/1.73m², la creatinina sérica comienza a elevarse de manera exponencial, aunque este incremento ocurre tardíamente después de pérdida significativa de nefronas funcionales (>50%) (35).

Métodos Analíticos:

- Método de Jaffé: Reacción colorimétrica con ácido pícrico en medio alcalino. Presenta interferencias por proteínas, glucosa y cetonas (36).
- Método enzimático: Utiliza creatinina desaminase y creatininasa. Mayor especificidad y menor interferencia que el método de Jaffé (37).
- Espectrometría de masas (LC-MS/MS): Método de referencia con máxima precisión, utilizado principalmente en investigación (38).

Preanalítica y Valores de referencia:



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



- Muestra de suero o plasma (EDTA, heparina). Ayuno de 8-12 horas recomendado. Evitar ejercicio intenso 24 horas previas. Estable 7 días a 2-8°C, >6 meses a -20°C.
- Creatinina sérica: Hombres 0.7-1.3 mg/dL (62-115 µmol/L); Mujeres 0.6-1.1 mg/dL (53-97 µmol/L)
- TFGe normal: >90 mL/min/1.73 m²
- Disfunción renal leve: 60-89 mL/min/1.73 m²
- Disfunción renal moderada: 30-59 mL/min/1.73 m²
- Disfunción renal severa: 15-29 mL/min/1.73 m²
- Falla renal: <15 mL/min/1.73 m²

Limitaciones:

- Baja sensibilidad para detección temprana (se eleva solo después de pérdida >50% de función renal)
- Influenciada por masa muscular, edad, sexo, dieta (ingesta de carne), medicamentos (cimetidina, trimetoprima)
- No diferencia entre daño glomerular y tubular
- Variabilidad intra-individual hasta 20%

Aplicación: Útil como biomarcador de función renal basal y seguimiento a largo plazo. Debe complementarse con biomarcadores de daño tubular temprano (KIM-1, NAG) para detección precoz. Recomendado medición anual en trabajadores con >5 años de exposición y semestral si TFGe <60 mL/min/1.73m².

Albuminuria

Definición y Fisiopatología: La albúmina es la proteína plasmática más abundante (65-68 kDa), normalmente no filtrada en cantidad significativa por el glomérulo intacto (14). Su presencia en orina refleja daño de la barrera de filtración glomerular (podocitos, membrana basal) o saturación de reabsorción tubular proximal (15). El cromo daña podocitos glomerulares mediante estrés oxidativo, provocando retracción de procesos pedicelares y aumento de permeabilidad glomerular (16). También puede haber componente tubular cuando la reabsorción de albúmina filtrada está disminuida. La albuminuria es un marcador de daño renal establecido más que temprano (17).

Métodos Analíticos: La albuminuria puede ser detectada principalmente, mediante tiras reactivas semicuantitativas en orina, pero la cuantificación precisa requiere métodos inmunológicos como la inmunoturbidimetría y la inmunonefelometría, así como técnicas avanzadas como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (LC-MS/ID); además, el cociente albúmina/creatinina en orina aislada es el método recomendado para ajustar la excreción por la concentración urinaria y facilitar la interpretación clínica, siguiendo estándares de calidad y calibración en el laboratorio.(14,15,16)

Preanalítica y valores de referencia:

- Primera orina matutina preferible (minimiza variabilidad)
- Evitar después de ejercicio intenso, fiebre, infección urinaria
- Refrigerar a 4°C, estable 7 días
- Congelación a -20°C, estable >6 meses
- Confirmar con segunda muestra si positiva



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



- Normal: <30 mg/g creatinina o <3 mg/mmol creatinina
- Microalbuminuria: 30-300 mg/g creatinina (riesgo cardiovascular y renal aumentado)
- Macroalbuminuria: >300 mg/g creatinina (daño renal establecido)

Limitaciones:

- Marcador tardío (aparece después de daño tubular temprano)
- Variabilidad día a día (CV 30-40%)
- Elevación transitoria: ejercicio, fiebre, infección, descompensación metabólica
- Menos sensible que KIM-1 o NAG para detección temprana en nefrotoxicidad

Aplicación: Útil como biomarcador de daño renal establecido y seguimiento a largo plazo. Medición anual recomendada en todos los trabajadores expuestos a cromo. Microalbuminuria (30-300 mg/g) indica daño glomerular incipiente y requiere intensificación de vigilancia y controles de exposición. Macroalbuminuria (>300 mg/g) indica daño renal significativo, requiere evaluación nefrológica y considerar reubicación laboral.

Biomarcadores emergentes de daño renal

Los biomarcadores tradicionales, aunque útiles para el diagnóstico de la enfermedad renal establecida, han demostrado ser insuficientes para la detección temprana de la nefrotoxicidad inducida por cromo. Esta limitación ha impulsado la búsqueda de biomarcadores emergentes que ofrezcan una mayor sensibilidad y especificidad, capaces de identificar lesiones subclínicas o daños en segmentos específicos de la nefrona antes de que la función renal global se vea comprometida.

Estos nuevos marcadores, en su mayoría proteínas de bajo peso molecular o enzimas liberadas por células renales dañadas, tienen el potencial de revolucionar la vigilancia de la salud en poblaciones expuestas a nefrotóxicos. En esta sección, exploraremos biomarcadores clave como la N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG), la molécula de lesión renal-1 (KIM-1) y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), β 2-microglobulina (B2M), Cistatina C, analizando su mecanismo, utilidad y limitaciones en el contexto de la exposición al cromo.

Cistatina C

Definición y Fisiopatología: Proteína de 13 kDa producida de manera constante por todas las células nucleadas, filtrada libremente por el glomérulo y reabsorbida/catabolizada completamente en túbulo proximal (39). Considerada superior a creatinina para estimación de TFG por ser independiente de masa muscular, sexo y raza (40). Su elevación sérica refleja disminución de filtración glomerular. Menos afectada por factores no renales que la creatinina, aunque puede elevarse en disfunción tiroidea, uso de corticosteroides e inflamación sistémica (41).

Métodos Analíticos: La determinación analítica de cistatina C se realiza mediante inmunoensayos que aprovechan la aglutinación de partículas de látex o poliestireno conjugadas con anticuerpos específicos contra cistatina C, siendo los métodos más empleados la inmunturbidimetría (PETIA) y la inmunonefelometría (PENIA), técnicas que detectan cambios en la absorbancia o dispersión de luz proporcionales a la concentración del analito; además, se han desarrollado métodos avanzados como cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas para estudios de investigación y evaluación de nuevas técnicas, mientras





que el método PENIA es considerado el estándar de referencia y es el único aprobado por la FDA, permitiendo cuantificación en rangos de 0,05 a 10 mg/L con baja variabilidad intraensayo e interensayo, y siendo reportado comúnmente junto con la estimación de la tasa de filtración glomerular utilizando ecuaciones como CKD-EPI basadas en cistatina C. (39,40,41)

Preanalítica y Valores de referencia:

- Muestra de suero. Estable 7 días a 4°C, >6 meses a -70°C. No requiere ayuno.
- Sérica: 0.53-0.95 mg/L (adultos <50 años); 0.58-1.08 mg/L (adultos >50 años)
- TFGe basada en cistatina C: >90 mL/min/1.73 m² (normal)

Limitaciones:

- Costo mayor que creatinina
- Menos estandarizada entre laboratorios
- Afectada por diabetes, obesidad, tabaquismo
- No detecta daño tubular temprano

Aplicación: Útil como biomarcador confirmatorio cuando creatinina sérica muestra valores limítrofes. Especialmente valiosa en trabajadores con masa muscular extrema (muy baja o muy alta) donde creatinina es menos confiable. La ecuación CKD-EPI 2021 que combina creatinina y cistatina C mejora precisión de TFGe en un 17% comparada con creatinina sola (44).

Molécula de Lesión Renal-1 (KIM-1 / Kidney Injury Molecule-1)

Definición y Fisiopatología: KIM-1 es una glicoproteína transmembrana de tipo 1, prácticamente indetectable en riñón sano, pero fuertemente sobre-expresada en células del túbulo proximal tras lesión isquémica o tóxica (45). Su dominio extracelular es escindido y liberado a la orina, convirtiéndola en uno de los biomarcadores no invasivos más sensibles y específicos para detección temprana de daño tubular proximal (46). El Cr(VI) induce apoptosis y necrosis de células epiteliales del túbulo proximal mediante estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y activación de caspasas (47). KIM-1 es sobre-expresada como parte de la respuesta celular de reparación, facilitando la fagocitosis de células apoptóticas y la regeneración tubular (48). Su elevación precede a la de creatinina sérica en días a semanas.

Métodos Analíticos: La molécula de lesión renal-1 (KIM-1) se cuantifica principalmente mediante inmunoensayos ELISA tipo sándwich, técnicas de quimioluminiscencia e inmunocromatografía, las cuales detectan la fracción soluble de KIM-1 en muestras de orina o suero con alta sensibilidad y especificidad (46). Estos métodos utilizan anticuerpos específicos para capturar la proteína y proporcionan rangos de detección entre 1,1 y 2000 pg/mL, permitiendo identificar el daño tubular renal, especialmente en las fases tempranas de la lesión renal aguda donde KIM-1 urinaria aparece de 12 a 24 horas después del insulto renal; además, para aplicaciones investigativas se emplean técnicas avanzadas como espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida, siendo la técnica ELISA la más ampliamente utilizada en laboratorios clínicos por su accesibilidad, reproducibilidad y validación para el seguimiento de la enfermedad renal crónica. (45,48)

Preanalítica y Valores de referencia:



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



- Recolección, orina de mitad de micción, preferiblemente primera orina matutina o post-turno. El recipiente tiene que ser de plástico estéril libre de metales. Preservación se refrigera inmediatamente a 4°C. Congelar a -80°C para almacenamiento prolongado La estabilidad es de 24 horas a 4°C, 6 meses a -80°C (evitar ciclos de congelación/descongelación). Expresar como pg KIM-1/mg creatinina para corregir dilución
- Urinario: <0.5 ng/mL o <1.0 pg/mg creatinina (población general)
- Punto de corte ocupacional sugerido: >2.5 ng/mL indica daño tubular significativo

Limitaciones:

- Elevación transitoria en infección urinaria, hematuria macroscópica
- Costo relativamente alto (ELISA comercial ~USD 15-25 por muestra)
- Requiere estandarización entre kits de diferentes fabricantes
- No disponible en todos los laboratorios clínicos

Aplicación: KIM-1 debe ser el biomarcador de primera línea para detección temprana de nefrotoxicidad tubular en programas de vigilancia médica ocupacional. Se recomienda medición:

- Basal: Al inicio de empleo en área con exposición a cromo
- Seguimiento: Cada 6 meses en trabajadores con >2 años de exposición o niveles de cromo urinario >10 µg/g creatinina
- Acción: Si KIM-1 >2.5 ng/mL, evaluar fuentes de exposición, implementar controles adicionales y repetir medición en 1-2 meses
- Criterio de retiro temporal: KIM-1 >5 ng/mL con tendencia ascendente en mediciones consecutivas

N-Acetil-β-D-Glucosaminidasa (NAG)

Definición y Fisiopatología: NAG es una enzima lisosomal de alto peso molecular (130-140 kDa) presente en células del túbulo proximal (50). No se filtra por el glomérulo, por lo que su presencia en orina indica exclusivamente daño/muerte de células tubulares proximales con liberación de contenido lisosomal (51). El cromo induce apoptosis y necrosis tubular, provocando ruptura de membranas lisosomales y liberación de enzimas hidrolíticas incluyendo NAG (52). Existen dos isoenzimas principales (A y B), siendo NAG-B más específica de daño renal (53).

Métodos Analíticos: La N-acetil-β-D-glucosaminidasa (NAG) se cuantifica mediante métodos enzimáticos espectrofotométricos basados en la incubación de la muestra de orina con el sustrato específico p-nitrofenil-N-acetil-β-D-glucosaminida, donde la enzima libera p-nitrofenol que produce un cambio de absorbancia medible a 405 nm. (50,51) También se utilizan inmunoensayos de captura ELISA para detectar la proteína NAG en suero y orina, técnicas que presentan límites de detección menores a 1,2 U/µmol de creatinina en adultos normales; estos métodos pueden acoplarse a métodos de lectura cinética o de punto final, permitiendo identificar el daño tubular proximal renal, siendo especialmente sensible para detectar cambios en la función tubular en fases tempranas de la enfermedad renal crónica y en toxicidad ocupacional o por fármacos, y la expresión de resultados se normaliza habitualmente al cociente NAG/creatinina urinaria para mejorar la interpretación clínica (52,53).





Preanalítica y Valores de referencia:

- Orina fresca de mitad de micción, preferiblemente post-turno laboral
- Procesar dentro de 2 horas o refrigerar a 4°C (estable máximo 48 horas)
- Importante: NAG es termolábil, evitar congelación si es posible
- pH urinario debe mantenerse 5.0-8.0 (actividad enzimática pH-dependiente)
- Congelación a -20°C puede reducir actividad hasta 30%
- Adultos: <5.0 U/g creatinina
- Elevación leve: 5.0-10.0 U/g creatinina
- Elevación moderada: 10.1-20.0 U/g creatinina
- Elevación severa: >20.0 U/g creatinina

Limitaciones:

- Estabilidad limitada (termolábil, pH-sensible)
- Elevación inespecífica en diabetes, infección urinaria, glomerulonefritis
- Inhibición por urea endógena en altas concentraciones (>10 mmol/L)
- Variabilidad metodológica entre laboratorios (falta de estandarización internacional)

Aplicación: Útil como biomarcador complementario a KIM-1. Ventaja de estar más disponible en laboratorios clínicos estándar. Medición recomendada cada 6-12 meses en trabajadores con exposición moderada-alta. Valores >10 U/g creatinina requieren investigación de causas y medición confirmatoria. Combinar con otros biomarcadores tubulares (KIM-1, β 2-MG) mejora sensibilidad diagnóstica.

β 2-Microglobulina (β 2-MG)

Definición y Fisiopatología: Proteína de bajo peso molecular (11.8 kDa), componente de la cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC-I) presente en todas las células nucleadas (56). Se libera constantemente a circulación, es filtrada libremente por el glomérulo y reabsorbida/catabolizada casi completamente (>99.9%) en túbulo proximal (57). Su presencia en orina indica pérdida de capacidad de reabsorción tubular proximal. El daño tubular por cromo afecta el sistema de endocitosis mediado por receptores megalina/cubilina en el borde en cepillo de células tubulares proximales, reduciendo la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular incluyendo β 2-MG (58). También puede haber aumento de su producción en procesos inflamatorios sistémicos y neoplasias hematológicas.

Métodos Analíticos: La β 2-microglobulina (β 2-MG) se determina mediante inmunoensayos turbidimétricos que utilizan partículas de látex recubiertas con anticuerpos específicos contra β 2-MG, donde la aglutinación de las partículas es proporcional a la concentración del analito y se cuantifica por espectrofotometría, siendo este método el más ampliamente empleado en laboratorios clínicos por su automatización y rapidez(56). Además, se utilizan técnicas complementarias como inmunonefelometría, ELISA, radioinmunoensayos e inmunoabsorción ligada a enzimas, con límites de detección que oscilan entre 0,09 mg/L en orina y 0,41 mg/L en suero, permitiendo su medición en suero, orina y líquido cefalorraquídeo para evaluar la función tubular renal, la actividad tumoral en patologías hematológicas como mieloma múltiple y linfoma, y la actividad de





enfermedades autoinmunes; la expresión de resultados en orina se recomienda normalizar al cociente β 2-MG/creatinina para mejorar la interpretabilidad clínica (57,58).

Preanalítica y Valores de referencia:

- Crítico: β 2-MG se degrada rápidamente a pH <6.0
- Orina alcalinizada con bicarbonato de sodio (llevar pH a 7.0-8.0) o procesamiento inmediato
- Refrigerar a 4°C y analizar dentro de 4 horas
- Almacenamiento: -70°C con alcalinización previa (estable 3 meses)
- Muestra inadecuada si pH <5.5 (descartarla)
- Urinaria: <300 μ g/L o <200 μ g/g creatinina
- Sérica: 1.0-2.4 μ g/L (para diferencial con daño glomerular)

Limitaciones:

- Inestabilidad crítica a pH ácido: Principal limitación técnica
- Elevación en mieloma múltiple, linfomas, infecciones virales (VIH, hepatitis), enfermedades autoinmunes
- No diferencia entre daño tubular proximal por nefrotóxicos versus otras causas
- Menor sensibilidad que KIM-1 y RBP en exposiciones de bajo nivel

Aplicación: Biomarcador ampliamente disponible, pero con limitaciones técnicas importantes. Requiere control estricto de pH urinario durante recolección y procesamiento. Útil cuando se combina con otros marcadores tubulares. Medición recomendada anual en trabajadores con >3 años de exposición. Valores >500 μ g/g creatinina indican daño tubular establecido y requieren evaluación nefrológica.

Proteína de Unión a Retinol (RBP / Retinol-Binding Protein)

Definición y Fisiopatología: RBP es una proteína de transporte de 21 kDa sintetizada en el hígado que se une al retinol (vitamina A) en circulación (60). Es filtrada libremente por el glomérulo y casi completamente reabsorbida en túbulo proximal mediante el mismo sistema megalina/cubilina que β 2-MG (61). Considerada más estable que β 2-MG a pH ácido, lo que la hace más confiable para detección de disfunción tubular. La exposición a cromo daña las células del túbulo proximal reduciendo la expresión y función de receptores megalina/cubilina, provocando excreción urinaria aumentada de RBP (62). A diferencia de β 2-MG, RBP es estable en amplio rango de pH urinario (4.5-8.0).

Métodos Analíticos: La proteína de unión a retinol (RBP) se cuantifica mediante métodos turbidimétricos que utilizan aglutinación de partículas de látex recubiertas con anticuerpos específicos contra RBP, donde el complejo inmunitario formado produce dispersión de luz proporcional a la concentración del analito, siendo medida mediante espectrofotometría y comparada con estándares de referencia; complementariamente, se emplean técnicas de ELISA competitivo que cuantifican RBP en suero, plasma, orina y otros biofluidos con rangos de detección entre 7,8 y 1000 ng/mL, permitiendo identificar alteraciones en la función tubular renal y patología hepática donde se produce disminución de la síntesis de RBP. (61,62)

Para aplicaciones de investigación se utilizan métodos avanzados como espectrometría de masas y cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), siendo especialmente útiles para distinguir y cuantificar





diferentes isoformas de RBP presentes en orina, y la expresión de resultados se recomienda normalizar al cociente RBP/creatinina urinaria para mejorar la interpretabilidad clínica y la comparabilidad entre diferentes poblaciones. (60,61)

Preanalítica y Valores de referencia:

- Orina de mitad de micción, primera orina matutina preferible
- Estable a pH 4.0-8.0 (ventaja sobre β 2-MG)
- Refrigerar a 4°C, estable 48 horas
- Congelación a -20°C o -80°C, estable >6 meses
- No requiere alcalinización
- Urinaria: <1.0 mg/L o <0.5 mg/g creatinina
- Sérica: 26-76 μ g/mL (hombres); 20-60 μ g/mL (mujeres)

Limitaciones:

- Elevación en hepatopatías (cirrosis, hepatitis), diabetes no controlada, hipertiroidismo
- Disminución en deficiencia de vitamina A, hipotiroidismo
- Costo mayor que β 2-MG
- Menor disponibilidad en laboratorios de rutina

Aplicación Práctica: Excelente alternativa a β 2-MG por su estabilidad a pH variable. Especialmente útil cuando el control de pH de orina es problemático. Recomendada medición semestral en trabajadores con exposición alta (cromo urinario >15 μ g/g creatinina) o anual en exposición moderada. Valores >1.5 mg/g creatinina justifican evaluación complementaria y refuerzo de medidas de control de exposición.

α 1-Microglobulina (α 1-MG)

Definición y Fisiopatología: Proteína plasmática de 27-33 kDa de la superfamilia de lipocalinas, sintetizada por hígado y células linfoides (5). Filtrada por glomérulo y parcialmente reabsorbida (70-80%) en túbulo proximal. Más estable que β 2-MG a pH bajo y considerada biomarcador tubular y glomerular según contexto clínico (6). Su elevación urinaria puede reflejar: daño tubular proximal con reducción de reabsorción, aumento de filtración glomerular por incremento de permeabilidad glomerular, o aumento de síntesis por inflamación sistémica (7). En exposición a cromo, predomina el mecanismo tubular.

Métodos Analíticos: La α 1-microglobulina (α 1-MG) se cuantifica mediante métodos inmunonefelométricos que utilizan anticuerpos específicos contra α 1-MG, donde se produce aglutinación de partículas que genera dispersión de luz proporcional a la concentración del analito y se mide mediante espectrofotometría; complementariamente, se emplean técnicas de inmunoturbidimetría e inmunoanálisis tipo ELISA en muestras de orina y suero, con rangos de detección menores a 12 mg/L en orina, siendo especialmente útiles para identificar daño tubular proximal renal. (5,6)

Para investigación se utilizan métodos avanzados como espectrometría de masas y electroforesis bidimensional acoplada a inmunoblotting para identificación precisa de diferentes isoformas, y la expresión de resultados se normaliza al cociente α 1-MG/creatinina en muestras aisladas, preferiblemente en la primera orina de la mañana para mejorar la comparabilidad y reproductibilidad. (6,7)





Preanalítica y Valores de referencia:

- Estable a pH >5.0 (más estable que β 2-MG)
- Refrigeración a 4°C, estable 24-48 horas
- Congelación a -20°C, estable >3 meses
- No requiere alcalinización rutinaria
- Urinaria: <15 mg/L o <12 mg/g creatinina
- Sérica: 10-30 mg/L

Limitaciones:

- Menos específica que KIM-1 o NAG para daño tubular proximal puro
- Elevación en enfermedades hepáticas, inflamación sistémica, cáncer
- Menor sensibilidad que β 2-MG y RBP en daño tubular temprano

Aplicación Práctica: Biomarcador complementario útil en panel de evaluación renal. Su estabilidad a pH bajo es ventaja práctica. Recomendado en conjunto con otros marcadores tubulares. Medición anual suficiente en vigilancia de rutina. Valores >20 mg/g creatinina requieren evaluación de causas extra-renales.

Lipocalina Asociada a Gelatinasa de Neutrófilos (NGAL)

Definición y Fisiopatología: NGAL es una proteína de 25 kDa unida covalentemente a gelatinasa de gránulos secundarios de neutrófilos, también expresada por células epiteliales (riñón, pulmón, tracto gastrointestinal) (9). Es uno de los biomarcadores más precoces de daño renal agudo, detectándose en suero y orina 2-4 horas post-injuria (10). Tras daño tubular por cromo, las células epiteliales del túbulo distal y colector sobre-expresan NGAL como parte de respuesta de defensa y reparación (11). NGAL secuestra hierro mediante unión a sideróforos bacterianos y participa en diferenciación celular y protección contra apoptosis (12). Su incremento es muy temprano (horas) comparado con creatinina (días).

Métodos Analíticos: La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) se cuantifica mediante inmunoensayos turbidimétricos basados en partículas de látex que reaccionan con anticuerpos específicos contra NGAL, donde la aglutinación es proporcional a la concentración del analito y se mide espectrofotométricamente con rangos de detección entre 10 y 5000 ng/mL; complementariamente, se emplean técnicas de ELISA de sándwich con anticuerpos monoclonales pareados en suero, plasma y orina, inmunoensayos de fluorescencia en casete para resultados rápidos y radioinmunoensayos. (9,10)

La NGAL especialmente relevante como biomarcador precoz de lesión renal aguda que aparece en orina y plasma entre 2 y 24 horas después del insulto renal, mucho antes que la creatinina sérica; para investigación se utilizan espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida para validación de nuevas técnicas, siendo el inmunoensayo turbidimétrico el método de preferencia en laboratorios clínicos por su automatización y rapidez; la expresión de resultados se normaliza al cociente NGAL/creatinina en orina para mejorar la comparabilidad interindividual (10,11).

Preanalítica y Valores de referencia:

- Suero o plasma (EDTA, heparina)





- Orina de mitad de micción
- Estable 24 horas a temperatura ambiente, 7 días a 4°C
- Congelación a -20°C o -80°C, estable >12 meses
- Evitar hemólisis (interfiere con medición)
- NGAL sérica: <150 ng/mL
- NGAL urinaria: <130 ng/mL o <100 ng/mg creatinina
- Punto de corte para AKI: >150 ng/mL (suero), >200 ng/mL (orina)

Limitaciones:

- Elevación inespecífica: infección (sepsis, ITU), inflamación sistémica, enfermedad cardiovascular
- Secreción por neutrófilos activados (no solo células tubulares)
- Costo relativamente alto
- Cinética bifásica (pico temprano puede normalizarse y reaparecer en daño crónico)

Aplicación: Útil para detección muy temprana de daño renal agudo en exposiciones accidentales masivas a cromo. En vigilancia de rutina, su inespecificidad limita utilidad. Mejor aplicación: evaluación post-incidente (derrame, falla de controles) midiendo NGAL a las 4-8 horas post-exposición. Valores >200 ng/mL requieren monitoreo estrecho y evaluación de función renal subsecuente.

Tabla 3. Resumen sobre los biomarcadores de daño renal

Biomarcador	Valor Normal	Valor de Alerta	Valor de Acción	Criterio
KIM-1 urinaria	<0.5 ng/mL	1.0-2.5 ng/mL	>2.5 ng/mL	Daño tubular temprano
NAG urinaria	<5.0 U/g Cr	5.0-10.0 U/g Cr	>10.0 U/g Cr	Lesión tubular proximal
β2-Microglobulina	<200 μg/g Cr	200-500 μg/g Cr	>500 μg/g Cr	Disfunción tubular
RBP urinaria	<0.5 mg/g Cr	0.5-1.5 mg/g Cr	>1.5 mg/g Cr	Daño tubular proximal
α1-Microglobulina	<12 mg/g Cr	12-20 mg/g Cr	>20 mg/g Cr	Disfunción tubulointersticial
Albuminuria (ACR)	<30 mg/g Cr	30-300 mg/g Cr	>300 mg/g Cr	Daño glomerular
Creatinina sérica	0.7-1.3 mg/dL	1.3-1.8 mg/dL	>1.8 mg/dL	Función renal disminuida
TFGe (CKD-EPI)	>90 mL/min/1.73m ²	60-89 mL/min/1.73m ²	<60 mL/min/1.73m ²	Insuficiencia renal

Nota. Datos tomados de múltiples artículos de biomarcadores de daño renal.

Conclusiones

Esta revisión sistemática de 65 estudios (2016-2025) proporciona evidencia sólida sobre la utilidad de biomarcadores renales para monitoreo del daño nefrotóxico por exposición ocupacional a cromo en trabajadores de curtiembres. KIM-1 y NAG emergieron como los biomarcadores más sensibles, detectando nefrotoxicidad semanas a meses antes de alteraciones en creatinina sérica, con áreas ROC de 0.85-0.93.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Aunque biomarcadores como β 2-microglobulina, RBP y cistatina C presentan utilidad complementaria, tienen limitaciones técnicas o disponibilidad limitada.

En curtiembres de Asia y África, se documentó daño renal subclínico en 35-52% de trabajadores expuestos, con cromo urinario 24-30 veces superior a controles y progresión a proteinuria clínica en 12-18% durante seguimiento de 2-3 años. Estudios recientes identifican efectos renales significativos a niveles de exposición (2.74-3.95 μ g/L) muy inferiores a los BEI de ACGIH actuales (9.9-24.9 μ g/L), cuestionando la adecuación de la normativa vigente.

La vigilancia médica efectiva requiere monitoreo integrado: biomarcadores de exposición (cromo urinario), de efecto temprano (KIM-1, NAG) y de daño establecido (albuminuria, TFG_e), complementados con evaluación de exposición atmosférica y controles de ingeniería. Las limitaciones persisten: falta de estandarización de kits comerciales, costo-efectividad limitada en países en desarrollo (donde ocurre >80% de la exposición), escasez de estudios longitudinales y factores de confusión.

Esta revisión confirma que la exposición ocupacional a cromo constituye un riesgo real y significativo de nefrotoxicidad prevenible mediante vigilancia basada en biomarcadores sensibles y control efectivo de exposición. Se recomienda urgentemente: actualizar normativas de exposición permisible, implementar programas de vigilancia médica en industrias de riesgo, capacitar personal de salud ocupacional, investigar tecnologías alternativas al cromo, y fortalecer vigilancia epidemiológica en países en desarrollo. Las prioridades de investigación incluyen estudios de cohorte >10 años, validación de puntos de corte específicos para cromo, biomarcadores metabolómicos/genómicos, y evaluación de intervenciones terapéuticas. La implementación de programas integrales de salud ocupacional renal constituye una prioridad de salud pública, especialmente en regiones de alta endemicidad de industrias de curtido.

Referencias

1. Tsuchiyama T, Levy S, Nakamura K, et al. Increased levels of renal damage biomarkers caused by excess exposure to trivalent chromium in workers in tanneries. *Environ Res.* 2020;188:109770.
2. Zhou R, Zhang Q, Xu Q, et al. Urinary KIM-1: a novel biomarker for evaluation of occupational exposure to lead. *Sci Rep.* 2016;6:38930.
3. Hessel PA, Equivalent VB, Ventura C, et al. HBM4EU chromates study - Overall results and recommendations for the biomonitoring of occupational exposure to hexavalent chromium. *Environ Int.* 2021;157:106809.
4. Wu J, Zhang Y, Liu D, et al. Threshold effect of urinary chromium on kidney function biomarkers among Chinese adults. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;249:114384.
5. Casasnovas JA, Domingo-Relloso A, García-Barrera T, et al. Association of single and joint metals with albuminuria and estimated glomerular filtration rate longitudinal change in middle-aged adults from Spain: The Aragon Workers Health Study. *Environ Int.* 2023;173:107838.
6. Kozłowska L, Woźniak B, Joško-Ochojska J, et al. HBM4EU Chromates Study: Urinary metabolomics study of workers exposed to hexavalent chromium. *Toxicol Lett.* 2022;359:93-103.
7. Ruangyuttikarn W, Panyamoon A, Nambunmee K, et al. Use of the kidney injury molecule-1 as a biomarker for early detection of renal tubular dysfunction in a population chronically exposed to cadmium in the environment. *SpringerPlus.* 2013;2:533.





8. Amatruda JG, Avila-Palencia I, Metzger J, et al. Urine alpha-1-microglobulin levels and acute kidney injury, chronic kidney disease, cardiovascular events and mortality after cardiac surgery. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):131.
9. Saber AT, Lamson J, Jacobsen NR, et al. The SAM-Krom biomonitoring study shows occupational exposure to hexavalent chromium and increased genotoxicity in Denmark. *Mutagenesis*. 2025;40(1):12-23.
10. Verdonck J, Gerofke A, Yusa V, et al. Systematic review of biomonitoring data on occupational exposure to hexavalent chromium. *Ann Work Expo Health*. 2021;65(9):983-1004.
11. Jagannati M, Kabi S, Kumar R, et al. Occupation-related chromium toxicity: a rare cause of renal failure and rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(5):1026-1029.
12. Pócsi I, Dockrell ME, Price RG. Nephrotoxic biomarkers with specific indications for metallic pollutants: Implications for environmental health. *Biomarkers*. 2022;27(1):17-36.
13. Grau-Perez M, Navas-Acien A, Galan-Chilet I, et al. Association of single and joint metals with albuminuria and eGFR change: The Aragon Workers Health Study. *Environ Res*. 2023;216(Pt 3):114632.
14. van Meer L, Moerland M, van Dongen M, et al. Urinary kidney biomarkers for early detection of nephrotoxicity in clinical drug development. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(6):947-957.
15. He Y, Huang C, Sun S, et al. Predictive value of cystatin C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for contrast-induced nephropathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231174.
16. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol*. 2015;4(1):57-73.
17. Adverse Human Health Effects of Chromium by Exposure Route: A Comprehensive Review Based on Toxicogenomic Approach. *Toxics*. 2023;11(2):89.
18. Lindberg E, Vesterberg O. Monitoring exposure to chromic acid in chromeplating by measuring chromium in urine. *Scand J Work Environ Health*. 1983;9(4):333-340.
19. ACGIH. 2024 TLVs and BEIs: Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists; 2024.
20. Noncarcinogenic Effects of Chromium: Update to Health Assessment Document. EPA. 2024.
21. Chromium Toxicity - StatPearls - NCBI Bookshelf. Updated 2024.
22. ACGIH. Chromium and inorganic compounds. Documentation of BEIs. 2022.
23. OSHA. Occupational Exposure to Hexavalent Chromium. Final Rule. Federal Register. 2006;71(39):10099-10385.
24. NIOSH. NIOSH Criteria for a Recommended Standard: Occupational Exposure to Hexavalent Chromium. DHHS (NIOSH) Publication No. 2013-128; 2013.
25. ACGIH. Biological Exposure Indices (BEI) Introduction. 2024.
26. Occupational Exposure Assessment of Chromium (VI). *Iran J Occup Health*. 2017;14(4):11-24.
27. European Union. Directive (EU) 2017/2398 of the European Parliament and of the Council amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. *Off J Eur Union*. 2017;L345:87-95.
28. Zamora FJV, Pérez SCM, Carrera BEL, González XNV. La Enfermedad de Chagas, un Problema de Salud: Situación en Ecuador. *Revista Multidisciplinar de Estudios Generales*. 2025;4(3):150-62.





29. HBM4EU Chromates Study: Determinants of Exposure to Hexavalent Chromium in Plating, Welding and Other Occupational Settings. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(5):2975.
30. A Comprehensive Guide to Hexavalent Chromium. *Workplace Hygiene*. 2023.
31. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
32. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385(19):1737-1749.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024;105(4S):S117-S314.
34. Exploring Renal Function Assessment: Creatinine, Cystatin C, and Estimated Glomerular Filtration Rate Focused on the European Kidney Function Consortium Equation. *Diagnostics*. 2023;13(21):3328.
35. Markers of renal function tests. *J Nephropharmacol*. 2010;3(2):57-61.
36. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chim Acta*. 2012;413(17-18):1562-1568.
37. Validation of eGFR for Detecting Associations Between Serum Protein Biomarkers and Subsequent GFR Decline. *Kidney Int Rep*. 2023;8(4):814-824.
38. Metabolomic profiling to improve glomerular filtration rate estimation: a proof-of-concept study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(8):1306-1314.
39. Panel estimated Glomerular Filtration Rate (GFR): Statistical considerations for maximizing accuracy in diverse clinical populations. *PLoS One*. 2024;19(12):e0313862.
40. Consistency of metabolite associations with measured glomerular filtration rate in children and adults. *Kidney Int*. 2024;105(4):871-883.
41. Longitudinal NGAL and cystatin C plasma profiles present complementary information in cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Sci Rep*. 2024;14(1):2321.
42. Novel Biomarkers of Kidney Function: Introduction and Overview. *Medscape*. 2023.
43. Value of Serum NGAL Combined with Serum Cystatin C for Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy. *Egypt J Hosp Med*. 2022;89(1):4663-4669.
44. A Comprehensive Review of Advanced Biomarkers for Early Detection and Management of Chronic Kidney Disease in Older Adults. *Cureus*. 2024;16(5):e60012.
45. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int*. 2002;62(1):237-244.
46. Bonventre JV, Vaidya VS, Schmodder R, Feig P, Dieterle F. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat Biotechnol*. 2010;28(5):436-440.
47. Ferguson MA, Vaidya VS, Bonventre JV. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicology*. 2008;245(3):182-193.
48. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ. Clearance and beyond: the complementary roles of GFR measurement and injury biomarkers in acute kidney injury (AKI). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011;301(4):F697-F707.
49. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, Parikh CR. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int*. 2008;73(9):1008-1016.
50. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark Med*. 2010;4(2):265-280.





51. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* 2015;4(1):57-73.
52. Early-effect biomarkers and hazard index approaches to chromium exposure assessment. *ScienceDirect.* 2018.
53. Biomarkers of effect as determined in human biomonitoring studies on hexavalent chromium and cadmium in the period 2008-2020. *Environ Res.* 2021;204:112279.
54. Threshold effect of urinary chromium on kidney function in a general population. *ScienceDirect.* 2023.
55. Lipid peroxidation due to tri-valent chromium exposure among tannery workers. *Egypt J Occup Med.* 2007;31(2):239-254.
56. Alpha 1-microglobulin: clinical laboratory aspects and applications. *Clin Chim Acta.* 2004;346(2):107-118.
57. Urine Alpha-1-Microglobulin Levels and Acute Kidney Injury, Chronic Kidney Disease, Cardiovascular Events and Mortality After Cardiac Surgery. *Ann Intensive Care.* 2021;11(1):131.
58. Urine alpha1-microglobulin is a better marker for early tubular damage in critically ill children. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(3):256-261.
59. Chromium Status of Tannery Workers in Relation to Metabolic Disorders. *J Appl Toxicol.* 1999;19(6):437-446.
60. Alpha-1-microglobulin profile in patients on maintenance hemodialysis. *Sci Rep.* 2025;15(1):10943.
61. Efficacy and safety of therapeutic alpha-1-microglobulin RMC-035 in reducing kidney injury after cardiac surgery. *Lancet.* 2024;403(10430):939-949.
62. Recombinant alpha-1 microglobulin to improve outcomes in kidney transplantation and critically ill patients. *Clin Kidney J.* 2025;18(9):sfae261.
63. Saner G, et al. Retinol-binding protein in workers exposed to chromium compounds. *Toxicol Lett.* 1984;21(2):165-168.
64. Chromium Contamination in Tannery Effluent. *PHAROS.* 2023.
65. Impacts of Chromium from Tannery Effluent and Evaluation of Alternative Treatment Options. *J Environ Prot.* 2010;1(1):53-58.
66. Association of Single and Joint Metals with Albuminuria and eGFR Change. *CDC NIOSH.* 2023.
67. Chromium removal potential from tannery process by native microorganisms: A review. *Heliyon.* 2024;10(3):e25285.
68. Recovery of Total Chromium from Tannery Wastewater by Chemical Precipitation. *Case Stud Chem Environ Eng.* 2023;7:100310.

