

Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET)
Programa Salud, Trabajo y Ambiente en Centroamérica (SALTRA)



Serie
SALUD,
TRABAJO Y
AMBIENTE

35

MENefropatía MESOAMERICANA

Informe del **Segundo** Taller Internacional de Investigación sobre
Nefropatía Mesoamericana



M **N**efropatía
E S O A M E R I C A N A

Informe del **Segundo** Taller Internacional de Investigación sobre
Nefropatía Mesoamericana

616.61

T14n Taller Internacional sobre Nefropatía Mesoamericana (2º: 2015 nov. 18-20 :
San José, Costa Rica)

Nefropatía Mesoamericana: informe del segundo taller internacional de
investigación sobre men = Mesoamerican nephropathy: report from the second
international research workshop on men / David Wegman ...[et. al.]. --
1 ed. - Heredia, C.R.: SALTRA / IRET- UNA, 2017.

207 p.: il.; 21.5 x 25.5 cm. -- (Serie Salud; Trabajo y Ambiente; n° 34).

Publicado también con la serie: Informe técnicos IRET, n° 36
ISBN 978-9968-924-35-1

1. RIÑONES. 2. ENFERMEDADES 3. NEFROLOGIA. 4. EPIDEMIOLOGIA
5. ENFERMEDADES OCUPACIONALES 6. ENFERMEDADES DEL APARATO
URINARIO 7. ESTRÉS 8. HOMBRES 9. AGRICULTURA 10. MESOAMÉRICA
I. Wegman, David... [et. al.]. II. Título. III. SALTRA. IV. IRET- UNA.

Programa Salud, Trabajo y Ambiente en Centroamérica (SALTRA)
(+)506-2263-6375
www.saltra.una.ac.cr

Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET)
(+)506-2277-3584
www.una.ac.cr/iret

EDITORES:

David Wegman
Jennifer Crowe
Christer Hogstedt
Kristina Jakobsson
Catharina Wesseling

© **SALTRA**

SALTRA y los editores de este informe lo invitan a reproducir o utilizar su contenido para divulgar información sobre la investigación, la atención de la salud, la prevención y los esfuerzos políticos para disminuir los efectos de la Enfermedad Renal Crónica de origen desconocido. Su uso no tiene costo y no necesita autorización. No obstante, amablemente le solicitamos citar tanto el informe como los autores individuales de cualquier parte que se utilice.

CORRESPONDENCIA:

Jennifer Crowe
IRET-SALTRA-UNA
Correo electrónico: jennifer.crowe@una.cr
(+) 506-2277-3584

Esta publicación ha sido creada con el apoyo de la Unión Europea. Su contenido es de exclusiva responsabilidad del programa SALTRA y en ningún caso refleja la opinión de la Unión Europea.

En colaboración con el programa de publicaciones e impresiones de la Universidad Nacional de Costa Rica.

NEFROPATÍA MESOAMERICANA

Informe del *Segundo* Taller Internacional de Investigación sobre MeN



Reuniendo el conocimiento, las preguntas de investigación y las iniciativas relacionadas con la Enfermedad Renal Crónica de origen desconocido en Mesoamérica

18-20 DE NOVIEMBRE DE 2015 - HOTEL AUROLA HOLIDAY INN, SAN JOSÉ, COSTA RICA

Organizado por el Programa Salud, Trabajo y Ambiente en Centroamericano (SALTRA), Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), y Universidad Nacional (UNA), Costa Rica.

Serie técnica SALTRA

Programa Salud, Trabajo y Medio Ambiente en Centroamérica (SALTRA)
(+506) 2263-6375/www.salta.una.ac.cr

Editores:

David Wegman
Jennifer Crowe
Christer Hogstedt
Kristina Jakobsson
Catharina Wesseling

MENSAJE PRINCIPAL

Existe un consenso científico general, basado en múltiples estudios, realizados por diferentes grupos de investigación en varios países, acerca de que la Nefropatía Mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés) tiene un componente predominantemente ocupacional. Existe creciente evidencia sobre el papel causal que tienen el trabajo extenuante, el calor y la falta de hidratación como factores de riesgo para la MeN, y se han realizado avances para explicar las vías fisiopatológicas generadas por el estrés térmico, que causan la enfermedad renal crónica. Se justifica la realización de estudios de intervención para reducir el estrés por calor y deshidratación en los trabajadores de alto riesgo.

También es muy posible que co-existan otros factores que juegan un papel en la enfermedad, quizás en combinación con el estrés por calor y la deshidratación. Es necesario evaluar con mayor precisión la exposición a agroquímicos específicos u otras toxinas todavía desconocidas, como posibles factores de riesgo relacionados con el inicio o la evolución de la enfermedad. También es necesario esclarecer el posible papel etiológico de agentes infecciosos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la susceptibilidad genética, las interacciones entre los genes y el medio ambiente y los determinantes sociales, como factores que contribuyen a la aparición y la evolución de la enfermedad.

Es necesario analizar los ejes conductores sociales y económicos de la enfermedad, incluidos las condiciones de trabajo, el desempleo, el empleo precario y en general la pobreza tanto en estudios del lugar de trabajo como de la comunidad.

Es también necesario estandarizar los estudios de investigación epidemiológica y clínica, (incluyendo simples estudios de prevalencia), que permitan realizar comparaciones válidas entre países y regiones. Este es un paso importante para determinar si la epidemia de enfermedad renal crónica de origen desconocido (ERCu) en Centroamérica, que hemos llamado MeN, es fisiopatológicamente similar a las que ocurren en otras partes del mundo. Se necesitan enfoques regionales coordinados para estudiar la prevalencia y la etiología, y evaluar las intervenciones necesarias para descubrir las causas de esta enfermedad y buscar soluciones viables a los desafíos que presenta.



Statement of the CENCAM Board and the Scientific Committee of the 2nd International Workshop on Mesoamerican Nephropathy regarding currently known facts about the epidemic

The 2nd International Workshop on the Epidemic of Mesoamerican Nephropathy (MeN) was held in San José, Costa Rica, November 18-20, 2015, three years after the first workshop. A total of 75 experts from 18 countries discussed the evidence regarding possible causes of MeN, pathophysiologic pathways, and similarities and differences with other epidemics of chronic kidney disease unrelated to traditional CKD causes of diabetes and hypertension (CKDu) in Sri Lanka and other parts of the world. The discussion also addressed methods to assess different aspects of the epidemic, ranging from etiologic questions to interventions aimed at prevention. A comprehensive technical report is in preparation, but an interim statement of some key conclusions about MeN is justified considering the urgency of taking action to address this fatal disease.

There was a consensus that MeN has predominantly an occupational component. This conclusion is based on multiple studies with various designs by different research groups in several countries. There is growing evidence for a causal role of strenuous work, heat and insufficient rehydration as risk factors in MeN, and progress has been made towards clarify-

Declaración de la Junta del CENCAM y el Comité Científico del 2do Taller Internacional sobre Nefropatía Mesoamericana referente a los hechos actualmente conocidos sobre la epidemia

El 2do Taller Internacional sobre la Epidemia de Nefropatía Mesoamericana (MeN, por su nombre en inglés) fue celebrado en San José, Costa Rica, del 18 al 20 de noviembre del 2015, tres años después de realizar el primer taller. Un total de 75 expertos de 18 países discutieron la evidencia sobre las posibles causas de la MeN, sus secuencias fisiopatológicas, y las similitudes y diferencias con otras epidemias de enfermedad renal crónica no relacionada con las causas de tradicionales de diabetes e hipertensión (ERCu) en Sri Lanka y otras partes del mundo. La discusión también incluyó los métodos para evaluar diferentes aspectos de la epidemia, que abarcaron desde preguntas sobre su etiología hasta las intervenciones dirigidas a su prevención. Actualmente estamos preparando un informe técnico completo, pero considerando la urgencia de tomar medidas para hacer frente a esta enfermedad mortal, se justifica divulgar esta declaración inicial con algunas de las conclusiones claves sobre la MeN.

Hubo consenso en que la Nefropatía Mesoamericana tiene un componente predominantemente ocupacional. Dicha conclusión se basa en los múltiples estudios con variedad de diseños realizados por múltiples grupos de investigación y en diferentes países. Hay evidencia creciente sobre el papel causal del trabajo extenuante, el calor y la rehidratación insuficiente como factores de riesgo en la MeN; y se ha progresado en la clarificación de las vías fisiopatológicas del estrés por calor que conduce a la enfermedad renal crónica. Por ende, se justifica realizar estudios de intervención para reducir el estrés por calor y la deshidratación en trabajadores de alto riesgo y, de hecho, ya se inició un importante es-

ing pathophysiological pathways for heat stress leading to chronic kidney disease. Intervention studies to reduce heat stress and dehydration in high risk workers are warranted, and one major study has been initiated. However, it is quite possible that other factors also play a role, perhaps in combination with heat stress and dehydration. Exposures to specific agrochemicals or other yet-unknown toxins need further evaluation as possible risk factors related to disease initiation or progression. Based on studies conducted to date, no evidence exists for exposure to heavy metals or alcohol as sole or important risk factors for MeN. The roles of infectious agents, NSAIDs, genetic susceptibility, gene-environment interactions and social determinants as contributors to disease onset and progression also need to be clarified.

Social and economic drivers of the disease, including working conditions, unemployment and precarious employment, and poverty in general need to be analyzed both in community and workplace studies. The need for alternative, improved work environments, particularly concerning heat conditions and agrochemical exposures, was underlined as was the need for improved healthcare for the victims of the epidemic.

Coordinated regional approaches to study prevalence, etiology, and to evaluate interventions were given high priority. Emphasis was also given to a global focus on CKDu, for understanding of the similarities and differences of CKDu epidemics in different geographic areas. In particular, there is a need for standardized studies (including simple prevalence studies) to enable valid comparisons between countries and regions. This is an important step in ascertaining whether the epidemic of CKDu in Central America that we have called MeN is pathophysiologically similar to what is occurring in other parts of the world. In turn, a better understanding of the extent to which CKDu is occurring in multiple locations would provide important information regarding the likely causes of this fatal disease.

tudio al respecto. Sin embargo, se considera que hay otros factores que también pueden jugar un papel importante, posiblemente en combinación con el estrés por calor y la deshidratación. La exposición a algunos agroquímicos específicos o a otros agentes tóxicos aún desconocidos requieren ser evaluados como posibles factores de riesgo relacionados con el origen o la evolución de la enfermedad. Con base en los estudios realizados a la fecha, no existe evidencia sobre la exposición a metales pesados o alcohol como factor único o como factores de riesgo importantes para la MeN. Además, se debe clarificar el papel de los agentes infecciosos, los anti-inflamatorios no esteroideos AINEs, la susceptibilidad genética, las interacciones genético-ambientales y los determinantes sociales, como factores contribuyentes para la aparición y la evolución de la enfermedad.

Se deben analizar los factores sociales y económicos que promueven la enfermedad, incluyendo las condiciones de trabajo, el desempleo, el empleo precario y la pobreza en general, a través de estudios tanto comunitarios como en lugares de trabajo. Se destacó la necesidad de proveer entornos de trabajo alternativos y mejorados, particularmente en ambientes con condiciones de altas temperaturas y exposición a agroquímicos, así como como la necesidad para mejorar la atención de la salud de las víctimas de la epidemia.

Se dio alta prioridad a los enfoques regionales coordinados para estudiar la prevalencia y la etiología, y para evaluar las intervenciones. También se dio un gran énfasis al enfoque global de la ERCu, para entender las similitudes y diferencias de la epidemia de ERCu en diferentes áreas geográficas. En particular, es necesario realizar estudios estandarizados (incluyendo estudios sencillos de prevalencia) que permitan hacer comparaciones válidas entre países y regiones. Este es un paso muy importante para determinar si la epidemia de ERCu en Centroamérica que hemos llamado MeN, es similar a las que están ocurriendo en otras partes del mundo. A su vez, el tener un mejor entendimiento sobre el grado en que la ERCu está ocurriendo en múltiples localizaciones, podría proporcionar información importante relacionada con las causas probables de esta enfermedad mortal.



Dr. Norman Solórzano Alfaro, Vice-Rector de Docencia en representación del Sr. Rector el Señor Rector de la Universidad Nacional Dr. Alberto Salom Echeverría.
 Dra. Catharina Wesseling, Presidenta del CENCAM.
 Máster Pelayo Castro Zuzuarregui, embajador para Centroamérica de la Unión Europea.
 Dr. Mario Cruz, en representación de la Dra. Lilian Renau de la Organización Panamericana de la Salud.
 Dra. Aurora Aragón, en representación de la Máster Marianela Rojas Garbanzo, Coordinadora Regional de SALTRA.

PALABRAS DE APERTURA

Palabras del excelentísimo Pelayo Castro Zuzuarregui
Embajador, jefe de delegación de la Unión Europea para Costa Rica.

Dra. Aurora Aragón Benavidez, Representación Coordinadora Regional SALTRA
 Dra. Catharina Wesseling, Presidenta Consorcio para la epidemia de la Nefropatía en México y Centro América (CENCAM)
 Dra. Lilliam Renau-Vernon, Representante OPS en Costa Rica
 Dr. Norman Solórzano Alfaro, Representación Rectoría Universidad Nacional

Les agradezco que me permitan acompañarles en la apertura de un taller como éste en el que participan 79 investigadores de 18 países. Ustedes son los verdaderos y únicos protagonistas.

Hay quienes sostienen que el trabajo de un embajador o un diplomático es ser capaz de

hablar de casi todo sin saber de casi nada. Yo prefiero saltarme el protocolo pues en mi caso y en esta ocasión particular sería muy osado por mi parte, sin duda improcedente, intentar decir algo inteligente en materia de nefropatías o nefrología. Les provocaría una piedra en el riñón. Así es que les ahorraré ese atrevimiento y me limitaré a explicarles por qué yo, por qué la Unión Europea, está hoy aquí.

Lo haré compartiendo 3 mensajes muy sencillos.

El primer mensaje es COOPERACION

La bandera de la UE está hoy aquí porque existe una enfermedad renal crónica de etiología que ustedes están tratando de determinar y que está devastando vidas de trabajadores y sus familias en múltiples rincones de Centroamérica. Ésta es una enfermedad silenciosa que satura los sistemas de salud y provoca muertes prematuras, tragedias personales, pero también una tragedia social. Esa enfermedad necesita ayuda. Esa enfermedad necesita cooperación internacional. Les necesita a ustedes. Por eso la UE está hoy aquí.

La UE ayuda a través de SALTRA en esta y en otras actividades de otros componentes del programa. En el año 2011 la UE se unió a SALTRA (en su Fase II) apoyando con €1.161.886 la “Acción para la incorporación de los principios de desarrollo sostenible en la gestión de salud ambiental y laboral desde las universidades centroamericanas”, de la mano de la Universidad Nacional de Costa Rica, lo que le ha permitido a SALTRA compartir experiencias y trasladar sus logros de salud ocupacional de la Fase I al área de salud ambiental.

Se trata, y quiero subrayarlo, de cooperación regional. Y para nosotros tiene un valor añadido fundamental. Creemos en ella. Es nuestra seña de identidad. La UE tiene un Acuerdo de Asociación con América Central – el único entre 2 regiones de esta naturaleza en el mundo – y ha reforzado su cooperación regional con Centroamérica. Nuestra política de apoyo a la región sigue siendo un compromiso a largo plazo ya que la UE quiere seguir siendo un socio de referencia en la región Centroamericana: unos 120 millones de euros están ya previstos para la cooperación regional durante el periodo 2014-2020.

El segundo mensaje es un mensaje social. La salud ocupacional y ambiental es uno de los focos fundamentales del desarrollo sostenible. Y es también una seña de identidad europea. Por eso esta la UE hoy aquí. Yo todavía lo llamo modelo social europeo, porque creo en él. Porque creo que Europa debe seguir siendo sinónimo de liderazgo en educación y sanidad, en políticas sociales, asistencia sanitaria universal, investigación científica y cooperación internacional. La OIT considera que cada año 2.3 millones de personas mueren por accidentes o enfermedades relacionadas con el trabajo. Aparte de las consecuencias dramáticas para sus familias, en términos económicos, significa cada año una pérdida del 4% de crecimiento del PIB mundial. Por eso esté la UE hoy aquí.

Si lo resumimos de manera muy resumida, los contribuyentes europeos están financiando esta actividad para vencer a una enfermedad lejana y generar salud y esperanza al otro lado del océano. Y lo están haciendo con un método muy comunitario y muy europeo: trabajar conjuntamente, aprendiendo de los demás, compar-

tiendo experiencias, apoyándonos en la ciencia, uniendo a investigadores de 19 países por encima de fronteras.

El tercer mensaje tiene que ver con el riñón. No soy un experto como ustedes. Por eso me disculparán que diga que he leído que los riñones limpian el cuerpo de residuos, y que metafóricamente, algunos creen que limpian el cuerpo de toxinas e ideas negativas. Al riñón se le asocia con la purificación pero también con la concentración de emociones de estrés, miedo, ansiedad, incertidumbre, terror, etc. Llevando la metáfora un poco más lejos, y por deformación profesional, podríamos decir que el riñón del mundo está enfermo. Sufre una nefropatía muy grave. Me perdonarán que tenga muy presente los atentados de París, que se han clavado en el corazón de la familia europea. Pero no sólo los de París. Los atentados de Beirut, de Túnez, del Sinaí, Nigeria, Ankara y tantos otros rincones del planeta. Fueron ataques contra la humanidad. Contra todos nosotros.

El riñón del mundo está enfermo. Pero el taller que hoy se inaugura, ver a tantas nacionalidades juntas, saltando fronteras, cooperando para enfrentarse a una enfermedad es un pequeño acto de esperanza. El riñón del mundo se puede curar. Va a ser difícil. Y para lograrlo hace falta una Europa unida y mucha cooperación internacional. No es solamente una cuestión de diplomáticos, ni mucho menos. Es una cuestión que nos interpela a todos, todos los días. También hoy aquí.

Ustedes están hoy aquí para colaborar, para aportar y trabajar duro, para dejarse los riñones y cambiar la vida de los miles de personas afectadas en este momento por la epidemia de la nefropatía renal crónica, para descubrir su causa. Para generar esperanza, para evitar en definitiva que las víctimas de esta grave enfermedad sigan creciendo en Centroamérica, Asia y posiblemente otras partes del mundo.

Para finalizar, quisiera desearles los mejores éxitos durante el desarrollo de este evento.

MENSAJE DE BIENVENIDA

Palabras de Aurora Aragón en representación de la Máster Marianela Rojas Garbanzo Directora del Programa Salud, Trabajo y Ambiente, Costa Rica

Excelentísimo señor Pelayo Castro Zuzuarregui, embajador para Centroamérica de la UE

Dra. Catharina Wesseling, presidente de CENCAM y fundadora del programa SALTRA

Dr. Mario Cruz, en representación de la Dra. Lilian Renau de la Organización Panamiercana de Salud

Dr. Norman Solórzano, representante de la Rectoría de la UNA (vice-rector de Docencia)

En nombre de Marianela Rojas, directora del Programa Salud, Trabajo y Ambiente, coordinado desde el IRET de la Universidad Nacional, y de mis colegas coordinadores nacionales de SALTRA desde Guatemala hasta Panamá, les damos la más cordial bienvenida a Costa Rica y al II Taller Internacional de Investigación sobre la Nefropatía Mesoamericana.

De nuevo nos damos cita más de 75 profesionales y científicos de 15 países, comprometidos no solo con seguir esclareciendo el enigma de la Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida, o Nefropatía Mesoamericana como la hemos llamado, sino que también con la comunicación, la difusión y la incidencia.

Quisiera destacar la presencia del Dr. Christer Hogstedt y la Dra. Catharina Wesseling, cofundadores del Programa SALTRA, quienes han trabajado incansablemente en la región centroamericana para atender este asunto de importancia regional.

El Programa SALTRA, para quienes no lo conocen, es un programa que fue creado hace más de 12 años para avanzar en el desarrollo de la salud de los trabajadores centroamericanos, desde las universidades nacionales de los países centroamericanos. Hoy en día el programa, gracias al trabajo de los colaboradores y el apoyo decidido de sus fundadores y contrapartes estratégicas, ha logrado enraizarse en cada uno de los países y contribuir con investigación, diferentes mode-

los de educación, herramientas para el registro y la vigilancia de la salud ocupacional y, sobre todo, en la promoción de redes y alianzas con diferentes actores en los países centroamericanos. Es precisamente debido a la misión de SALTRA que desde el 2003, bajo la dirección de la Dra. Catharina Wesseling, colocó en su agenda de trabajo acciones para la investigación de la enfermedad renal, dando lugar al primer encuentro Centroamericano con nefrólogos y epidemiólogos, que por referencia habían escrito o tenían alguna experiencia que contar en torno a la enfermedad. De ahí surgieron dos investigaciones hermanas en Nicaragua y El Salvador, y en 2009 un segundo encuentro con nuevos actores en coordinación, esa vez, con el representante de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, Dr. Ricardo Correa-Rotter, hasta dar lugar al primer taller de CENCAM.

Hoy, estamos aquí la mayoría de las personas que estuvimos en el taller anterior, con nuestros aliados y colaboradores como la OPS, que declaró a esta epidemia como un problema de salud pública y, también hay gente nueva que se ha ido sumando a esta iniciativa con ideas, investigaciones y acciones.

Como lo veremos durante el taller, a pesar que hemos avanzado sustancialmente en la investigación de esta enfermedad, las causas y mecanismos, que hacen que ésta progrese tan rápidamente, siguen siendo desconocidos y seguramente reafirmaremos la necesidad de desarrollar acciones que permitan reducir las consecuencias trágicas de la enfermedad.

SALTRA, como programa académico, tiene el compromiso de continuar atendiendo este problema y apoyar a los gobiernos para buscar soluciones y la definición de políticas en salud, sociales y económicas. Sin embargo, ante la complejidad de este enigma, siguen siendo absolutamente necesarias las alianzas internacionales de los científicos y expertos y de nuevos actores de distintas disciplinas de otras partes del mundo.

Exactamente tres años después del primer taller MeN, SALTRA continúa apoyando, ahora junto a CENCAM, la convocatoria de socios y aliados para continuar evaluando el problema y buscar la dirección hacia dónde enfocar nue-

vos esfuerzos para llegar a soluciones eficaces. Los que estamos aquí sabemos que esta enfermedad no espera nuestros resultados y que sigue afectando a muchos trabajadores, quienes sin tratamiento, fallecen a edades tempranas; y que la atención de la salud sigue desbordando la capacidad de los sistemas de salud en varios países de la región. La misión de SALTRA también es mantener el apoyo, a través de sus representantes en los países para que se sigan investigando los problemas sociales y proponer soluciones.

Finalmente, quisiera enfatizar el objetivo del taller. Estamos hoy aquí con el propósito de colaborar para lograr una diferencia para las miles de personas afectadas en este momento por la epidemia de enfermedad renal crónica de causa desconocida, para todas aquellas personas que caerán víctimas de esta grave enfermedad en el futuro y, también pensando en los miles de trabajadores ya fallecidos en Centroamérica, y posiblemente otras partes del mundo. Tenemos una oportunidad única de revisar, reflexionar y planificar como grupo, de integrar eficiencia y eficacia en los futuros planes de investigación y de acción.

Una vez más, en nombre de mis colegas de SALTRA, y particularmente de Marianela Rojas, les agradecemos su presencia y les decimos que confiamos que juntos aprovecharemos esta oportunidad con madurez y sabiduría.

Gracias por venir y estar aquí durante estos tres días. Que sean todos muy bienvenidos.

TABLA DE CONTENIDOS

Prólogo	15
Avances en los conocimientos sobre la ERCnt	
· ¿Qué ha ocurrido desde el Primer Taller de Nefropatía Mesoamericana?	20
<i>Catharina Wesseling, Jennifer Crowe, Christer Hogstedt, Kristina Jakobsson, Rebekah Lucas, David H. Wegman</i>	
· ¿En qué países y ocupaciones se ha informado una cantidad excesiva de casos de ERCnt y cómo se ha estudiado en los lugares donde no hay informes?	25
<i>Kristina Jakobsson</i>	
· ¿En qué países y ocupaciones se ha informado una cantidad excesiva de casos de ERCnt y cómo se ha estudiado en los lugares donde no hay registros? América del Sur y Centroamérica	33
<i>Agnes Soares da Silva, José Escamilla, Lenildo Moura, Isaías Valente Prestes and Patricia Ruiz</i>	
· Epidemia de la Nefritis Intersticial Crónica en Comunidades Agrícolas en Comunidades Agrícolas en Sri Lanka (ERC en Sri Lanka)	41
<i>Channa Jayasumana</i>	
· Intervenciones, normas y la respuesta de los sistemas de salud en Centroamérica	48
<i>Julietta Rodriguez Guzman</i>	
Revisiones de pruebas de ERCnt en relación con las hipótesis	
· El estrés por calor y la deshidratación	63
<i>Daniel Brooks, Jennifer Crowe, Rebekah Lucas</i>	
· ¿La exposición a metales tóxicos tiene alguna relación con el desarrollo de nefropatía mesoamericana (MeN)?	70
<i>Carl-Gustaf Elinder</i>	
· La Enfermedad Renal Crónica de etiología indeterminada y la exposición a plaguicidas: actualización de datos recientes	77
<i>Mathieu Valcke, Carlos M Orantes Navarro, Marie-Eve Levasseur</i>	
· Mecanismos propuestos para la Enfermedad Renal Crónica de etiología incierta observada en Centroamérica (Nefropatía Mesoamericana)	87
<i>Richard J Johnson, Ramon García-Trabanino</i>	
Experiencias de estudios en curso	
· Programa de salud y eficiencia de los trabajadores: lecciones aprendidas de una intervención piloto en El Salvador	95
<i>Theo Bodin, Emmanuel Jarquin, Ilana Weiss, Ramón Garcia-Trabanino, David H. Wegman</i>	
· Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston: Estudios sobre los factores de riesgo ocupacionales y no ocupacionales para la Enfermedad Renal Crónica	100
<i>Michael D. McClean, Rebecca L. Laws, Juan José Amador, Damaris López-Pilarte, Madeleine K. Scammell, Oriana Ramírez-Rubio, David J. Friedman, James S. Kaufman, Daniel E. Weiner, Alejandro Riefkohl, Daniel R. Brooks</i>	
· Obtención de conocimientos sobre la evolución de la ERCnt a partir de estudios de seguimiento comunitarios	107
<i>Ben Caplin, Marvin Gonzalez-Quiroz, Neil Pearce</i>	
Cuadros clínicos y patología	
· ¿Qué se conoce acerca de la carga y las características clínicas de la Nefropatía Mesoamericana?	114
<i>Zulma Trujillo, Ricardo Correa-Rotter</i>	
· Patología y fisiología de la nefropatía mesoamericana y comparaciones con la ERC hipertensiva o diabética y con la ERC de causa desconocida fuera de Mesoamérica	126
<i>Annika Wernerson, Julia Wijkström</i>	
· Observaciones en el contexto de la epidemia de MeN	133
Poblaciones con condiciones precarias: Impactos del contexto político y socioeconómico de la epidemia de MeN	
<i>Ilana Weiss, Jason Glaser</i>	

Grupos de trabajo**Próximos pasos para resolver las brechas de conocimiento**

· Exploración de biomarcadores en busca de pruebas tempranas de anormalidad de la función renal	138
· Análisis de la predisposición genética y epigenética	140
· Evaluación de factores de riesgo individuales	141
· Evaluación de exposición a plaguicidas y metales	144
· Evaluación de la exposición a la carga térmica ambiental/deshidratación y carga de trabajo	147
· Consideración sobre agentes infecciosos	157
· Entendiendo el mecanismo de la Nefropatía Mesoamericana – Teoría	158
· Desarrollo de los elementos centrales de un cuestionario básico	160
· Métodos de intervención	163
· Cómo entender los macrofactores	165
· Métodos de vigilancia de la MeN	170

Sinopsis de los afiches

175

· Enfermedad renal crónica en niños Guatemaltecos	175
· Enfoque integral de las enfermedades renales infantiles en Guatemala	176
· Aplicación de una metodología de investigación cualitativa para caracterizar a pacientes jóvenes con enfermedad renal crónica de causa desconocida en la Argentina. Descripción del proyecto	177
· Enfermedad renal terminal de etiología desconocida en una región de cultivo de caña de azúcar en Argentina	179
· Prevalencia de los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales de la enfermedad renal crónica en el Hospital Roosevelt de Guatemala	180
· Exposición a contaminantes nefrotóxicos en la comunidad de Las Brisas, El Salvador	182
· Tendencias meteorológicas en un ingenio azucarero del noroeste de Nicaragua, 1973-2013	183
· Incidencia, mortalidad y prevalencia de la enfermedad renal terminal en un foco de Nefropatía Mesoamericana en El Salvador: registro de 10 años sobre la comunidad	185
· Prevalencia nacional de pacientes con la enfermedad renal terminal, bajo terapia renal sustitutiva en El Salvador, año 2014	186
· La exposición al calor, la pérdida de volumen y la lesión renal aguda en trabajadores agrícolas de California	188
· Incidencia acumulada de la lesión renal aguda en los trabajadores agrícolas de California	189
· Los biomarcadores urinarios KIM-1 y NGAL para la predicción temprana de la nefritis intersticial crónica en las comunidades agrícolas de Sri Lanka	190
· Plantas de tratamiento de agua por ósmosis inversa: una solución exitosa a corto plazo para la CINAC en Sri Lanka	192
· Exposiciones a estrés por calor y su relación con la disfunción renal: Estudio exploratorio en una planta siderúrgica	194
· La exposición a plaguicidas y la enfermedad renal crónica	195

Agradecimientos

196

Objetivos del Taller

197

Programa del Taller

198

Lista de Participantes

207



PRÓLOGO

Este informe es el resultado del Segundo Taller Internacional de Nefropatía Mesoamericana (MeN 2015) que se llevó a cabo entre el 18 y el 20 de noviembre de 2015, como parte de una creciente iniciativa de colaboración entre investigadores y otros actores para coordinar esfuerzos con el fin de comprender y encontrar soluciones para la Enfermedad Renal Crónica de Etiología Desconocida (ERCd/ ERCu)¹ en Mesoamérica y otras partes del mundo.

Antecedentes

Los trabajadores y las comunidades de Mesoamérica conocen de la Nefropatía Mesoamericana desde hace más de 20 años y solo unos pocos investigadores tomaron con-

ciencia y se convencieron de la necesidad de investigar esta enfermedad antes del año 2000. En noviembre de 2005, al reconocer la necesidad de colaborar y tener una visión coordinada para la investigación, SALTRA² convocó un taller centroamericano en León, Nicaragua sobre la ERC (http://www.saltra.una.ac.cr/index.php?option=com_content&view=article&id=90&Itemid=260).

Durante los siguientes cinco años, investigadores de Centroamérica, Norteamérica y Suecia comenzaron a describir la ERC que estaba ocurriendo en la región, y a explorar las hipótesis de sus causas. En 2010, SALTRA, junto con la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), realizaron un segundo taller, esta vez con la intención de aumentar la colaboración en la región y acor-

1. Ver nota abajo sobre los nombres de la enfermedad

2. En 2005, SALTRA era el Programa sobre Trabajo y Salud de Fase I, una investigación universitaria de colaboración entre Centroamérica y Suecia y un programa de acción para mejorar la salud ocupacional en la región. Sida fundó la fase I y recibió el apoyo internacional y de los EE. UU.

tar la distancia entre las disciplinas involucradas: desde la salud ocupacional y la epidemiología, hasta la nefrología. Gracias a esta iniciativa se creó la RERCEM: Red para el Estudio de la Nefropatía Mesoamericana.

(http://www.saltra.una.ac.cr/index.php?option=com_content&view=article&id=90&Itemid=260).

Taller sobre la MeN 2012

La epidemia continuó avanzando, de la mano del sufrimiento de los pacientes y sus familiares, así como con la creciente incapacidad de los sistemas de atención de salud para responder de manera adecuada. Quedó claro que se necesitaba aumentar los fondos y la colaboración internacional para acelerar la investigación. A medida que los investigadores en otras partes del mundo comenzaron a reconocer el problema, algunos ofrecieron su colaboración. En 2012, SALTRA convocó un comité organizador internacional y fijó una fecha para el Primer Taller Internacional de Nefropatía Mesoamericana (MeN 2012). Durante tres días, en noviembre de 2012, un total de 51 investigadores de 15 países diferentes se propusieron responder las preguntas: “¿qué sabemos?”, “¿qué *necesitamos* saber?” y lograr consenso sobre 1) una agenda prioritaria de investigación, 2) formas de colaboración, mejorar la coherencia entre las iniciativas de investigación y hacer uso de los escasos recursos de manera más eficiente.

Para los 51 participantes del taller, éstos objetivos fueron considerados idealistas, especialmente teniendo en cuenta la tensión histórica y las diferencias del momento entre los grupos de investigación y otros actores de la región. Debe aclararse que los participantes del taller de 2012 conocían la tarea que estaban emprendiendo y admitían su importancia, tanto que cada participante pagó sus propios gastos para participar del taller.

Los participantes de MeN 2012 realizaron esta reunión en un contexto global en el cual se reconoció la *existencia* de la nefropatía mesoamericana³. Como tal, uno de los logros más importantes de MeN 2012 fue la firma de una declaración, cuyo texto decía que

“había suficiente prueba de la existencia de una Enfermedad Renal Crónica de origen desconocido (ERCd) que afecta a Mesoamérica...” (http://www.saltra.una.ac.cr/index.php?option=com_content&view=article&id=114)

La declaración continúa exponiendo que “la acción y la investigación interdisciplinarias globales y locales son esenciales para enfrentar este urgente y trágico problema de salud pública. Por tanto, ofrecemos nuestro apoyo a los gobiernos para asistirlos en el reconocimiento de esta enfermedad en Centroamérica, y para colaborar con los investigadores locales y los actores de varios sectores con el propósito de:

1. Abordar este problema juntando recursos y utilizando la evidencia científica existente.
2. Prevenir muertes prematuras en las poblaciones más afectadas, a través de la intervención, donde sea posible”.

Los participantes también decidieron conformar un consorcio de investigación, que se denominó CENCAM (Consortio sobre la Epidemia de Nefropatía en Centromérica y México), para facilitar la colaboración entre los investigadores que trabajan con la enfermedad.

MeN 2015

Este informe detalla el trabajo del CENCAM y los desarrollos científicos y políticos entre el primer y el segundo taller (ver: “¿*Qué ha sucedido desde el Primer Taller de Nefropatía Mesoamericana?*”). En síntesis, los contextos científicos y políticos cambiaron dramáticamente entre 2012 y 2015. Es difícil resaltar la importancia del progreso logrado durante estos tres años en las áreas científica y política. No obstante, la situación de los individuos afectados por la enfermedad y sus familias *no* ha cambiado de manera radical. Esta fue la realidad que guió a los participantes del taller de 2015 y que deberá guiar nuestros esfuerzos actuales.

Los participantes de MeN 2015 incluyeron 80 investigadores de 19 países y muchas especialidades diferentes. Sus nombres e instituciones se detallan al final de este informe.

3. Consulte la siguiente nota en relación con los nombres de la enfermedad.

Objetivos de MeN 2015

Los objetivos del taller fueron:

1. Actualizar el progreso en el entendimiento de la epidemia y las preguntas de investigación identificadas durante el Primer Taller Internacional.
2. Compartir los estudios en desarrollo en la región e identificar las brechas actuales de conocimiento.
3. Articular las hipótesis claves y la solidez de la evidencia existente con miras a enfocar las futuras investigaciones en las hipótesis más prometedoras.
4. Promover y constituir nuevas relaciones y colaboraciones entre investigadores y profesionales clínicos.
5. Identificar los datos y sus fuentes para informar al público, los clínicos, los socios comerciales de trabajo y los formuladores de políticas para que comprendan la base de la evidencia de las intervenciones y las soluciones para la prevención y tratamiento de la ERCnt.
6. Fortalecer la comunicación y las estructuras de apoyo para los investigadores de la región.
7. Publicar las memorias y los artículos revisados por expertos externos, que resuman el progreso y las brechas en la investigación, y realizar una reunión presencial del CENCAM.

De manera más sencilla, nuestro objetivo fue responder las siguientes preguntas, para actualizar las respuestas documentadas en el taller de 2012:

1. ¿Qué sabemos?
2. ¿Qué necesitamos saber y comprender?
3. ¿Cómo podemos avanzar?
4. ¿Cuáles son las principales iniciativas de investigación?

Métodos y resultados de MeN 2015

¿Qué sabemos, qué necesitamos saber y comprender?

El taller MeN 2015 se diseñó para obtener la máxima colaboración de los participantes. Se invitó a los investigadores con exposiciones orales a trabajar antes del taller, con el objeto de resumir los resultados recientes de la investigación y actualizar los datos relevantes de las hipótesis

etiológicas de la enfermedad. Sus presentaciones fueron revisadas por el subcomité científico, y luego distribuidas a todos los participantes antes de comenzar el taller y de ser presentadas durante el mismo.

Después del taller, se solicitó a los autores que actualizaran sus artículos para que reflejaran los debates y nuevos datos presentados durante el taller y volvieran a presentarlos al Subcomité Científico para una revisión final y aceptación para este informe. También se solicitaron carteles (póster) a los participantes que desearan informar su trabajo reciente o en curso. Todos fueron presentados de manera oral en una sesión durante el taller. En este informe se incluyen los resúmenes.

¿Cómo podemos avanzar?

El taller también consistió en grupos de trabajo dirigidos por 2 o 3 investigadores familiarizados con los temas designados. Cada participante del taller colaboró en dos grupos de trabajo y los resúmenes de cada uno se presentaron en forma oral y se analizaron en una sesión plenaria con todos los participantes. Los líderes de los grupos de trabajo actualizaron los resúmenes escritos para que reflejaran la discusión plenaria y los presentaron para que el Subcomité Científico los revisara antes de ser incluidos en este informe.

¿Cuáles son las principales iniciativas de investigación?

La parte final del taller se enfocó en definir las prioridades de investigación, y en incluir un resumen de las propuestas que presentaron los grupos de trabajo, y un resumen de los cinco miembros del comité organizador. Las sugerencias para avanzar se encuentran en los resúmenes de cada grupo de trabajo; y, el resumen de los consensos logrados durante el taller se encuentra en la Declaración de la Junta, disponibles en línea.

(<http://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/12869/Board%20Statement%20MeN.pdf?sequence=1>) y en este informe.

Este informe

Es nuestro deseo que este informe sirva como una herramienta útil para los investigadores interesados en colaborar para aumentar la efectividad y la eficiencia de su trabajo, y para los formuladores de políticas que buscan abordar la Enfermedad Renal Crónica de origen desconocido. Estamos cada vez más concientes de epidemias similares en otras partes del mundo, y esperamos contribuir a los esfuerzos mundiales en la búsqueda de causas y soluciones.

Gracias a un subsidio del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental y Ocupacional (NIEHS, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, otorgado en conjunto con la Universidad de Boston y la Universidad Nacional en Heredia, ofrecimos interpretación simultánea en inglés y español durante el taller y, gracias a una generosa oferta del Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, logramos traducir el contenido de este informe al español. Esperamos que esto ayude a incrementar el uso y la utilidad del mismo.

Heredia, 15 de mayo de 2016

El Comité Organizador

Ricardo Correa-Rotter

Jennifer Crowe (Secretaria)*

Ramón García-Trabanino

Marvin González Quiroz

Carolina Guzmán Quilo

Christer Hogstedt*

Kristina Jakobsson*

Rebecka Lucas

Madeleine Scammell

Agnes Soares

David Wegman*

Ineke Wesseling (Presidente)*

*Señala a los miembros del Comité Científico.

Notas

▪ El título del taller utilizó el término ‘Nefropatía Mesoamericana’. Antes del taller de 2012, se utilizaba la sigla ‘MeN’ (originalmente MEN con la “e” que se refería a “endémico” o “epidémico”). Sin embargo, durante el taller de 2012, se indicó que ‘MeN’ es una sigla que podría parecer que excluye la atención hacia las mujeres como víctimas de la enfermedad y que debería proponerse otro nombre. Desde 2012, se han inventado varios nombres para referirse a la enfermedad. ERCd (Enfermedad Renal Crónica de origen desconocido; ERCu por sus siglas en inglés) se utilizó durante el taller de 2012 y ERCnt (Enfermedad Renal Crónica por causas no tradicionales) tiende a ser utilizada por la OPS y los gobiernos centroamericanos. En Sri Lanka, se utiliza el nombre Nefritis Intersticial Crónica en Comunidades Agrícolas (NIA en Comunidades Agrícolas). En la Asamblea General de noviembre de 2015 se discutió en profundidad la elección del nombre más adecuado para la enfermedad y sigue habiendo diferentes opiniones al respecto. Este informe, por lo general, utiliza ERCnt para referirse a la enfermedad mundial y MeN para referirse a la que se produce en la región mesoamericana. Sin embargo, se respetó el término que utilizó cada autor en este informe.

▪ En todo el texto hay un uso inconsistente de los términos Mesoamérica y Centroamérica. Existen diferentes definiciones para las delimitaciones de América Media, que dependen de si el enfoque es geográfico, geológico, histórico, cultural, político o económico. Es posible incluir o excluir a Panamá (el país más meridional), Belice (la única ex colonia británica del istmo) o el sur de México (México se considera como parte de América del Norte). Debemos tener en cuenta que para el estudio de la epidemia de MeN, nos dirigimos de sur a norte: Panamá, Costa Rica, Nicaragua, El Salvador, Honduras, Belice, Guatemala y el sur de México.

▪ Agradecemos el trabajo realizado por los autores que contribuyeron con los

artículos del taller, los ponentes y los facilitadores de todos los grupos de discusión, y los autores de los resúmenes. También estamos muy agradecidos por el trabajo realizado por quienes trabajaron detrás de bastidores para ayudar a garantizar el éxito del taller, la publicación y traducción de este documento (vea Agradecimientos).

- Los contenidos de todos los artículos y afiches o carteles siguen siendo la opinión y responsabilidad de los autores y, a diferencia de los resúmenes de las discusiones de las mesas redondas y de los grupos de trabajo, no deben considerarse conclusiones consensuadas del taller.

- El contenido de la publicación es responsabilidad de los autores y del programa SALTRA y no refleja, necesariamente, la opinión de la Unión Europea, que brindó fondos a SALTRA cuando se realizó el taller, ni las opiniones del NIEHS, que proporcionó fondos para el diseño de la presentación, ni la de NIOSH, que generosamente tradujo este informe.

Junta del CENCAM

Dra. Catharina Wesseling, Costa Rica
(Presidente).

PhD. Jennifer Crowe, Costa Rica (Secretaria).

Dra. Aurora Aragón, Nicaragua.

Dr. Dan Brooks, EE. UU.

Dr. Ricardo Correa-Rotter, México.

Dra. Kristina Jakobsson, Suecia.

Dr. Ricardo Leiva, El Salvador.

SEGUNDO TALLER INTERNACIONAL DE NEFROPATÍA MESOAMERICANA

18 al 20 de noviembre de 2015

Tema: ¿Qué sabemos?

Avances en los conocimientos sobre la ERCnt

¿Qué ha ocurrido desde el Primer Taller de Nefropatía Mesoamericana?

El Comité Organizador del 1.er Taller sobre la MeN del 2012:

Catharina Wesseling, presidenta de CENCAM;
Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia
Jennifer Crowe, SALTRA, IRET-UNA, Heredia, Costa
Rica
Christer Hogstedt, Karolinska Institutet,
Estocolmo, Suecia
Kristina Jakobsson, Universidad de Gotemburgo;
Universidad de Lund, Suecia
Rebekah Lucas, Universidad de Birmingham, Reino
Unido
David H. Wegman, Universidad de Massachusetts
Lowell, Estados Unidos

Antecedentes:

1.º Taller sobre la MeN

Hace exactamente tres años, a finales de 2012, el Programa Salud, Trabajo y Medio Ambiente en Centroamérica (SALTRA) organizó el 1.º *Taller Internacional de Investigación sobre la Nefropatía Epidémica Mesoamericana (MeN)* (Figura 1). Cincuenta y cinco investigadores de

Norte, Sur y Centoamérica, Europa y Sri Lanka realizaron una revisión profunda del conocimiento existente sobre la epidemia. El taller identificó el conocimiento que debe generarse para aclarar las causas y proponer medidas de prevención y mitigación; además, identificó brechas en este. Al final del taller, logramos un consenso sobre los conceptos y las prioridades de investigación y acción.

El taller concluyó que la MeN estaba bien definida en ciertas regiones costeras de Nicaragua, El Salvador y Costa Rica, pero no se observa de manera generalizada en estos países, y que la ausencia de estudios de prevalencia adecuados en la mayor parte de Mesoamérica es una inquietud reconocida. No quedó claro si las epidemias observadas en Sri Lanka e India constituyen la misma enfermedad o si son causadas por los mismos factores que en Mesoamérica. La causa de la MeN siguió siendo incierta; sin embargo, la hipótesis principal fue que la enfermedad estaba relacionada con episodios repetidos de estrés por calor en el trabajo y pérdida de agua/solutos en combinación con otros factores de riesgo potenciales como el uso de AINES y otros medicamentos nefrotóxicos, arsénico inorgánico, leptospirosis o plaguicidas. A pesar que se intercambiaron ideas sobre la susceptibilidad genética como un factor teórico de riesgo, no se informó sobre estudios que exploren la genética. Se destacó que los factores sociales, como la organización del trabajo, los patrones migrato-



Figura 1. Participantes del Primer Taller Internacional de Investigación sobre la Nefropatía Epidémica Mesoamericana (MeN).



rios y otros determinantes socioeconómicos a nivel macro y local, influyen profundamente la incidencia de la enfermedad.

Con el propósito de maximizar la investigación en el futuro, el taller recomendó establecer definiciones de caso para propósitos clínicos y de investigación epidemiológica, el desarrollo y la validación de marcadores biológicos al principio y al final de la enfermedad, y los métodos para una correcta medición de los factores de riesgo, con un cuestionario común. El taller también recomendó más estudios de biopsias y prevalencia y, a pesar de los costos elevados, estudios de cohorte prospectivos en grupos ocupacionales o comunidades contrastantes. Se consideró que era necesario realizar estudios de intervención para reducir el estrés por calor y mejorar la hidratación con un reemplazo de electrolitos adecuado. Por último, el taller decidió formar un consorcio de investigación, que luego se denominó Consorcio sobre la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM), para facilitar la colaboración

entre los investigadores que trabajan con la enfermedad.

¿Qué ha sucedido desde entonces?

AVANCES CIENTÍFICOS

En los últimos tres años han surgido cada vez con mayor frecuencia publicaciones que tienen relación directa o indirecta con la nefropatía mesoamericana (MeN), y en menor grado, en relación con epidemias similares en otras regiones geográficas. Se han realizado presentaciones sobre la MeN y el CENCAM en importantes conferencias científicas. La Junta del CENCAM preparó una lista tentativa de publicaciones revisadas por pares a partir de enero de 2013, que incluye artículos relacionados con la MeN y la ERCnt en otras regiones, con el propósito de realizar una actualización periódica. Queda claro que el actual número de grupos de investigación y de investigadores individuales que estudian temas

relacionados con la MeN es considerablemente mayor que los encontrados cuando se realizó el taller sobre la MeN en 2012.

El programa del taller de 2015 incluye presentaciones sobre la mayoría de los temas propuestos como causas potenciales o cofactores, y la investigación en curso por parte de varios grupos de investigación en Mesoamérica y Sri Lanka. Para el propósito de esta descripción general es suficiente destacar que los estudios en Centroamérica han demostrado la naturaleza frecuentemente ocupacional de la enfermedad, aunque aun no ha sido esclarecida la causalidad de ésta patología. Se obtuvieron importantes resultados de investigación que cuantifican la naturaleza extenuante del trabajo, las condiciones climáticas con temperaturas muy elevadas y las vías fisiopatológicas que producen la ERC. Además, los datos experimentales en animales cuestionaron el dogma clásico relativo a que la exposición a episodios repetidos de deshidratación son causantes únicamente de lesión renal aguda reversible y no causantes de ERC. El primer estudio de intervención para prevenir el estrés por calor y la deshidratación entre los zafreiros comenzó en noviembre de 2014. Se están realizando estudios de cohorte ocupacional en diferentes poblaciones de trabajadores y al menos una cohorte en una comunidad.

La hipótesis que sostiene que los plaguicidas son la principal causa de MeN ha disminuido en urgencia en virtud de falta de evidencias causales actuales, pero definitivamente se ha abandonado debido a que no se ha investigado de manera exhaustiva la posibilidad de que los plaguicidas constituyan una posible etiología de daño renal crónico en Mesoamérica.

Las hipótesis de susceptibilidad genética y causalidad infecciosa por leptospirosis o incluso por hantavirus están en una etapa inicial de exploración. Otros temas que no se han tratado lo suficiente son: la carga total de MeN, los aspectos clínicos de accesibilidad y el índice de éxito de los tratamientos y de supervivencia de los pacientes con MeN. Adicionalmente, es necesario comprender mejor las diferencias de género y otras incertidumbres en virtud de que los índices entre las mujeres han aumentado en

las áreas afectadas, aunque continúan siendo de mucho menor grado que entre los hombres. Cabe destacar que cada vez interesa más la exploración de las diferencias y similitudes entre la MeN y epidemias similares, en especial en Sri Lanka e India. En estos países asiáticos, los plaguicidas continúan siendo una hipótesis y tema de investigación importante, ya que no se han publicado investigaciones sobre el estrés por calor y la deshidratación.

MAYOR PUBLICIDAD SOBRE LA MeN

La concientización internacional sobre la MeN ha aumentado gracias a la inmensa publicidad de los medios. En los últimos tres años, periodistas científicos de las revistas *Science*, *The Lancet* y *British Medical Journal* publicaron artículos sobre la epidemia de MeN y los problemas políticos, sociales y científicos relacionados. Se han publicado artículos de prensa y programas de radio en los principales medios de noticias como *New York Times*, *Center for Public Integrity*, *US Public Broadcasting System (PBS)*, *National Geographic*, *The Guardian* y en muchos periódicos y programas de radio y televisión locales.

DESARROLLOS POLÍTICOS EN MESOAMÉRICA

Después del primer taller de MeN en 2012, las inquietudes y el conocimiento de los datos disponibles en los países centroamericanos y de las organizaciones regionales, se tradujeron en resoluciones y acciones específicas, que se delinearon en detalle en una de las presentaciones introductorias en el taller de 2015 (Consulte *"Intervenciones, reglamentos y respuesta de los sistemas de atención de la salud en Centroamérica"* en este informe). Varias reuniones políticas claves han generado declaraciones que resaltan a la MeN como un problema de salud pública prioritario y urgen a los gobiernos a actuar, en especial, la Declaración de San Salvador del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA) en abril de 2013, y la resolución CD52/8 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en octubre de 2013. Además,

la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH, por sus siglas en inglés), la OPS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos organizaron un taller en Guatemala en 2014 con el fin de desarrollar una definición clínica para la epidemia de la Enfermedad Renal Crónica en Centroamérica. Las acciones gubernamentales específicas consisten en iniciativas del Ministerio de Salud de El Salvador de prohibir los plaguicidas potencialmente nefrotóxicos y otros plaguicidas peligrosos en 2013, el establecimiento de comités institucionales sobre la ERC en Guatemala en 2013 y Costa Rica en 2014, un decreto del gobierno de Costa Rica para regular la exposición ocupacional al calor en 2015 y la reunión de la OPS en Nicaragua para desarrollar estrategias para enfrentar la epidemia.

Al inicio de este periodo de tres años, los problemas sociales y económicos relacionados a la MeN eran muy delicados y en algunas partes de la región provocaron conflictos sociales. La investigación sobre la etiología de MeN ha tocado la sensibilidad política y ética y, en algunos casos, ha afectado a los investigadores de manera negativa. Se hicieron acusaciones de conflictos de intereses a raíz del financiamiento de la industria a algunos grupos (de la caña de azúcar y de los plaguicidas). Otros conflictos también interfirieron en la interpretación de datos y la publicación de resultados, conllevando un estado de obstrucción de la investigación. Algunos de estos conflictos han mejorado en el último año y medio de manera considerable, en parte, gracias a la mayor concientización política de las organizaciones regionales y los gobiernos nacionales, la presión de las partes afectadas, el mayor intercambio entre los grupos de investigación (en especial a través del CENCAM) y a una mejorada actitud de colaboración general, resultado de una mayor capacidad de investigación. Además, la Junta del CENCAM contribuyó a generar un entorno de investigación más pacífico, al seguir las recomendaciones de un subcomité creado para brindar orientación sobre la manera en que CENCAM puede ayudar a solucionar de manera política las situaciones

difíciles de la investigación en Centroamérica. Cabe destacar una mayor voluntad general entre las compañías azucareras de responder a la epidemia mediante medidas preventivas. El estudio de intervención sobre el estrés por calor y la deshidratación antes mencionado en El Salvador se realiza en total colaboración y armonía con la segunda fábrica de azúcar más grande del país. Además, otras compañías relacionadas con el azúcar en Centroamérica están cada vez más dispuestas a la implementación de medidas preventivas para el estrés por calor.

A pesar de estos desarrollos positivos, quedan brechas muy importantes en nuestro entendimiento de los mecanismos subyacentes de la enfermedad y la influencia potencial de diferentes factores de riesgo. El número de individuos que padece MeN continúa en aumento y seguirá aumentando hasta establecer intervenciones adecuadas para enfrentar los principales factores de riesgo e implementar las medidas de protección correspondientes.

Desarrollo del CENCAM

La misión del CENCAM se estableció como una colaboración para la generación de conocimiento, la promoción y facilitación de actividades y políticas para reducir la incidencia de la ERCnt en Centroamérica y México. La junta inaugural fue elegida en julio de 2013 y poco a poco CENCAM se ha establecido como una organización sólida y activa. La junta celebra reuniones regulares (aproximadamente seis al año). El Programa Salud, Trabajo y Medio Ambiente en América Latina de la Universidad Nacional (SALTRA-UNA) dirige la secretaría en Costa Rica. La secretaría distribuye las minutas de las reuniones de la junta y las comunicaciones ordinarias sobre temas relevantes a los miembros del CENCAM y una lista de distribución permite la comunicación directa entre todos los miembros. CENCAM tiene dos páginas web. La membresía aumentó de 55 miembros iniciales de 15 países, en noviembre de 2012, a 103 miembros de 22 países, en octubre de 2015. SALTRA y CENCAM organizaron en conjunto el Segundo Taller Internacional sobre la Nefropatía Mesoamericana. La primera Asamblea General

de Miembros se celebró el viernes 20 de noviembre de 2015 con la presentación de un informe detallado.

Cabe destacar que hoy los investigadores se conocen mutuamente mejor que antes, con frecuencia como resultado del CENCAM. El aumento de la coincidencia de los grupos de investigación en diferentes publicaciones puede considerarse un indicador para la evolución de la colaboración entre éstos. Varias colaboraciones de investigación surgieron del CENCAM, por ejemplo, una fue un subsidio de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN, por sus siglas en inglés) para comparar las biopsias entre los pacientes de MeN y ERCnt de Sri Lanka, con participación de los miembros del CENCAM de Centroamérica, Suecia y Sri Lanka.

En resumen, en los últimos tres años, logramos el aumento del conocimiento, una concientización mucho mayor y un mejor entorno de investigación con más colaboración. Sin embargo, aún queda mucho por aprender en teoría y en la práctica para prevenir la MeN, y los investigadores necesitan continuar ampliando su colaboración y aportar su experiencia.

¿En qué países y ocupaciones se ha informado una cantidad excesiva de casos de ERCnt y cómo se ha estudiado en los lugares donde no hay informes?

Kristina Jakobsson, Departamento de Medicina Ocupacional y del Medio Ambiente. Universidad de Gotemburgo, Suecia.

¿Qué sabemos?

Fuentes de información y sus limitaciones

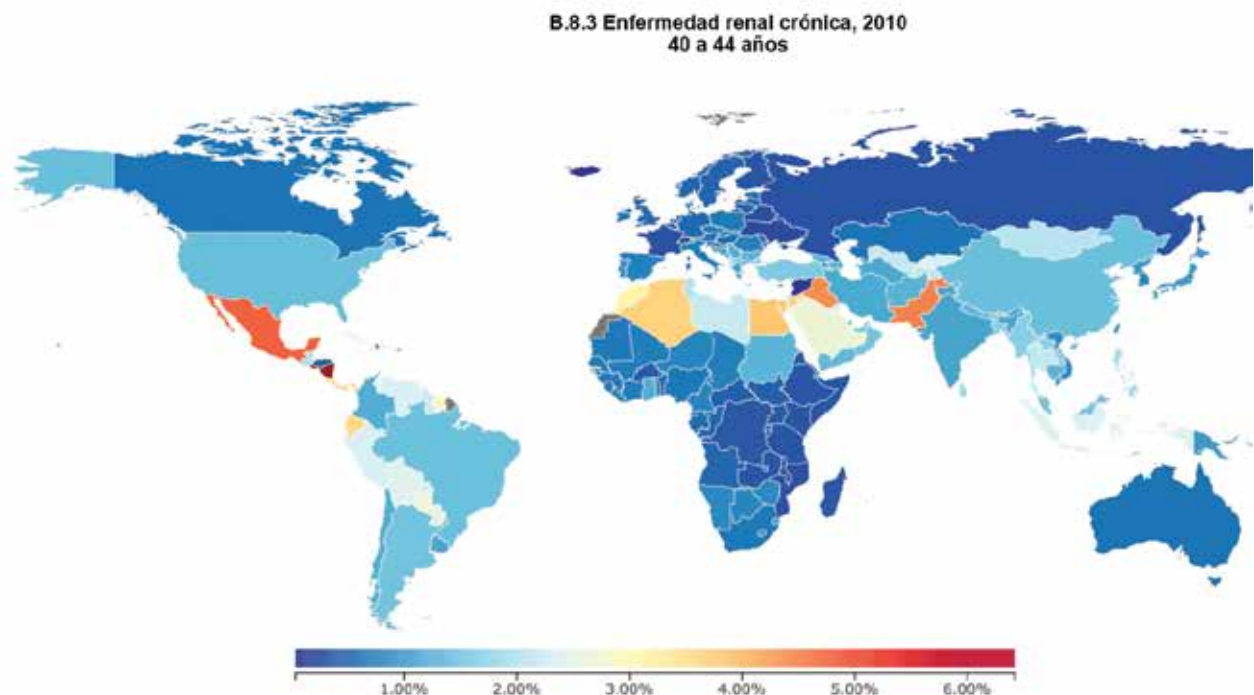
El **registro de mortalidad de la OMS** está disponible en línea (http://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en/), con módulos fáciles de usar para recuperar datos. Los proble-

mas con la calidad de los datos de mortalidad se conocen bien, pero la limitación más obvia es la falta de datos. Muchos países con registros de mortalidad no los han reportado a la base de datos. La misma limitación es válida para las estadísticas de población.

El **Proyecto de Carga Global de la Enfermedad de la OMS** ha recopilado datos sobre enfermedades no transmisibles, como la ERC. Estos datos están disponibles en línea con módulos sencillos sobre mortalidad, un mapeo de años de vida perdidos (AVP), años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y tendencias en el tiempo (1). Gran parte de esta información está basada en pocos datos, y demostración de conductas y suposiciones, por lo tanto, debe utilizarse con mucha cautela. Además, los datos a escala nacional no representan las importantes variaciones regionales.

El mapa (Figura 1) indica que México, El Salvador y Nicaragua son puntos críticos. Estos países también mostraron aumentos en los AVP

Figura 1. Mapeo de la mortalidad de la ERC en hombres de 40 a 44 años, 2010. Obtenido del Institute for Health Metrics and Evaluation (www.healthdata.org/gbd)



(años de vida perdidos por mortalidad prematura) entre 1990 y 2013. Varios países del norte de África también están identificados como puntos críticos, pero aquí los AVP no han aumentado durante el periodo de observación. Además, Iraq presenta una mortalidad por ERC elevada, sin un aumento de los AVP entre 1990 y 2013. Según parece, la epidemia regional actual en Sri Lanka no afecta los índices nacionales. Paquistán, un país sin registro de mortalidad, se identifica como un punto crítico distintivo (consulte lo que sigue).

Los registros de Terapia Renal Sustitutiva (TRS) y de Enfermedad Renal Terminal (ERT) están disponibles en pocos países. El Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS, por sus siglas en inglés) recolecta datos todos los años para comparaciones internacionales (2). Los países reportan datos de incidencia y prevalencia, según un formato estandarizado. Los reportes incluyen, según sea posible, los datos de recuento del paciente para toda la población, por sexo (hombre, mujer) o por cinco categorías de edad diferentes (0-19, 20-44, 45-64, 65-74, más de 75), para los pacientes nuevos con ERT durante el año. Los informes también pueden incluir el número de pacientes que está recibiendo diferentes tipos de tratamiento.

Los factores de riesgo subyacentes (diabetes, hipertensión) son los que con mayor frecuencia se informan como la causa de enfermedad, que requiere TRS. Sin embargo, en los países con recursos de atención de la salud limitados, los pacientes que están en estos registros no pueden considerarse representativos de la población total enferma en las zonas de captación. Además, las distribuciones de la edad de la población no son comparables entre países. Por lo tanto, los datos de esos registros no brindan información sobre la carga de la ERCnt, pero pueden brindar información interesante sobre las diferencias en el uso de la TRS entre países y sobre la diabetes como un factor de riesgo para la ERT.

En 2013, los índices reportados sobre la incidencia de la ERT variaron mucho entre 51 países (Figura 2). Taiwán, Jalisco (México), EE. UU. y Singapur reportaron los índices más elevados de incidencia de ERT que varían de 458 hasta 308 por millón de habitantes (3). Por debajo de estas

áreas, los índices de incidencia de ERT de otros nueve países se informaron desde 208 (Indonesia) y 286 (Japón), por millón de habitantes. Los índices más bajos de ERT se reportaron en 9 países entre 45 (Bangladesh) y 96 (Escocia). En el resto, los índices de incidencia de la ERT variaron entre 100 y 195 por millón de habitantes. Estos informes están profundamente afectados por el acceso a la atención de la salud, por lo que los índices de incidencia reportados no indican la verdadera incidencia de la enfermedad entre los diferentes países y regiones.

La proporción de casos de ERT donde se considera la diabetes como la causa principal estaba disponible para 46 de los 51 países o regiones. La Figura 3 resume la información disponible por país para todas las causas informadas al USRDS para 2013 (4). Aproximadamente entre la mitad y dos tercios de los casos estaban relacionados con la diabetes en Malasia, Singapur, Jalisco (México), Hong Kong, Nueva Zelanda y Rep. de Corea. En el otro extremo, del 15 al 20 % se informó para Rumania, Islandia, Países Bajos y Noruega. Bélgica y Estonia. En 34 países, los índices de incidencia se informaron por sexo. Todos los países informaron una mayor incidencia en hombres que en mujeres, a pesar que el rango varió entre 1.2 en Malasia a 2.2 en Dinamarca.

Centro de datos de la enfermedad renal. En 2005, la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN, por sus siglas en inglés) estableció un programa con el objetivo de construir capacidad mundial para prevenir la ERC en las naciones en desarrollo. Para 2009, se habían establecido más de 25 programas en cinco continentes y se habían inscrito más de 38.000 personas. Las publicaciones se encuentran al buscar "Detección y Evaluación Temprana de la Enfermedad Renal - SEEK".

En 2007, la ISN financió la creación de una base de datos electrónica (el Centro de Datos sobre la Enfermedad Renal, KDDC, por sus siglas en inglés) en Bérgamo, Italia, para respaldar la recolección y el análisis de datos. Recientemente, se publicó un análisis enfocado en los programas de detección sistemática en el sudeste de Asia (5). Los investigadores informaron una prevalencia ampliamente variable en determinadas regiones que presentaban una prevalencia ele-

Figura 2. Comparación internacional de la incidencia de la ERT/millón de habitantes, 2013 (obtenido del Volumen 2, Capítulo 13 consultado en <http://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>)

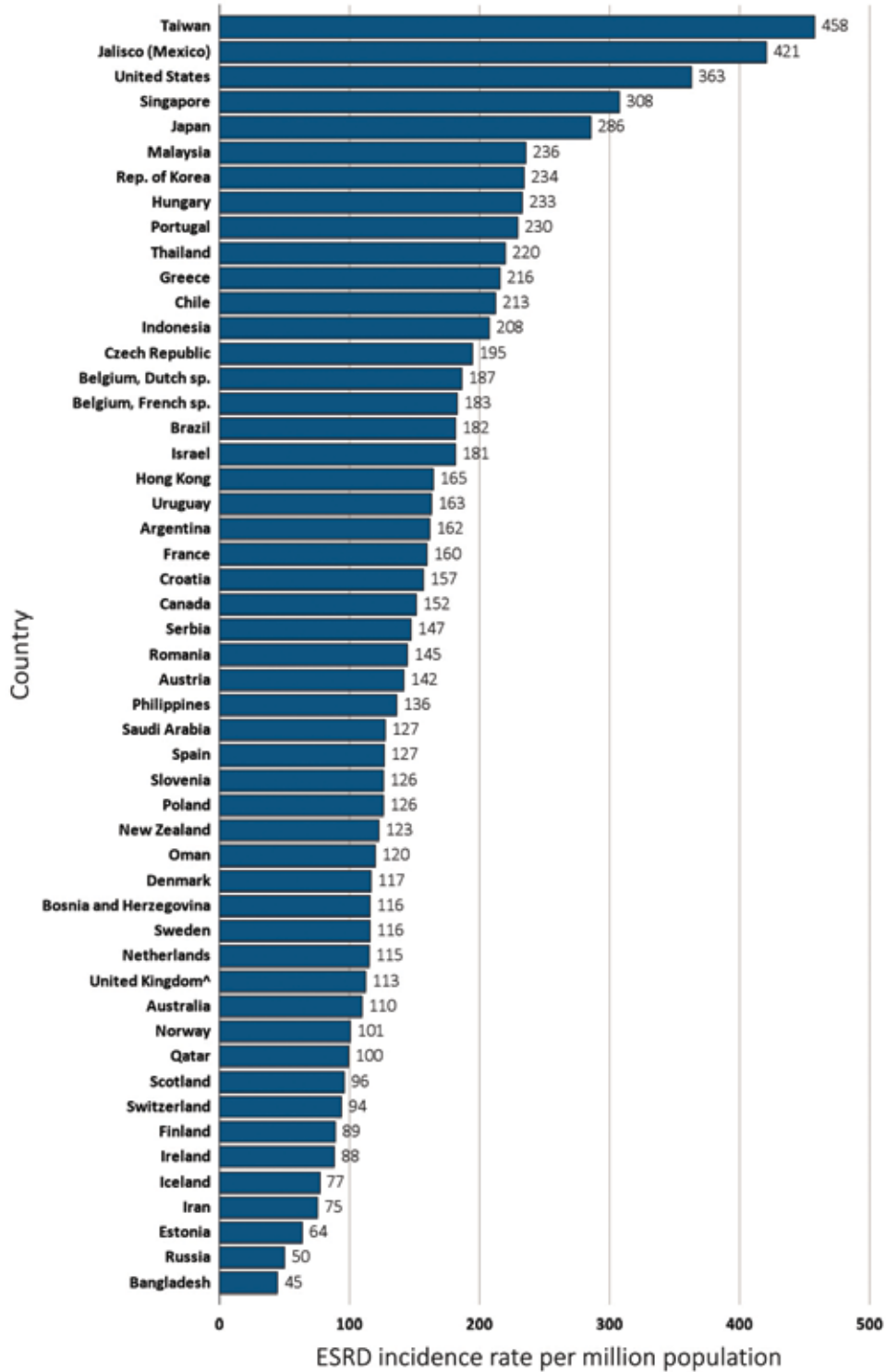
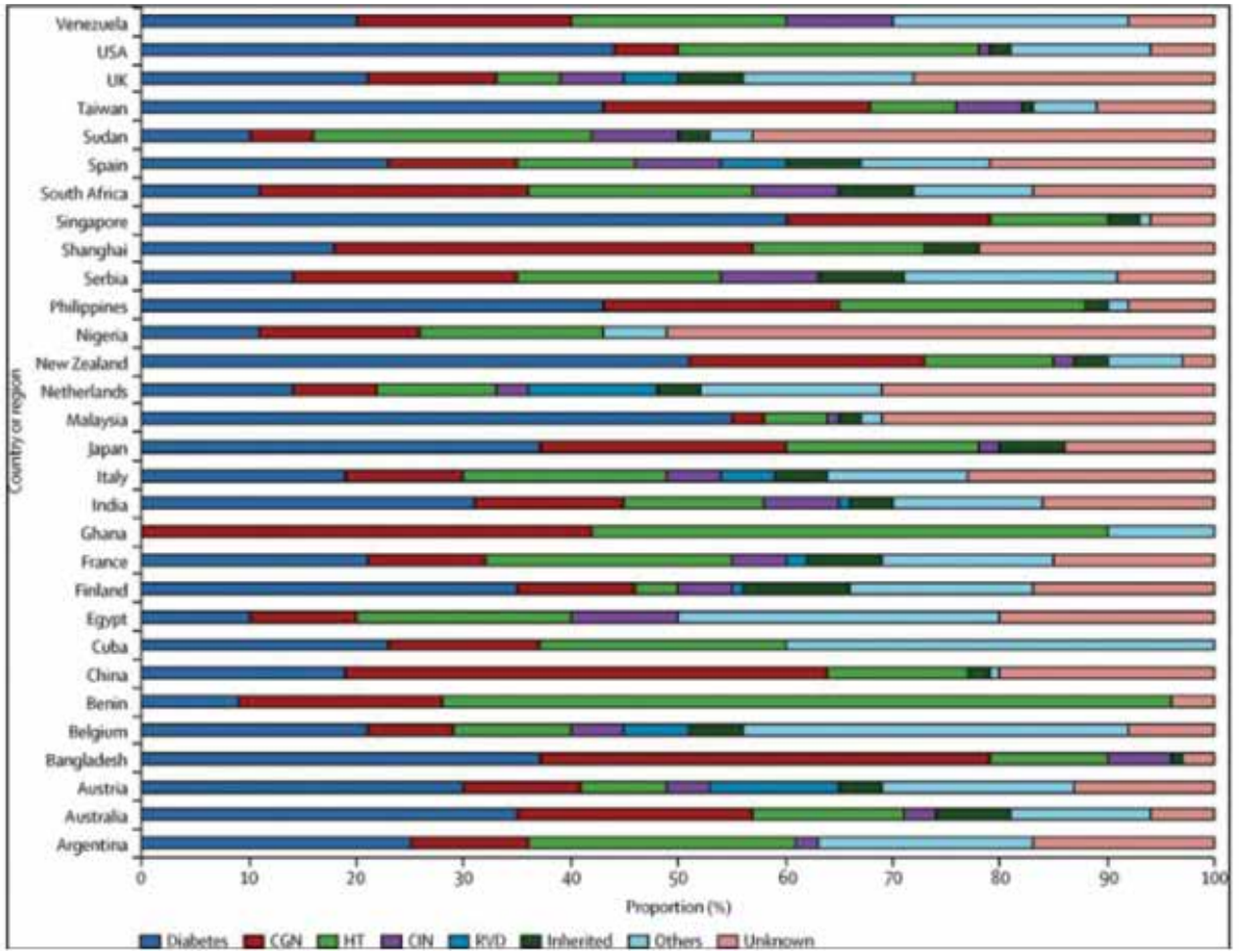


Figura 3. Comparación internacional de la distribución de las causas de ERT donde GNC= glomerulonefritis crónica; HT= nefrosclerosis hipertensiva; NIC= nefritis intersticial crónica y ERV= enfermedad vascularrenal (obtenido de Jha V, García-García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X. Epub 31 de mayo de 2013)



vada de ERCnt y afectaba a las poblaciones más jóvenes de las comunidades pobres. Los caucásicos, por lo general, presentan índices más bajos que los asiáticos, pero se desconoce si el origen étnico o los factores ambientales explican las diferencias. No hay duda que el acceso a la atención de la salud explica algunas diferencias que complican la interpretación de los patrones de la ERC. De todas maneras, parece que debido a la mejora de la atención de la salud se incrementó la cantidad de personas que reciben TRS.

Los informes de las ONG y los medios son otra fuente de información. Un ejemplo: en el este de India, determinadas aldeas costeras en el área de Uddanam en Andhra Pradesh, por años, han sido testigo de un aumento masivo de la ERCnt con más de 4000 muertes. Los medios han informado repetidas veces la existencia del problema y las investigaciones continúan. Una investigación se enfocó en el agua potable como fuente del exceso de ERCnt, pero los contaminantes inorgánicos no parecen ser el problema. (6). Además, hay otras áreas rurales en India, donde las ONG y las fundaciones renales locales informan un aumento de la ERC, en particular, en trabajadores agrícolas. Sin embargo, ha sido difícil encontrar información completa en los informes científicos y gubernamentales.

Artículos científicos publicados. En general, la mayoría de los artículos y los artículos de revisión informan un aumento de la ERC relacionado con las poblaciones en proceso de envejecimiento y un aumento de la hipertensión, la diabetes y los factores de riesgo metabólicos. El tabaquismo es un factor de riesgo que también se evalúa con frecuencia, al igual que el uso de productos farmacéuticos nefrotóxicos y hierbas. Existe poca información, o ninguna, sobre los factores ocupacionales y ambientales, y descripciones poco frecuentes de las circunstancias socioeconómicas y naturales de las poblaciones estudiadas, ya sea a nivel individual o del área. Se realizó una búsqueda bibliográfica limitada, enfocada en los países de interés identificados. La búsqueda bibliográfica no es completa de manera alguna, pero puede servir como una ilustración de la escasez de información relevante para la ERCnt.

Pakistán: Identificado como un punto crítico, una serie de artículos describen los resultados de una encuesta de salud integral nacional en hogares entre 1990 y 1994 con más de 18.000 participantes. Es interesante destacar que en el grupo étnico sindhi se observó un riesgo seis veces mayor de proteinuria con tiras reactivas (ajustado para edad, diabetes, hipertensión, IMC, tabaquismo y otros posibles factores causantes). (7) Esta población vive en tierras bajas, donde la agricultura es la economía dominante y están ubicadas en las partes más calurosas del país. En particular, la hipertensión fue más prevalente que en otros grupos étnicos. (8)

Se observó una diferencia notoria en la prevalencia de ERC entre los centros de detección SEEK que participaron en un estudio de alcance nacional en India entre 2005 y 2006, con la prevalencia más elevada (40 %) entre los adultos en Andhra Pradesh, donde la ERC se informó como enfermedad endémica (9). En los informes del registro de ERC indios, se observó que los pacientes desfavorecidos en los hospitales gubernamentales eran más jóvenes y más propensos a presentar una etapa tardía de ERC con una etiología indeterminada (10).

El uso de hierbas tradicionales con ácido aristolóquico, como una nefrotoxina conocida, es reportada en varios estudios de Taiwán (11-14) y China (12-14). La ocratoxina, otro contaminante, también se considera un factor de riesgo para la ERC en el norte de África (15).

Se ha explorado el efecto potencial de la exposición al arsénico en la función renal en estudios de Bangladesh, Taiwán y Chile. Podría haber leves efectos sobre la tasa de filtración estimada (TFGe), pero pareciera que no de una magnitud comparable con la elevada prevalencia de enfermedad ERC clínica. (16)

En Australia se ha descrito muy bien el aumento de la prevalencia de la ERC en la población aborigen, atribuida no solo a los factores socioeconómicos y del estilo de vida, sino que también a los efectos prenatales adversos (bajo peso al nacer) que provocan una menor cantidad de nefronas y, por lo tanto, una susceptibilidad aumentada a futuras agresiones. (17)

También se ha defendido la importancia de

una buena salud renal en la niñez, que comprende un desarrollo fetal óptimo y ausencia de infecciones urogenitales en los niños, lo cual presenta profundas implicaciones, en especial en las poblaciones desfavorecidas. (18)

¿Qué necesitamos saber?

- La distribución espacial de la ERC y la ERCnt a escala regional y subregional, incluidos los cambios en el tiempo.
- La prevalencia de la ERC en estratos etarios diferentes, incluidos los cambios en el tiempo.
- La prevalencia de la ERC en estratos de población diferentes, incluidos los cambios en el tiempo.
- La prevalencia de la ERC en grupos ocupacionales diferentes, incluidos los cambios en el tiempo.
- La distribución de los factores de riesgo conocidos y posibles en la población general (no enferma).
- La distribución de los factores de riesgo conocidos y posibles en las poblaciones enfermas

- Mediante el uso más efectivo de los datos ya existentes

En los países donde los registros de mortalidad y de población proporcionan datos a nivel regional y de distrito, es posible utilizar Sistemas de Información Geográfica (GIS, por sus siglas en inglés), para combinar la información socioeconómica y de salud con los datos de temperatura, elevación, uso del terreno y otros datos con distribución espacial. La Figura 4 proporciona un ejemplo de esto aplicado en Costa Rica. Estos datos adicionales pueden recuperarse de fuentes de datos nacionales y de datos satelitales. De esta manera, es posible visualizar las variaciones temporales y espaciales en la mortalidad de la ERC dentro de un país.

Esta información de distribución espacial puede aclarar tanto la exposición ambiental, como la exposición laboral, pero solo cuando tienen una ubicación geográfica clara, por ejemplo, diferentes tipos de agricultura o actividad minera. Para otras ocupaciones, por ejemplo, el trabajo de construcción, este enfoque no es factible.

Figura 4. Crecimiento de índice de mortalidad desde 1980 hasta 2012 (Pendiente del cambio del índice de mortalidad)

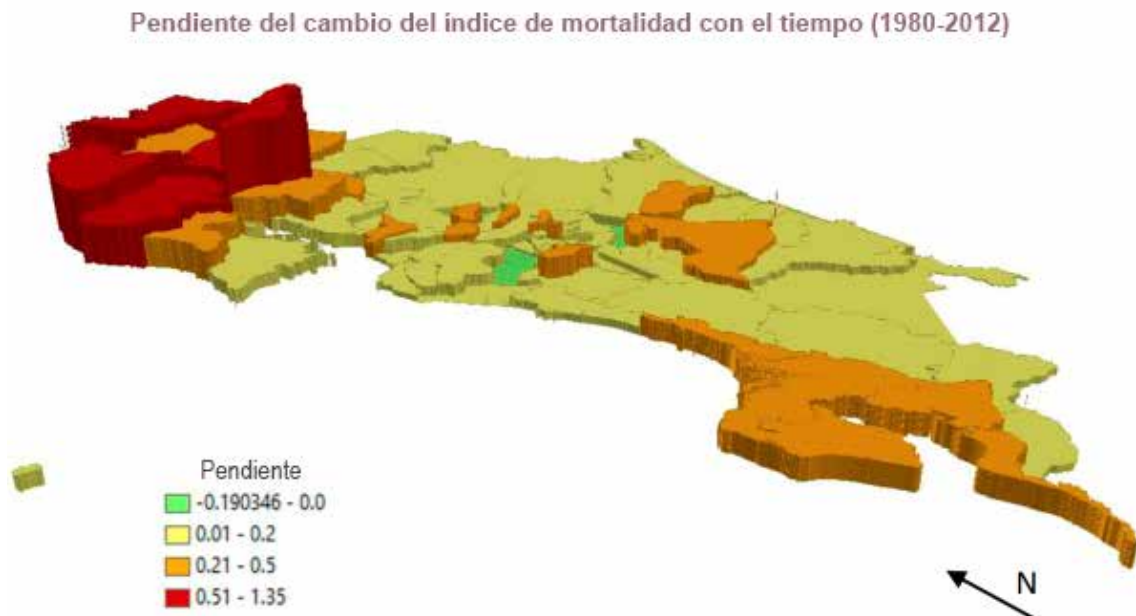
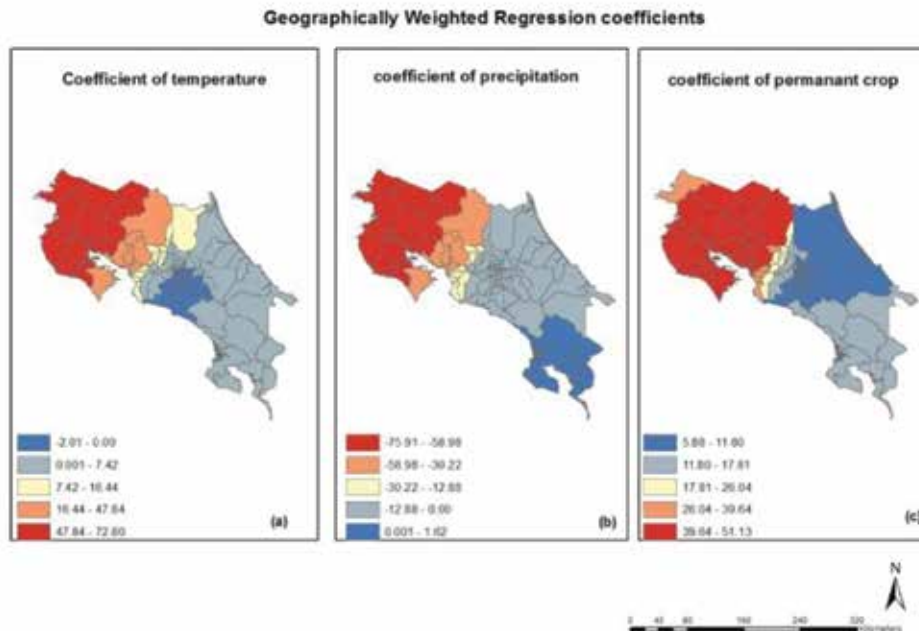


Figura 5. Los coeficientes de la regresión ponderada geográficamente (GWR, por sus siglas en inglés) para todas las variables independientes.



Un análisis del Sistema de Información Geográfico (GIS, por sus siglas en inglés) de Costa Rica: la ubicación espacial conjunta del aumento más elevado del índice de mortalidad 1980-2012 con la temperatura más elevada, la precipitación más baja y el área de la tierra con más cultivos permanentes. Cortesía de Ali Mansourian, Centro GIS, Universidad de Lund, Suecia.

▪ Revisión de los estudios de prevalencia existentes. Por lo general, las publicaciones actuales se han enfocado en la identificación de los factores de riesgo tradicionales, diabetes, hipertensión y tabaquismo, con información muy limitada, o ninguna, sobre las condiciones ambientales y del lugar de trabajo. Para algunos de estos estudios de prevalencia, podría ser posible regresar y utilizar el conocimiento existente sobre la población evaluada y sus condiciones de vida (datos no verificados, datos sobre el nivel de área o datos individuales que aún no se anali-

zaron o informaron) para describir los factores de riesgo “desconocidos” de la eGFR.

▪ Nuevos estudios de prevalencia con un protocolo basado en evaluación de la TFGe y proteinuria con información sobre las actividades ocupacionales actuales y anteriores, y con buenas descripciones del medio ambiente en el área de estudio. De los estudios de prevalencia la función renal en países desarrollados y en desarrollo, se sabe que la mayoría de los casos con función renal disminuida son asintomáticos o se desconocían. Desafortunadamente, los estudios de prevalencia en los países en desarrollo con frecuencia, por cuestiones de presupuesto emplearon prueba de detección de proteinuria por tira reactiva, como un primer paso, seguido por la determinación de la Cr sérica, solo en casos con proteinuria. Esta estrategia pasa por alto los casos de ERCnt temprana e incluso avanzada que cursa con escasa proteinuria, cuadro clínico

coincidente con lo observado en la enfermedad renal crónica en Centroamérica y Sri Lanka.

▪ Diseños de estudio viables para investigar la salud renal en los trabajadores migrantes (un ejemplo interesante es el de los trabajadores de construcción nepaleses, que vuelven de los estados del Golfo, en quienes de manera anecdótica se refiere que presentan un aumento en el riesgo de ERC al regresar).

Referencias

1. www.healthdata.org/gbd
2. <http://www.usrds.org/adr.aspx>
3. 2015 Annual Data Report, Volume 2, Chapter 13, United States Renal Data System accessed at <http://www.usrds.org/2015/view/Default.aspx>
4. http://www.usrds.org/2014/view/v2_10.aspx
5. Abraham G, Varughese S, Thandavan T, Iyengar A, Fernando E, Naqvi SA, Sheriff R, Ur-Rashid H, Gopalakrishnan N, Kafle RK. Chronic kidney disease hotspots in developing countries in South Asia. *Clin Kidney J.* 2016 Feb;9(1):135-41. doi: 10.1093/ckj/sfv109. Epub 2015 Nov 17.
6. Reddy DV, Gunasekar A. Chronic kidney disease in two coastal districts of Andhra Pradesh, India: role of drinking water. *Environ Geochem Health.* 2013 Aug; 35(4):439-54
7. Jafar TH, Chaturvedi N, Gul A, Khan AQ, Schmid CH, Levey AS. Ethnic differences and determinants of proteinuria among South Asian subgroups in Pakistan. *Kidney Int.* 2003 Oct;64(4):1437-44.
8. Jafar TH, Levey AS, Jafary FH, White F, Gul A, Rahbar MH, Khan AQ, Hattersley A, Schmid CH, Chaturvedi N. Ethnic subgroup differences in hypertension in Pakistan. *J Hypertens.* 2003 May;21(5):905-12.
9. Singh AK, Farag YMK, Mittal BV, Subramanian KK, Reddy SRK, Acharya VN, Almeida AF, Channakeshavamurthy A, Ballal, HS, Gaccione P, Issacs R, Jasuja S, Kirpalani AL, Kher V, Modi GK, Nainan G, Prakash J, Rana DS, Sreedhara R, Sinha DK, Shah BV, Sunder S, Sharma RK, Seetharam S, Ruju TR, Rajapurkar MM. Epidemiology and risk factors of chronic kidney disease in India – results from the SEEK (Screening and Early Evaluation of

Kidney Disease) study. *BMC Nephrology* 2013, 14:114

10. Rajapurkar MM, Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, Gang S, Gupta A, Modi G, Pahari D, Pisharody R, Prakash J, Raman R, Rana DS, Sharma RK, Sahoo RN, Sakhuja V, Tatapudi RR, Jha V. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol* 2012; 13:10.

11. Lai, M-N, Lai J-N, Chen P-C, Tseng W-L, Chen Y-Y, Hwang J-S, Wang JDW. Increased Risks Of Chronic Kidney Disease Associated With Prescribed Chinese Herbal Products Suspected To Contain Aristolochic Acid. *Nephrology* 2009; 14, 227–234 Doi:10.1111/J.1440-1797.2008.01061.X

12. Yang CS, Lin CH, Chang SH, Hsu HC. Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:313-8.

13. Yang L, Su T, Li XM, Wang X, Cai SQ, Meng LQ, et al. Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:292-8.

14. Lai MN, Lai JN, Chen PC, Tseng WL, Chen YY, Hwang JS, et al. Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid. *Nephrology (Carlton).* 2009;14: 227-34.

15. Zaied C, Bouaziz C, Azizi I, Bensassi F, Chour A, Bacha H, Abid S Presence of ochratoxin A in Tunisian blood nephropathy patients. Exposure level to OTA. *Exp Toxicol Pathol.* 2011 Nov;63(7-8):613-8. doi: 10.1016/j.etp.2010.05.001. Epub 2010 Aug 12.

16. Ehlinger CG Does exposure to toxic metals have a role in the development of Mesoamerican Nephropathy (MeN)? (this volume)

17. Hoy WE, Kincaid-Smith P, Hughson MD, Fogo, AB, Sinniah R, Dowling J, Samuel T, Mott SA, Douglas-Denton RN, Bertram JF. CKD in aboriginal Australians. *Am J Kidney Dis.* 2010 56(5):983-93

18. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY-M, Yang C-W. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet* 2013, Vol 382:260–272, 20 July 2013

**¿En qué países y ocupaciones se ha informado una cantidad excesiva de casos de ERCnT y cómo se ha estudiado en los lugares donde no hay registros?
América del Sur y Centroamérica**

Agnes Soares da Silva*, **José Escamilla***,
Lenildo Moura*, **Isaías Valente Prestes**** y
Patricia Ruiz*

*Organización Panamericana de la Salud, OPS/
OMS; **Universidade Federal do Rio Grande
do Sul - Programa de Pós-Graduação em
Epidemiologia

¿Qué sabemos?

Los estudios de prevalencia que presentan datos sobre enfermedades renales crónicas no tradicionales (ERCnT) son escasos, y los registros de pacientes en terapia sustitutiva en los países en que esta entidad se presenta son voluntarios, y con frecuencia omiten el diagnóstico etiológico y por ende el número o el porcentaje de pacientes con ERCnT. Muy pocos países tienen información sobre la prevalencia y la distribución de la ERCnT. Algunos países tienen medios para estimar la incidencia y prevalencia de la población con enfermedad renal terminal (ERT) que reciben terapia sustitutiva, cuando el acceso a los servicios de atención de la salud es elevado y los datos sobre la morbilidad de diferentes fuentes están disponibles para ser analizados, como en Brasil, por ejemplo. Presentaremos parte de la información recolectada de los artículos revisados por pares sobre la incidencia y la prevalencia de la ERC en Brasil y los cálculos de la ERCnT en algunos países con base en los registros voluntarios.

Los datos de mortalidad siguen siendo la información más confiable disponible en todos los países. La base de datos del registro de mortalidad de la OPS está disponible en línea con módulos fáciles de usar para recuperación y visualización de datos predeterminados (1). Sin embargo, es

importante destacar que todavía hay problemas con los datos de mortalidad que deben considerarse en cualquier análisis (2). Una limitación es el retraso de los informes; la mayoría de los países de Centroamérica están incluidos hasta 2013, pero El Salvador solamente está incluido hasta 2012 (2). Otras limitaciones son la cobertura y la calidad de los datos. El Salvador y Paraguay informaron un 19 % y 10 %, respectivamente, de “causas de muerte desconocidas o mal definidas”.(2) El registro deficiente de la mortalidad alcanza un 39 % (Perú), y es de aproximadamente 21 % en El Salvador y del 25 % en Nicaragua (2). Existen grandes diferencias en el empleo del código ICD10 en los certificados de defunción, entre otros problemas. No es posible separar la ERCnT utilizando los datos de mortalidad disponibles, pero es posible explorar diferencias en la mortalidad de ERC entre los países de la región, las cuales se presentarán.

Estudios de incidencia y prevalencia con base en la población

Una búsqueda sistemática de la literatura publicada revela pocos estudios sobre la incidencia o prevalencia de la ERC en las poblaciones nacionales de Sudamérica, Centroamérica y el Caribe.

Un informe exploró la prevalencia y la variación regional de la ERC en una población de mayor edad en **Costa Rica**. Este estudio utilizó datos del Estudio de Longevidad y Envejecimiento Saludable de Costa Rica (CRELES, por sus siglas en inglés), y confió en la definición de un caso de ERC con base en una TFGe medida de $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.(3) Aproximadamente el 20 % de los adultos mayores (60 años o más) cumplieron con la definición de caso. La ERC se produjo con más frecuencia entre mujeres (21 %), que entre hombres (17 %). La prevalencia de la ERC entre adultos mayores (ajustada para los factores de riesgo de ERC tradicionales) fue más alta en altitudes elevadas, pero también demostró una sorprendente variación regional en dos provincias de las tierras bajas: Guanacaste y Limón; la primera, una región conocida por la ERCnT endémica en Costa Rica, que se destaca por su elevada prevalencia.

En **Perú**, un estudio basado en la población (CRONICAS) determinó una prevalencia total de ERC (TFGe < 60 ml/min/1.73 m²) de 16.8 %. De manera similar al estudio de población en Costa Rica, pero a diferencia de estudios regionales de Centroamérica, la prevalencia en mujeres era más elevada (23.4 %), que en hombres (10.3 %). Los autores también observan que la edad avanzada y la diabetes eran variables predictivas independientes de la ERC. No se menciona la ERCnT (4).

Existen algunos cálculos disponibles sobre la incidencia de ERC en la población de **Colombia**, donde se estima que el 52 % de la población tiene cobertura a través del sistema del seguro social. Mediante el uso de los datos de 2004 de ese sistema, se estima que las causas más importantes de

la ERC nueva son la diabetes mellitus (33 %), la hipertensión (29 %), la glomerulonefritis (8 %) y otras causas, que incluyen algunas desconocidas (30 %). La edad promedio de los pacientes nuevos fue de 54 años. (5)

Un informe de ERC en un grupo étnico específico proviene de **Argentina**. La prevalencia de ERC ajustada (edad y sexo) en los aborígenes Toba de la provincia de Chaco se estimó en 5.5 % (ERC en etapa 3): 9.5 % de ellos tenía diabetes y 76.2 % hipertensión arterial.(6) Los autores no presentan el porcentaje que no está relacionado con ambos factores de riesgo. La proteinuria fue muy prevalente en el grupo etario mayor a 45 años, pero no relacionada con el deterioro de la TFGe, que los autores informan como similar a los hallazgos en los aborígenes australianos.

Tabla 1. Prevalencia e incidencia de la TRS en América Latina en el año 2010 (8).

País	Prevalencia (por 10⁶)	Incidencia (por 10⁶)	% de la ERC de causa desconocida
Nicaragua	37	ND	-
Guatemala	123.3	10.7	-
Paraguay	148.7	33.3	-
Bolivia	153.1	ND	-
República Dominicana	165	ND	-
Honduras	187.2	197.1	-
Cuba	303.9	99	-
Peru	335.3	34.3	-
Costa Rica	338.8	ND	-
Ecuador	405.9	127.7	-
Venezuela	457.4	ND	-
Panamá	517.3	ND	-
Colombia	533.1	141.9	-
El Salvador	562.4	ND	-
Brasil	708.7	173.7	8-42% (9,10)
Argentina	777.8	152.5	nuevo 25 %; (≥ 40 % son > 50 años de edad) (11)
Uruguay	1,031.10	161	-
Chile	1,136.70	174.9	22 % en diálisis (12)

El artículo de Trujillo y Correa-Rotter proporciona un informe de la prevalencia de la ERC para subpoblaciones específicas de países de centroamérica en este informe. (7)

Morbilidad con base en el registro de tratamiento de la ERT y la TRS

En la mayoría de los países latinoamericanos, los reportes son voluntarios y pocos países cuentan con información relacionada con la Enfermedad Renal Crónica (**Tabla 1**). La información que proporcionan los registros nacionales determina la calidad de los datos del registro regional. La heterogeneidad o incluso la ausencia de registros en algunos países latinoamericanos es congruente con las desigualdades para los pacientes con ERT de acceder a la TRS en esos países, al igual que la disponibilidad de personal calificado (8).

Un caso de estudio: Brasil

Sesso *et al.* encuestaron centros de TRS en 2013 en representación de la Sociedad Brasileña de Nefrología. (9) La mitad de las 658 unidades registradas por la Sociedad y que tratan de manera activa a pacientes con ERC crónica completaron una encuesta sobre prevalencia. La prevalencia de la TRS era de 499 por millón de habitantes, con grandes diferencias entre las regiones del país: Norte (284); Noreste (358);

Centro-Oeste (589); Sudeste (597) y Sur (622). Los pacientes en su mayoría eran hombres (58%) y casi dos tercios (62.6%) entre 19 y 64 años de edad.

Gracias al uso de diferentes fuentes de datos, Moura *et al.* evaluaron a todos los pacientes (2000-2012) con ERT definidos como aquellos con reembolso de diálisis con financiación pública por un mínimo de tres meses, para eliminar los casos de insuficiencia renal aguda. Se identificó a un total de 280.667 pacientes que se estimó que representaban el 85% de todos los pacientes en TRS en Brasil. La distribución de los pacientes con base en la raza fue similar a la población general, de acuerdo con el censo brasileño. La prevalencia de la ERT aumentó 47% en el periodo; la incidencia aumentó 20% en ambos sexos y en todas las regiones del país, en particular en los grupos de edad avanzada (10).

La evaluación de la ERC de origen desconocido demostró ser difícil cuando se comparaban estas dos fuentes de datos. Según una encuesta de autoevaluación, Sesso *et al.* reportaron que solo el 8 % de los casos estaban mal definidos o eran de etiología desconocida (9). Por el contrario, Moura *et al.*, utilizando un conjunto de datos mucho más grande que se recuperó directamente de las notificaciones del sistema de pago del SUS (Sistema Único de Salud de Brasil), reportaron el 42.3% de los casos como indeterminados (10). Un estudio que se realizó en San

Tabla 2 - Índices* ajustados de ERCd, todas las edades, 2009 a 2012, Brasil

Región	Estados	2009	2010	2011	2012
Centro-oeste	MT, MS, GO, DF	48	48	53	56
Nordeste	MA, PI, CE, RN, PB, PE, AL, SE, BA	46	46	50	55
Norte	AC, RO, AM, RR, PA, AM, TO	36	41	31	30
Sudeste	MG, ES, RJ, SP	72	73	76	74
Sur	PR, SC, RS	74	76	90	87

(*índices /10⁶ ajustados para la población brasileña)

Figura 1. Índices* de incidencia de ERCnt (Enfermedad Renal Crónica de Causas no Tradicionales), estados, Brasil, 2012 (*índices /10⁶, no ajustados)

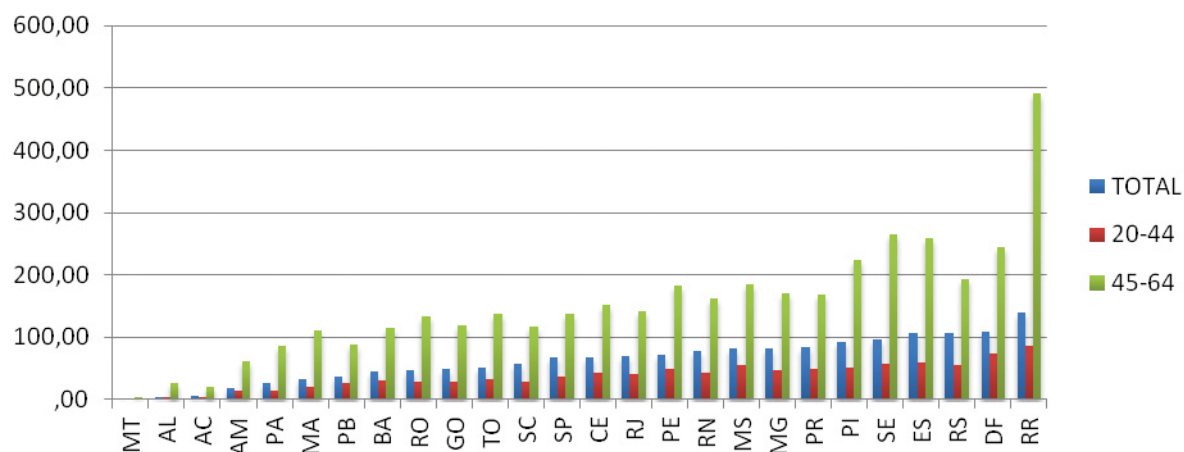


Tabla 3 - Índices* de mortalidad prematura de la ERC (N17-N18) entre hombre y mujer, en el continente americano, 2001 y 2010 (Fuente: Base de datos de mortalidad de la OPS)

País	2001		2010		Diferencia del índice
	Índice	hombre/mujer	Índice	hombre/mujer	
Argentina	10.62	1.7	9.87	1.6	-0.8
Bolivia	9	1.1	na	NA	-
Brazil	6.33	1.6	5.93	1.6	-0.4
Chile	5.78	1.6	5.98	1.5	0.2
Colombia	5.8	1.5	6.29	1.4	0.5
Costa Rica	6.13	1.8	7.66	2.1	1.5
Cuba	3.28	1.1	3.41	1.2	0.1
Dominican Republic	4.38	1.6	3.68	2.0	-0.7
Ecuador	15.28	1.2	10.36	1.5	-4.9
El Salvador	47.2	3.1	66.6	3.3	19.4
Guatemala	na	NA	24.74	1.2	-
Honduras	na	NA	2.75	1.5	-
Mexico	12.36	1.2	10.66	1.5	-1.7
Nicaragua	24.15	3.6	44.7	4.4	20.6
Panama	8.26	1.9	10.86	2.7	2.6

País	2001		2010		Diferencia del índice
	Índice	hombre/mujer	Índice	hombre/mujer	
Paraguay	8.59	1	12.08	1.4	3.5
Peru	10.4	1	11.32	1.1	0.9
Uruguay	3.71	1.4	4.69	1.3	1.0
Venezuela	na	NA	8.43	1.4	-
Total	7.42	1.4	7.35	1.5	-0.1

* Índices de mortalidad ajustados por edad

Pablo informa índices altos de la Enfermedad Renal Crónica de Etiología Desconocida (ERCd) en pacientes en Terapia Renal Sustitutiva (TRS) que nunca han visitado un nefrólogo antes de la TRS (24). Es evidente que sin una evaluación completa y sistemática de las causas de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), no se reportará de forma constante la proporción de pacientes sin causas conocidas.

Un estudio exploratorio en Brasil

Mediante el uso de la misma base de datos de SUS que utilizaron Moura *et al.* (10), hemos realizado un análisis exploratorio de la distribución dentro del país del 42.3% de los casos que se identificaron como ERCd, para el periodo comprendido entre 2009 y 2012, los cuales se presentan aquí (datos no publicados). Moura *et al.* (13) publicaron los detalles de los métodos que se utilizaron para la vinculación de las bases de datos y para las estimaciones actuales. En el grupo ERCd, aproximadamente el 60 % de la población que se estudió fue de sexo masculino, una proporción que no varió por regiones del país. La distribución de los índices totales de ERCd por regiones del país, adaptada a la población brasileña, se presenta en la Tabla 2 y muestra los índices más altos en las regiones sudeste y sur. Sin embargo, los estados que presentan los índices más altos de ERCd no solo se concentran en estas regiones. La Figura 1 muestra el índice no ajustado por millón de habitantes por estado para el año 2012, en comparación con los índices totales, y aquellos por grupos de edad de 20 a 44 y de 45 a 64. Esta figura mues-

tra claramente los índices más altos en el grupo de 45 a 64 años. Existen grandes diferencias en el tamaño de la población, la distribución por edades y los servicios de TRS especializados en diferentes áreas del país, lo que puede explicar, al menos en parte, las diferencias que se observaron. Por lo tanto, se necesita un análisis más profundo para entender esta distribución.

Base de datos de mortalidad

En el continente americano como una región, el índice de enfermedades del sistema urinario ajustado por edad es la décima causa de muerte, y en el grupo de edad de 30 a 69 años, es la treceava. En El Salvador durante el año 2012, las enfermedades del sistema urinario fueron la primera causa de mortalidad independientemente de la edad, con índices más altos en el grupo de edad de 30 a 69 años. En Nicaragua, fueron la tercera y segunda, respectivamente, en el mismo grupo de edad. En el mismo año, en Perú fue la quinta causa de muerte en todas las edades, pero la octava en el grupo de 30 a 69 años. También estuvo entre las primeras diez causas de muerte en los siguientes países (índices no ajustados): Argentina (6º), Brasil (10º), Colombia (9º), Costa Rica (9º), Ecuador (9º), Guatemala (8º), México (8º), Panamá (6º), Paraguay (9º), Estados Unidos (9º), y Uruguay (8º). Sin embargo, solo en algunos de estos países este grupo de enfermedades se mantiene dentro de las primeras causas de muerte en el grupo de edad de 30 a 69 años, que corresponde al grupo de interés para la prevención de las enfermedades no transmisibles. Los índices de

mortalidad de la ERC (N18) son $> 10/100\ 000$ en Nicaragua (42.8), El Salvador (41.9), Guatemala (13.6) y Panamá (12.3).

La Tabla 3 muestra los índices de mortalidad prematura de la ERC adaptados para 2001 y 2010 (los mejores datos disponibles para la comparación entre países), junto con las proporciones de los índices de hombre/mujer. Para algunos países, la proporción entre hombre/mujer es mayor a 2.0 en ambos periodos.

ERCnt y ocupación

Aunque la Nefropatía Mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés) a menudo se describe como una epidemia de los trabajadores agrícolas, en Centroamérica los trabajadores de la caña son claramente la población más afectada (14). Varios estudios sugieren que la Nefropatía Mesoamericana puede aparecer entre los mineros y los trabajadores de la construcción (15,16), los trabajadores del algodón (17) y los agricultores de subsistencia. (18) Sin embargo, todos estos estudios son transversales y la mayoría de los datos recolectados se basan en la ocupación actual y, por lo tanto, no son concluyentes. Además, el corte de caña de azúcar es un trabajo temporal, y muchos de estos trabajadores son también agricultores de subsistencia o trabajan en la construcción. Se realizaron dos estudios que no encontraron un aumento del riesgo entre los agricultores de subsistencia (16, 17). Al contrario de los trabajadores contratados, los agricultores independientes a pequeña escala tienen control sobre sus horas de trabajo y pueden evitar las temperaturas más altas. Además son autónomos en la decisión sobre el uso de agroquímicos. Este grupo se debe estudiar mejor para recomendar las medidas políticas que sean necesarias.

En Brasil, a partir de la década de 1980 hasta 2006, la cantidad de la zafra aumentó de cuatro toneladas a doce toneladas por día (19). El pago se recibe por la cantidad cosechada y el aumento de la demanda de este trabajo se identificó como la causa de muerte de 21 zafreiros en el interior de San Pablo entre 2004 y 2007. Entre ellos se encontraban jóvenes trabajadores migrantes de otras regiones del país, especial-

mente del nordeste (20,21). Hay estimaciones de un estudio realizado en el principio y en el final de una temporada de zafra con 28 trabajadores de la caña de azúcar saludables en San Pablo, Brasil. Al final de la jornada diaria de la temporada, todos los individuos presentaron una disminución del índice estimado de filtración glomerular en aproximadamente un 20 %. El 18.5 % presentó un aumento de la creatinina en suero. Los cambios se asociaron con un aumento de la creatinofosfoquinasa (CPK) y otros biomarcadores de daño renal, inflamación sistémica, deshidratación, estrés oxidativo y rhabdomiólisis (22).

Los trabajadores migrantes

En Costa Rica, los trabajadores temporales con frecuencia provienen de Nicaragua para las actividades de la zafra (23). Hay una serie de otros estudios que muestran que los trabajadores migrantes internos son una parte importante de la mano de obra en las plantaciones de caña de azúcar en San Pablo (20). Es necesario comprender y contemplar el flujo de la migración de la mano de obra entre países o regiones dentro de un país durante la temporada de cosecha, en la búsqueda de posibles zonas con alta concentración de casos de ERCnt.

¿Qué necesitamos saber?

Se debería prestar más atención a las causas de los índices altos de ERC de etiología desconocida en algunos de los países de la región.

Se han recomendado los estudios de prevalencia para evaluar la exposición a los factores de riesgo de la ERC y la disfunción renal en diferentes ocupaciones.

Hay una necesidad urgente de analizar la evidencia y cuantificar los riesgos para la salud que representa el pago por producción para los trabajadores.

Así mismo, el impacto del flujo de migración de la mano de obra durante la temporada de cosecha sobre la prevalencia de la ERCnt dentro y entre los países.

¿Cómo podemos avanzar?

Centrar los estudios futuros en lugares con

mayores probabilidades de presentar el mismo tipo de condiciones de trabajo que en Centroamérica y explorar los patrones de la distribución de la ERC dentro de las regiones de los países, para identificar las posibles áreas y ocupaciones en donde los índices de prevalencia son más altos en edades más jóvenes. Necesitamos más información sobre los trabajadores inmigrantes.

Como se ha señalado mediante análisis recientes de la OPS, las oficinas de estadística de salud en los países de la Región de las Américas están implementando sistemas de información para producir datos confiables, oportunos, válidos y precisos. Varios países han mejorado sus sistemas en los últimos años, sobre todo en relación con la mortalidad. Sin embargo, sigue habiendo problemas en relación con la morbilidad y la vigilancia epidemiológica. Se deben reforzar los sistemas de información de la salud en la región, incluso las provisiones para un registro nacional de pacientes en diálisis.

Necesitamos una lista acordada de “causas posibles” que puedan respaldar la mejora de los códigos ICD 10 para la ERC, incluso las “causas asociadas”, que también se podrían utilizar en los certificados de defunción. Esto ayudaría a estandarizar la información y facilitaría la identificación de la ERCnt.

Referencias

1. PAHO (2015). Mortality Data. Available at: <https://hiss.paho.org/pahosys/>.
2. PAHO (2015). Health Situation in the Americas. Basic Indicators, 2014 (accessed 24 March 2016). Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=2394&Itemid=239
3. Harhay MN, Harhay MO, Coto-Yglesias F Bixby LR. Altitude and regional gradients in chronic kidney disease prevalence in Costa Rica: Data from the Costa Rican Longevity and Healthy Aging Study. *Tropical Medicine and International Health* volume 21 no 1 pp 41–51 January 2016 doi:10.1111/tmi.12622
4. Francis ER, Kuo C-C, Bernabe-Ortiz A, et al. Burden of chronic kidney disease in resource-limited settings from Peru: a population-based study. *BMC Nephrology*. 2015;16:114. doi:10.1186/s12882-015-0104-7.
5. Gómez RA. Renal Disease in Colombia. *Renal Failure*, 2006; 28:643–647,
6. Bianchi ME1, Farías EF, Bolaño J, Massari PU. Epidemiology of renal and cardiovascular risk factors in Toba Aborigines. *Ren Fail*. 2006;28(8):665–70.
7. Trujillo Z and Correa-Rotter R. What is known about the Burden and Clinical Characteristics of Mesoamerican Nephropathy? (this volume).
8. Gonzalez-Bedat IM, Rosa-Diez G, Pecoits-Filho R, Ferreira A, García-García G, Cusumano A, Fernandez-Cean J, Noboa O, and Douthat W. Burden of disease: prevalence and incidence of ESRD in Latin America. *Clinical Nephrology*, Vol. 83 – Suppl. 1/2015 (S3-S6)
9. Sesso RC, Lopes AA, Saldanha Thomé F, Lugon JR, dos Santos DR. Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - Trend analysis between 2011 and 2013. *J Bras Nefrol* 2014;36(4):476-481. DOI: 10.5935/0101-2800.20140068
10. Moura, L. D., Prestes, I. V., Duncan, B. B., Saldanha Thome F & Schmidt, M. I. (2014) (a). Dialysis for end stage renal disease financed through the Brazilian National Health System, 2000 to 2012. *BMC Nephrology*, 2014, 15:111
11. Marinovich S, Lavorato C, Bisigniano L, Soratti C, Hansen Krogh D, Celia E, Fernández V, Tagliafichi V, Rosa Diez G, Fayad A: Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2012. Sociedad Argentina de Nefrología e Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante. Buenos Aires, Argentina. 2013.
12. Poblete Badal H. XXXII Cuenta de Hemodiálisis Crónica (HDC) en Chile. Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de Diálisis, 2012 (accessed 30 March 2016) Available at: http://www.fmc-ag.cl/_file/file_2_cuentahemodialisis2013.pdf
13. Moura, L. D., Prestes, I. V., Duncan, B. B., & Schmidt, M. I. (2014). Construção de base de dados nacional de pacientes em tratamento dialítico no Sistema Único de Saúde, 2000-2012. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 23(2), 227-238
14. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic

kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: a call for interdisciplinary research and action. *Am J Public Health*. 2013 Nov;103(11):1927-30. doi: 10.2105/AJPH.2013.301594.

15. McClean MA, Amador JJ, Laws R, et al. Biological sampling report: Investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. 2012, Boston University School of Public Health: Compliance Advisor Ombudsman. Available at http://www.cao-ombudsman.org/documents/Biological_Sampling_Report_April_2012.pdf. Accessed January 2, 2016)

16. Wesseling C, Aragón A, González M, Weiss I, Glaser J, Rivard CJ, Roncal-Jiménez C, Correa-Rotter R, Johnson RJ. Heat stress, hydration, uric acid and Mesoamerican nephropathy: a cross-sectional study in workers of three occupations. Submitted.

17. Peraza S, Wesseling C, Aragón A, et al. Decreased kidney function among agriculture workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis* 2012;59:531-40

18. Vela XF, Henríquez DO, Zelaya SM, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in two Salvadoran farming communities, 2012. *ME-DICC Rev* 2014;16:55-60

19. Alves FJC. [Why are the sugar cane harvesters dying?] *Saúde Soc* 2006; 15(3):90-98.

20. Nunes da Silva AJ, Rodrigues Corrêa Filho H, Gronau Luz V, Oikawa Zangirolani LT, Fontana de Laat E, Oliveira Catanho da Silva F, Andrade Gouveia Vilela R, Migrant labor and wear-out in Manual sugarcane harvesting in São Paulo, Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2012;17:2831-2840. Available at: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63024360030>

21. Laat EF, Vilela RAG, Silva AJN, Luz VG. [Impact over the worn conditions: physical wear of sugarcane cutters]. In: *Impactos da Indústria Canavieira no Brasil*. Rio de Janeiro: Plataforma BNDES; 2008. p. 36-46

22. Paula Santos U, Zanetta DM, Terra-Filho M, Burdmann EA. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):792-9. doi: 10.1038/ki.2014.306. Epub 2014 Sep 17.

23. Crowe J, Nilsson M, Kjellström T, Wesseling C. Heat-related symptoms in sugarcane harvesters. *Am J Ind Med* 2015;58:541-8.

24. Cordeiro AC, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Study of the incidence of dialysis in São Paulo, the largest Brazilian city. *Clinics*. 2013;68(6):760-765. doi:10.6061/clinics/2013(06)06.

Epidemia de la Nefritis Intersticial Crónica en Comunidades Agrícolas en Sri Lanka (ERC en Sri Lanka)

Channa Jayasumana, Facultad de Medicina, Universidad Rajarata de Sri Lanka.

Introducción

Durante las dos últimas décadas, se ha observado un aumento significativo de casos de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en la zona árida de Sri Lanka, especialmente en la provincia Central del Norte. Se reconocen dos principales zonas climáticas en Sri Lanka: la zona húmeda, que ocupa la Región Sudeste y Central; y la zona árida, que ocupa la Región del Norte, Central Norte, y Este del país (Figura 1). En la zona árida, la precipitación media anual es de 1.000 mm a 1.500 mm, que se produce principalmente durante el periodo de monzones del noreste [1]. La provincia Central del Norte es una importante área de cultivo de arroz en la cual dos distritos, Anuradhapura y Polonnaruwa, contribuyen con el 19 % al 23 % de la producción total de arroz del país. Esta ERC inusual se describió por primera vez en 1994 entre los agricultores de arroz de mediana edad en la región de Padaviya en la provincia Central del Norte [2]. En esta epidemia se desconocía la etiología de la ERC. Por lo tanto, se utilizó inicialmente el término ERC de origen desconocido (ERCd) para identificar a estos pacientes. Sin embargo, y teniendo en cuenta los hallazgos epidemiológicos e histopatológicos, la enfermedad ahora se llama Nefritis Intersticial Crónica en Comunidades Agrícolas (NIA) en Comunidades Agrícolas.

Veinte años después del primer informe, la NIA en Comunidades Agrícolas es el problema más importante de salud pública en la provincia Central del Norte con más de 69 000 pacientes y muchas muertes [3]. La enfermedad se está propagando a escala epidémica a otras

áreas agrícolas adyacentes en las provincias del Este, Noroeste y Uva de Sri Lanka. El área afectada abarca un tercio de la masa terrestre de Sri Lanka. Es interesante señalar que se registraron muy pocos pacientes en la provincia del Norte de Sri Lanka, la cual comparte suelo, clima, agricultura y patrones de trabajo similares con las regiones endémicas de NIA en Comunidades Agrícolas (Figura 2).

Prevalencia

La causa subyacente de la insuficiencia renal no se identificó en el 82% de los pacientes con ERC, atendidos en la clínica renal del Hospital Universitario de Anuradhapura entre 2000 y 2002 [4]. El grupo de estudio de la OMS informó una prevalencia estandarizada por edad de NIA en Comunidades Agrícolas mayor en las mujeres 16.9 % (95 % CI = 15.5 % a 18.3 %) que en los hombres 12.9 % (95 % CI = 11.5 % a 14.4 %), pero señaló que se vieron etapas más avanzadas de NIA en Comunidades Agrícolas con mayor frecuencia en los hombres (etapa 3, hombres 23.2 % y mujeres 7.4 %; etapa 4 hombres 22 % y mujeres 7.3 %; $p < 0.001$) [5].

Cuadro clínico

La NIA en Comunidades Agrícolas es una enfermedad que progresa lentamente. Los pacientes cursan asintomáticos durante las primeras etapas de la enfermedad. Athuraliya y otras áreas informaron que el perfil de síntomas de los pacientes con ERCd ($n=109$) era esencialmente normal, a excepción de elevación de creatinina en sérica (2.51 ± 2.06 mg/dl) y presencia de riñones pequeños bilaterales (longitud media bipolar relativa 5.36 ± 0.91 cm) medidos por ultrasonido. Las muestras de orina no tenían sedimento activo, ocasionalmente tenían cilindros hialinos y granulares [6]. La enfermedad se caracteriza por la presencia de proteinuria tubular (alfa-1 y beta-2-microglobulina) y los altos niveles de Lipocalina asociada a la Gelatinasa de Neutrófilos (NGaL) (> 300 ng/mg de creatinina/dl) [7]. Nanayakkara y otras áreas mostraron que la excreción urinaria de alfa-1 microglobulina es elevada en pacientes con NIA en Comunidades Agrícolas en una etapa tem-

prana, lo que indica que el daño tubular renal y la disfunción epitelial tubular se producen en una etapa temprana en la NIA [8]. La evolución lenta, la presencia de proteinuria mínima en la orina sin sedimento activo, riñones pequeños ultrasonográficamente e hipertensión de larga duración en la ausencia de diabetes favorecen fuertemente una enfermedad tubulointersticial. Otro estudio muestra una elevación significativa de los niveles de ácido úrico en suero (7.83 ± 1.32 mg/dl) en pacientes con NIA en Comunidades Agrícolas en comparación con individuos sanos (5.14 ± 2.87 mg/dl) [9].

Diagnóstico

En el año 2009, el Ministerio de Salud (MS) de Sri Lanka introdujo tres criterios para diferenciar la NIA en Comunidades Agrícolas de la ERC habitual [10]:

- a. Sin antecedentes ni tratamiento de la diabetes mellitus y/o hipertensión grave, sin antecedentes de mordedura de serpiente, enfermedad urológica de etiología conocida o glomerulonefritis.
- b. Nivel de hemoglobina glucosilada normal (HbA1C < 6.5 %).
- c. Presión arterial < 160/100 mmHg sin tratamiento o 140/90 mmHg en un máximo de dos agentes antihipertensivos.

Wanigasuriya y colaboradores utilizaron criterios diferentes para su investigación. Reclutaron pacientes con una creatinina sérica mayor de 2 mg/dl sin una causa subyacente obvia [11]. Athuraliya y otras áreas utilizaron la proteinuria detectada en dos de los tres puntos en el tiempo (durante un periodo de 3 a 4 meses en una muestra de orina limpia por la madrugada) con una tira reactiva y lo confirmaron mediante pruebas con calor como prueba de detección [6]. El grupo de estudio de la OMS utiliza una relación de albúmina/creatinina de ≥ 30 mg/g empleando la creatinina en una muestra inicial de orina, y se confirmó en una visita repetida, para identificar a los pacientes con ERC. También utilizaron criterios del Ministerio de Salud para distinguir los pacientes con NIA en Comunidades Agrícolas.

Histopatología

Los resultados han demostrado nefritis intersticial tubular asociada con infiltración con células mononucleares, esclerosis glomerular y atrofia tubular [12]. Los investigadores en Athuraliya y otras áreas llevaron a cabo 26 biopsias renales y encontraron fibrosis renal, esclerosis glomerular, atrofia tubular y espacio intersticial activo con infiltrado inflamatorio [6]. Un análisis retrospectivo de 211 biopsias renales en pacientes asintomáticos con NIA en Comunidades Agrícolas reveló que la enfermedad temprana entre pacientes asintomáticos se caracteriza por fibrosis intersticial sin inflamación significativa, esclerosis glomerular y función glomerular conservada. La ausencia de hipertensión asociada a cambios vasculares en las primeras etapas de la enfermedad hace que la hipertensión sea un agente etiológico poco probable. En los casos avanzados, la hipertensión es probablemente secundaria al daño renal avanzado [13]. En otro estudio retrospectivo de 251 biopsias renales, investigadores de Wijetunga y otras áreas identificaron características histopatológicas de las primeras cuatro etapas de la NIA en Comunidades Agrícolas en Sri Lanka [14]. La característica predominante de la enfermedad en fase I se caracterizó por fibrosis intersticial leve y moderada, mientras que la mayoría de los casos no demostraron ninguna evidencia de inflamación intersticial. La enfermedad en fase II incuye fibrosis intersticial moderada con o sin inflamación intersticial leve. En fase III se presenta con fibrosis intersticial moderada y grave, inflamación intersticial moderada, atrofia tubular y glomeruloesclerosis leve. Finalmente, en fase IV se caracteriza por fibrosis intersticial e inflamación grave, atrofia tubular y glomeruloesclerosis. Según los autores, una posible explicación es la lesión del epitelio tubular debido a la exposición crónica a dosis bajas de las toxinas del medio ambiente. La otra explicación es la exposición episódica a altas concentraciones de toxinas que dan lugar a la nefritis tubulointersticial aguda que posteriormente se sustituye por fibrosis intersticial progresiva. Además, han demostrado la progresión de las características patológicas asociadas con reducción progresiva de filtración glomerular (TFG), y sostuvieron

que la lesión renal inicial se produce a una edad temprana. La enfermedad tubulointersticial con inmunofluorescencia negativa (IgG, IgM y el complemento-3) favorecen en mayor medida la exclusión de un origen infeccioso [6].

Etiología

Wanigasuriya y otras áreas describen que ser agricultor ($P < 0.001$), utilizar plaguicidas ($P < 0.001$), consumir agua de pozo ($P < 0.001$) estar en el campo ($P < 0.036$), tener antecedentes familiares de disfunción renal ($P < 0.001$), haber recibido tratamiento ayurvédico en el pasado ($P < 0.001$) y tener una historia clínica que incluye una mordedura de serpiente ($P < 0.001$) fueron factores de riesgo para la NIA en Comunidades Agrícolas [11]. Athuraliya y colaboradores sostuvieron que tener una edad superior a 60 años (RM = 3.5, IC de 95 % = 1.6 a 7.4), ser agricultor (RM = 2.1, IC de 95 % = 1.4 a 3.3), tener antecedentes familiares de ERC (RM = 2.9, IC de 95 % = 1.2 a 7.2) y la exposición a los agroquímicos (RM = 5.6; IC de 95 % = 2.3 a 13.2) fueron factores de riesgo para la NIA en Comunidades Agrícolas. Además, mencionaron que la ERCd es poco probable que sea secundaria al uso de analgésicos, ya que los pacientes no tomaron analgésicos durante largo tiempo [6]. Bandara y colaboradores sostuvieron que la dieta con un nivel elevado de cadmio (Cd) es un posible factor causante de la enfermedad [15]. Se informó un alto contenido de Cd en los rizomas de loto, arroz y tabaco, y llegaron a la conclusión de que la ingesta semanal provisional tolerable de Cd, con base en la exposición extrema a través del arroz y el pescado, era alta en el área. Meharg et. al. demostraron que la presencia de cadmio en las muestras de arroz de Sri Lanka es alta, y solo el arroz de Bangladesh tiene un contenido más alto, luego de comparar los niveles de cadmio en los granos de arroz de 12 países en cuatro continentes [16]. El grupo de investigación de la OMS señaló que el riesgo de la NIA en Comunidades Agrícolas se incrementó en individuos de más de 39 años de edad y aquellos que trabajan en el cultivo de hortalizas (RM = 1.926, IC de 95 % = 1.561 a 2.376 y RM = 1.195, IC de 95 % = 1.007 a 1.418, respectivamente, P

< 0.05). Además, mostró que los residuos de plaguicidas estaban por encima de los niveles de referencia en el 31.6 % de las personas con NIA en Comunidades Agrícolas. La frecuencia de detección de 2,4-D, 3,5,6-tricloropiridinol, p-nitrofenilo, 1-naftol, 2-naftol, glifosato y AMPA fue del 33 %, 70 %, 58 %, 100 %, 100 %, 65 % y 28 %, respectivamente [5]. También demostró que la concentración media de cadmio en la orina fue significativamente mayor en aquellos con NIA en Comunidades Agrícolas (1.039 $\mu\text{g/g}$) en comparación con los controles en las áreas endémicas y no endémicas (0.646 $\mu\text{g/g}$, $P < 0.001$ y 0.345 $\mu\text{g/g}$, $P < 0.05$), respectivamente. Se encontró una relación significativa dosis-efecto ($P < 0.05$) entre la concentración de Cd en la orina y la etapa de la insuficiencia renal crónica como la define la Fundación Nacional del Riñón de los EE.UU. En el mismo estudio, los autores informaron que las concentraciones de selenio en la orina son bajas en pacientes con ERCd [5].

Jayasumana y colaboradores comprobaron que la epidemia de la NIA en Comunidades Agrícolas entre los agricultores en el área árida de Sri Lanka se asocia con el consumo de agua de pozo, con un historial de consumo de agua de pozo abandonado y con la fumigación con glifosato en los campos de arroz [17]. También desarrollaron una hipótesis integral para explicar la aparición de la enfermedad. De acuerdo con esta hipótesis, la nefrotoxicidad química debido a los herbicidas, herbicidas surfactantes, metales pesados, alta dureza del agua subterránea y deshidratación crónica repetida son los causantes de la epidemia [18,19]. Siriwardhana demostró en un estudio realizado en Medawachchiya, en un área endémica de ERCd en la provincia Central del Norte, que trabajar más de seis horas diarias en el campo bajo el sol ($P < 0.003$), consumir solo agua de pozo ($P < 0.006$), consumir menos de tres litros de agua por día ($P < 0.04$) y tener un antecedente de malaria ($P < 0.027$) son factores que conducen al desarrollo de ERCd [20]. Sin embargo, el efecto del estrés por calor y la deshidratación crónica repetida en la NIA en Comunidades Agrícolas no se ha estudiado sistemáticamente en Sri Lanka. En un estudio de cohorte realizado por Senevirathna, se señaló

que la proporción de la NIA en Comunidades Agrícolas en la fase inicial fue mayor en el grupo de pacientes más jóvenes (66% de los pacientes en fase 1 son menores de 30 años), mientras que se observó una mayor proporción de la NIA avanzada en Comunidades Agrícolas (68.8 % de los pacientes en fase 5 tiene más de 50 años) en los grupos de mayor edad [21]. En el mismo estudio, se identificó la hipertensión como el principal factor para la progresión de la enfermedad. Un estudio realizado en Padaviya y Medawachchiya mostró que la mayoría de los pueblos afectados por la NIA en Comunidades Agrícolas se encuentran río abajo, lejos de los embalses y canales de riego [22].

Ciertos compuestos presentes en el agua subterránea y el suelo en el área donde la enfermedad es endémica se han postulado como posibles factores etiológicos de la NIA en Comunidades Agrícolas. Chandrajith y colaboradores plantearon la hipótesis que los niveles elevados de fluoruro en el agua subterránea en ciertas áreas en Sri Lanka podrían estar asociados con el aumento de la prevalencia de la NIA en Comunidades Agrícolas [23]. Jayawardana reveló que el número de pacientes de la NIA en Comunidades Agrícolas es alto en lugares en los que se observaron concentraciones elevadas de vanadio en el suelo [24]. Además, registraron que los niveles de vanadio en suelos no agrícolas de sitios con ERC superan significativamente el nivel de umbral máximo recomendado para el suelo (200 mg/kg).

En 2014, Dharma-wardana y colaboradores presentaron una nueva hipótesis sobre la base de un “aumento de ionicidad en el agua potable debido a la escorrentía de fertilizantes en el sistema del río, los procesos oxidación/reducción en el suelo y las características de tanque en cascada y acuíferos. La consiguiente exposición crónica a la alta ionicidad en el agua potable supone debilitar el riñón a través de un mecanismo de Hofmeister (proteína desnaturalizante)” [25].

La ocratoxina A, una toxina fúngica de origen natural, también se especuló como un agente etiológico de la NIA en Comunidades Agrícolas en Sri Lanka. Sin embargo, un estudio demostró que es un contaminante natural de los cereales

y las legumbres cultivadas en el área endémica de la NIA en Comunidades Agrícolas, y los niveles detectados estaban por debajo de los límites tóxicos [26]. Dissanayake y colaboradores identificaron la toxina de cianobacterias como una nefrotoxina potencial en las áreas endémicas de NIA en Comunidades Agrícolas [27]. Sin embargo, la contaminación de las aguas subterráneas en pozos poco profundos y pozos de tubo por la toxina de cianobacterias no se ha informado aún.

Nanayakkara y colaboradores identificaron la susceptibilidad genética como un factor de riesgo de la NIA en Comunidades Agrícolas mediante el uso de un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS, por sus siglas en inglés) [28]. El GWAS produjo una significativa asociación de todo el genoma con la NIA en Comunidades Agrícolas para un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés; rs6066043; $p=5.23 \times 10^{-8}$ en el análisis de loci de rasgos cuantitativos; $p=3.73 \times 10^{-8}$ en el análisis dicotómico) en *SLC13A3* (miembro 3 transportador de dicarboxilato dependiente del sodio). Para este SNP, la fracción atribuible fue del 50% y la razón de momios fue de 2.13.

Las diferencias en la incidencia de la ERC entre pacientes expuestos a condiciones del medio ambiente y factores de riesgo similares sugieren que es poco probable que un factor de riesgo singular sea responsable de la NIA en Comunidades Agrícolas. Es más probable que una interacción entre los factores de riesgo propuestos pueda contribuir al eventual desarrollo de la enfermedad.

Prevención

La NIA en Comunidades Agrícolas es un problema multifacético que requiere un enfoque integral y múltiple a corto, medio y largo plazo. La búsqueda de soluciones para la NIA en Comunidades Agrícolas debe ir más allá del modelo biomédico. Debido a que es una enfermedad irreversible, es fundamental identificar e implementar todas las estrategias conocidas para retrasar su progresión. El autor recomienda las siguientes medidas para proteger a las poblaciones de riesgo:

- Medidas sociales y políticas para garantizar

el agua potable libre de nefrotóxicas y asegurar una hidratación adecuada.

- Reducir al mínimo el uso de herbicidas a base de glifosato y fertilizantes de fosfato.
- Reducir al mínimo el uso de azúcar y bebidas azucaradas entre los agricultores.
- Promover el cultivo y la venta de las variedades tradicionales de arroz, verduras y frutas, que son menos dependientes de los agroquímicos.
- Desarrollar un método de prueba de detección basado en los primeros marcadores proximales de daño tubular y extender la prueba de detección de la NIA en Comunidades Agrícolas entre la comunidad para detectar la pérdida temprana de la función renal y para una mejor definición de la población de alto riesgo y las áreas afectadas.
- Promover la investigación básica y clínica de colaboración, con el fin de entender la patogénesis de la NIA en Comunidades Agrícolas e identificar las estrategias de protección para impedir su desarrollo y retrasar su progresión.

Referencias

1. Climate in Sri Lanka [Internet]. [cited 2014 Nov 25]. Available from: http://www.meteo.gov.lk/index.php?option=com_content&view=article&id=106&Itemid=81&
2. Jayasumana M, Paranagama P, Amarasinghe M, Wijewardane K, Dahanayake K, Fonseka S, et al. Possible link of Chronic arsenic toxicity with Chronic Kidney Disease of unknown etiology in Sri Lanka. 2013;3(1):64–73.
3. Data presented at the presidential taskforce for prevention of kidney diseases 06.06.2014 Colombo Sri Lanka. Ministry of Health, Sri Lanka. :2014.
4. Athuraliya T, Abeysekera D, Amerasinghe P, Kumarasiri P, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J.* 2009 Apr 21;54(1):23–5.
5. Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol. BMC Nephrology;* 2013 Jan;14(1):180.
6. Athuraliya NTC, Abeysekera TDJ, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int.* 2011 Dec;80(11):1212–21.
7. Jayasumana C. Sri Lankan Agricultural Nephropathy. International workshop on Chronic kidney disease of nontraditional causes. San Salvador: National Institute of Health, El Salvador; 2012 Nov 27.
8. Nanayakkara S, Senevirathna STMLD, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, et al. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med.* 2012 Mar;17(2):109–17.
9. Jayasumana C. PhD thesis, Rajarata University of Sri Lanka. 2015
10. Ministry of Health SL. Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology, Circular no 01-10/2009. 2009.
11. Wanigasuriya KP, Peiris-john RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka : an environmentally induced disease. *Trans R Soc Trop Med Hygiene.* 2007;101:1013–7.
12. Nanayakkara S, Komiya T, Ratnatunga N, Senevirathna STMLD, Harada KH, Hitomi T, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med.* 2012 May;17(3):213–21.
13. Wijetunge S, Ratnatunga NVI, Abeysekera DTDJ, Wazil AWM, Selvarajah M, Ratnatunga CN. Retrospective analysis of renal histology in asymptomatic patients with probable chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka. *Ceylon Med J.* 2013;2(September):142–7.
14. Wijetunge S, Ratnatunga NVI, Abeysekera TDJ, Wazil AWM, Selvarajah M. Endemic chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka : Correlation of pathology with clinical stages. *Indian J Nephrol.* 2014;24 (6):1–7.
15. Bandara JMRS, Senevirathna DMAN, Dasanayake DMRSB, Herath V, Bandara JMRS, Abeysekera T, et al. Chronic renal failure among farm families

in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia). *Environ Geochem Health*. 2008 Oct;30(5):465-78.

16. Meharg A, Norton G, Deacon C, Williams P, Adomako EE, Price A, et al. Variation in rice cadmium related to human exposure. *Environ Sci Technol*. 2013 Jun 4;47(11):5613-8.

17. Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S, Siribaddana S. Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka. *Environmental Health*. 2015; 14:6.

18. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: Are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health* 2014, 11:2125-47

19. Jayasumana MACS, Gunatilake S, Siribaddana SH. Simultaneous Exposure to Multiple Heavy Metals and Glyphosate May Contribute to Sri Lankan Agricultural Nephropathy. *BMC Nephrology* 2015;16:103.

20. Siriwardhana EARIE, Perera PAJ, Sivakanesan R, Abeysekera T, Nugegoda DB. Dehydration and malaria in augmenting the risk of developing chronic kidney disease in Sri Lanka. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2014;1-6. Available from: <http://www.indianjnephrol.org/preprintarticle.asp?id=140712>

21. Senevirathna L, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, et al. Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain etiology: a cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):191-8.

22. Jayasekera JMKB, Dissanayake DM, Adhikari SB, Bandara P. Geographical distribution of chronic kidney disease of unknown origin in North Central Region of Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2012;3(November):6-10.

23. Chandrajith R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TNC, Dissanayake CB, Abeysekera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDue) in Sri Lanka: geographic distribution and environ-

mental implications. *Environ Geochem Health*. 2011 Jun;33(3):267-78.

24. Jayawardana DT, Pitawala HMTGA, Ishiga H. Geochemical evidence for the accumulation of vanadium in soils of chronic kidney disease areas in Sri Lanka. *Environ Earth Sci*. 2014 Oct 29; DOI 10.1007/s12665-014-3796-2

25. Dharma-Wardana MWC, Amarasiri SL, Dharmawardene N, Panabokke CR. Chronic kidney disease of unknown aetiology and ground-water ionicity: study based on Sri Lanka. *Environ Geochem Health*. 2014 Aug 14; DOI 10.1007/s10653-014-9641-4

26. Wanigasuriya KP, Peiris H, Ileperuma N, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Could ochratoxin A in food commodities be the cause of chronic kidney disease in Sri Lanka? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Jul;102(7):726-8.

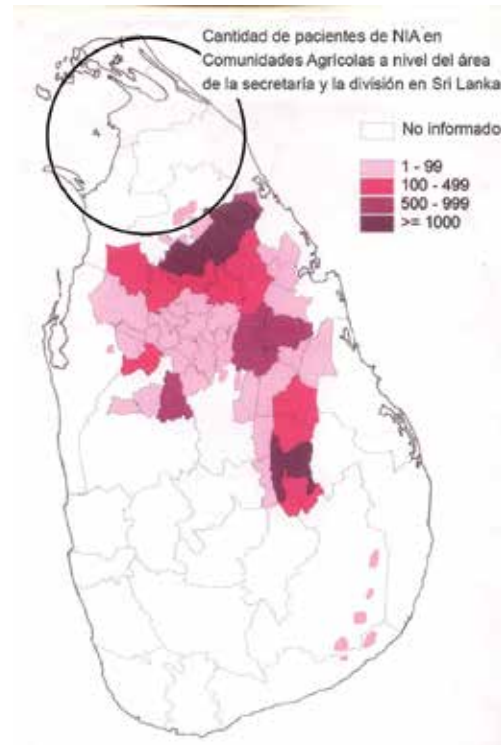
27. Dissananyake DM, JM J, Ratnayake P, Wickramasinghe W, YA R. The Short Term Effect of Cyanobacterial Toxin Extracts on Mice Kidney. Peradeniya University Research Sessions. Peradeniya: University of Peradeniya; 2011. p. 13.

28. Nanayakkara S, Senevirathna S, Abeysekera T, Chandrajith R, Ratnatunga N, Gunarathne E, et al. An Integrative Study of the Genetic, Social and Environmental Determinants of Chronic Kidney Disease Characterized by Tubulointerstitial Damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J Occup Health*. 2014;56(1):28-38.

Figura 1. Zonas climáticas de Sri Lanka



Figura 2. Distribución geográfica de la NIA en Comunidades Agrícolas en Sri Lanka (la provincia del Norte está marcada con un círculo)



Intervenciones, normas y la respuesta de los sistemas de salud en Centroamérica

Julietta Rodríguez Guzmán, OPS/OMS.

Introducción

Durante las dos últimas décadas, en Centroamérica se han reportado en forma creciente, altos índices de incidencia, prevalencia y mortalidad por Enfermedad Renal Crónica de Etiología Desconocida (ERCd) entre las poblaciones menos favorecidas, (1) que afecta a las comunidades agrícolas donde la pobreza y las oportunidades de trabajo son limitadas.

Las opciones de empleo disponibles en los trabajos agrícolas se dan en condiciones precarias e injustas. La mayoría de los trabajadores afectados por ERCd son hombres jóvenes entre los 18 y 35 años, trabajadores agrícolas, inmigrantes y trabajadores temporales, concentrados en la costa del Pacífico de Mesoamérica (2). Una investigación reciente ha demostrado también la participación temprana de niños y adolescentes en la mano de obra (3), como consecuencia del monocultivo de la caña de azúcar, la pobreza endémica en la región y la necesidad de aliviar las presiones financieras, a menudo como resultado de la muerte de un padre o miembro de la familia por la ERCd. Estos jóvenes son aún más susceptibles a trabajar en condiciones peligrosas, con bajos salarios y largas horas, y con incertidumbre sobre su futuro (4). La alta demanda de servicios clínicos de nivel terciario -servicios de nefrología que ofrecen diálisis, hemodiálisis y trasplante de riñón-, se ha convertido en un desafío para los sistemas de atención de la salud que operan en los países afectados. La presencia de recursos económicos y operativos limitados ha puesto en peligro su capacidad de respuesta, así como la salud y la vida de los trabajadores afectados. En general, la ERCd añade cargas sociales y económicas a sus familias, las

comunidades, los sistemas de atención de salud y la sociedad en su conjunto (1,2).

Los estudios etiológicos que se realizaron durante la última década no son concluyentes, pero sugieren claramente causas conocidas vinculadas al trabajo, factores agravantes del medio ambiente y desigualdades sociales, que destacan la etiología de varias causas de la enfermedad (1). Mientras que los equipos de investigación continúan realizando estudios sobre las exposiciones a los factores que parecen causar el daño a los riñones, los países han emitido políticas de salud pública para abordar el problema, y los sistemas de atención de salud han tomado medidas para detectar y brindar tratamiento cuando sea posible y para mitigar las consecuencias de la ERCd. Se ha puesto a prueba una de las intervenciones que tiene como objetivo controlar las condiciones de trabajo peligrosas y precarias, en un esfuerzo por documentar la eficacia y desarrollar prácticas de trabajo mejoradas en el largo plazo (5). Este artículo aborda las intervenciones, normas y respuestas del sector de la salud en los niveles subregional, regional y nacional para mitigar y controlar la epidemia; subsanar las deficiencias sociales y proponer algunas recomendaciones de políticas para controlar los efectos humanos, sociales y económicos devastadores de la epidemia.

Voluntad política traducida en políticas y acuerdos para enfrentar la epidemia

Para comprender mejor el alcance y el compromiso de los responsables de las políticas a nivel subregional, regional y nacional, a continuación se detalla una descripción de las acciones llevadas a cabo en estos tres niveles.

a) Nivel subregional

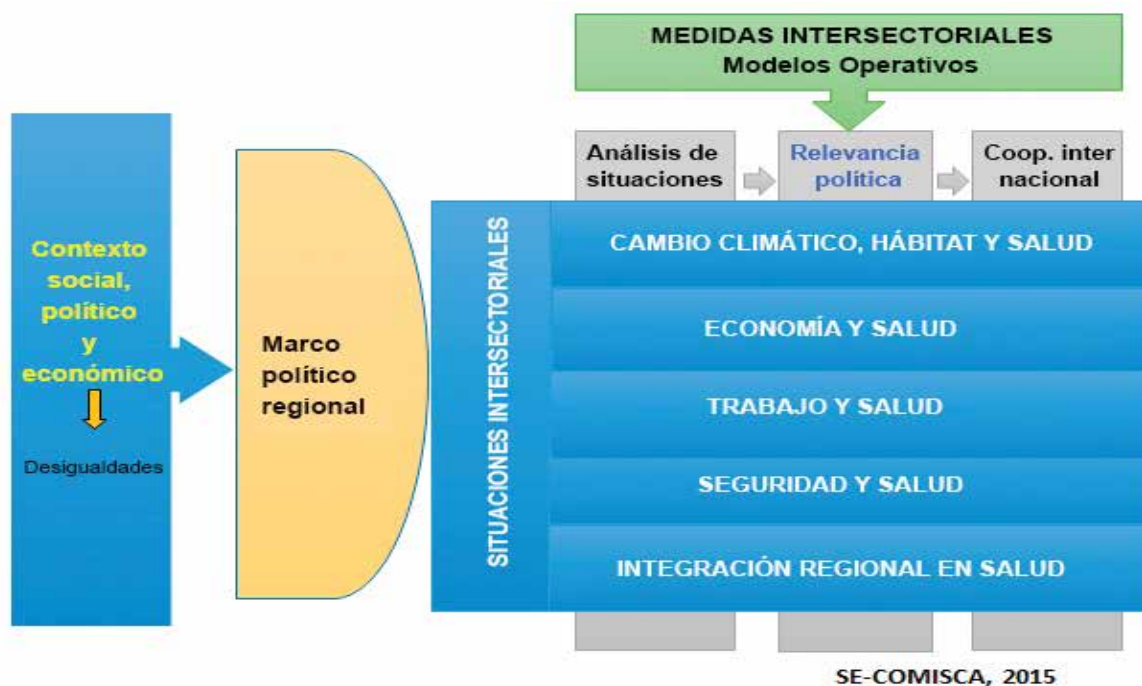
El sector de la salud a nivel regional en Centroamérica y República Dominicana tiene una historia larga de esfuerzos de integración, a través de la creación de varios órganos políticos y gubernamentales: el Sistema de la Integración

Tabla 1. Instrumentos de política subregionales del sector de la salud.

Año	Instrumento de política
2009	Agenda de Salud de Centroamérica y República Dominicana; y Plan de Salud de Centroamérica y República Dominicana (HPCA&DR, por sus siglas en inglés), 2010-2015
2012	Informe preliminar de mitad de periodo de la HPCA&DR, 2010-2015
2013	Enmiendas a la HPCA&DR, 2010-2015
2014	Política Regional de Salud de SICA 2015-2022 emitida en 2014
2015	Informe preliminar de final de periodo de la HPCA&DR, 2010-2015
2016	El nuevo Plan de Salud de Centroamérica y República Dominicana 2016-2020 se publicó en diciembre de 2015 durante la Reunión XLIII del COMISCA.

Fuente: adaptado de: Peña, R. Perspectiva de la CT con el SICA. Reunión inter-programática de OPS sobre Enfermedad Renal Crónica de las Comunidades Agrícolas de Centroamérica. Managua, Nicaragua, septiembre de 2015.

Figura 1. Modelo operativo del marco político regional



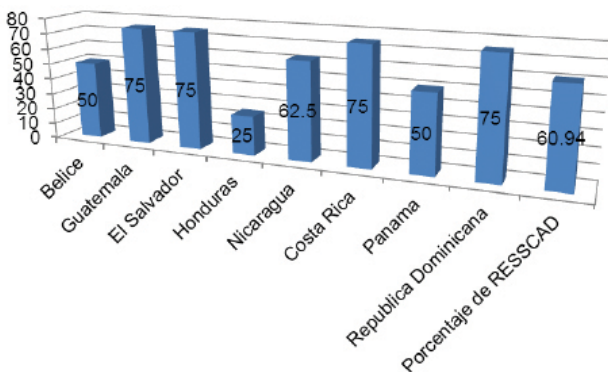
Fuente: Peña, R. Perspectiva de la CT con el SICA. Reunión inter-programática de OPS sobre Enfermedad Renal Crónica de las comunidades agrícolas de Centroamérica. Managua, Nicaragua, septiembre de 2015.

Figura 2 Componentes operativos y temas interrelacionados



Fuente: Peña, R. Perspectiva de la CT con el SICA. Reunión inter-programática de OPS sobre Enfermedad Renal Crónica de las Comunidades Agrícolas de Centroamérica. Managua, Nicaragua, septiembre de 2015.

Figura 3 Avances en la implementación del Acuerdo N.º 2 de la XXX RESCAD 2014



Fuente: RESCAD XXXI, Tegucigalpa, Honduras, octubre de 2015.

Centroamericana (SICA⁴), el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (COMISCA¹), y la Secretaría Ejecutiva del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica (SE-COMISCA¹). Durante las últimas décadas, estos organismos han diseñado y avanzado con políticas regionales destinadas a mejorar la vida y el bienestar de las personas en la región. SICA avanzó en el desarrollo de capacidades, la organización de las estructuras técnicas y funcionales, y el desarrollo de las agendas políticas dirigidas a sectores económicos específicos. En el caso de la salud, se desarrollaron marcos legales para organizar planes, estrategias y acuerdos. Por lo tanto, con base en la Agenda de Salud para las Américas 2008-2017 (6), se desarrollaron varios instrumentos políticos para el fortalecimiento de las políticas de salud pública regionales y nacionales (7), como se puede ver en la Tabla 1.

Sin embargo, aún se necesitaban instrumentos para reunir y coordinar todos los esfuerzos regionales para una gestión pública regional efectiva. En consecuencia, SICA emitió la

Política Regional de Salud 2015-2022, que se aprobó durante la Cumbre de Jefes de Estado y Gobierno en diciembre de 2014. Esta sirve como un instrumento político que orienta y permite la integración regional activa, a través del fortalecimiento de medidas nacionales y la resolución de los procesos regionales con un enfoque intersectorial. También define las acciones de gobierno que se desarrollarán a nivel regional, para complementar las competencias y responsabilidades nacionales. Se basa en un enfoque de salud pública para lograr la equidad en materia de salud, abordar los determinantes sociales de la salud y cerrar las brechas entre las diferencias injustas y evitables que se observan en la salud de los países de la región, con el propósito final de mejorar la salud de todas las personas (8). En la *Política Regional de Salud 2015-2022*, las desigualdades en salud se abordan con base en el marco político, las acciones regionales intersectoriales, en respuesta al análisis de la situación, la relevancia política de los temas y las oportunidades para la cooperación técnica internacional. Su objetivo es cerrar las brechas de las desigualdades en materia de salud, como se muestra en la Figura 1. Cada entorno intersectorial representa componentes operativos que incluyen acciones sobre el medio ambiente y la salud ocupacional, abordando los determinantes sociales y ambientales de la salud; y los temas intersectoriales que incluyen los derechos humanos relativos a la salud, como se muestra en la Figura 2. Con esta política de salud pública, SICA contempla apoyo a las intervenciones y regulaciones regionales para el periodo de 2015 a 2019.

La Reunión del Sector de la Salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD¹) es un foro político de SICA, que analiza los problemas de salud, coordina las acciones para construir las políticas regionales y promueve el intercambio y el desarrollo de la experiencia, y el conocimiento de los problemas de salud más comunes. RESSCAD apoya y consolida los procesos de monitoreo y evaluación que se llevan a cabo para el cumplimiento de los acuerdos realizados por los Estados Miembro. Sin embargo, no tiene la capacidad de

aplicación. Promueve las alianzas estratégicas y apoya la búsqueda de la cooperación técnica y financiera para abordar y resolver las prioridades de la salud en el marco integrado de SICA. Su objetivo es utilizar mejor los recursos en cada país en particular y para la región, en busca de una mejor calidad de vida para la población y el fortalecimiento del desarrollo para el sector de la salud y el medio ambiente (9).

Durante el XXX RESSCAD que se celebró en 2014, los países reconocieron la complejidad de los determinantes sociales de la ERCd, la necesidad de cerrar las brechas, fortalecer los sistemas de salud y capacitar al personal de salud. En el Acuerdo No.2, los países se comprometieron a actuar con sus sistemas de salud para llevar a cabo acciones preventivas e intersectoriales sobre los riesgos tradicionales y no tradicionales que podrían contribuir al origen y desarrollo de la enfermedad. Se hizo hincapié en la necesidad de iniciar de inmediato intervenciones individuales y poblacionales para evitar la ERCd, incluso cuando su etiología no está completamente definida. Además, se creó una subcomisión para hacer frente a la ERC, liderada por el Instituto Nacional de Salud del Ministerio de Salud de El Salvador, en estrecha cooperación con la OPS, los CDC y la SE-COMISCA (10). De esta manera, todos los acuerdos de COMISCA, RESSCAD y los esfuerzos del país podrían llevar al desarrollo de capacidades y al desarrollo de acciones para disminuir y controlar las epidemias de ERCd, como una prioridad de salud subregional.

En octubre de 2015, durante la XXXI RESSCAD en Honduras, el balance de los logros en el Acuerdo No.2 mostró que todos los países estaban interesados en iniciar un programa de investigación para caracterizar la ERCd, aunque los países representados habían avanzado en diferentes niveles; algunos países adoptaron medidas de regulación para controlar la enfermedad; otros desarrollaron la capacidad y los protocolos clínicos para la prestación de servicios integrales de salud para los trabajadores y también se aprobaron algunas normas. Los logros entre países variaron, con diferencias que oscilan entre el 25% al 75% de las accio-

nes realizadas, y un promedio de 61% como se muestra en la Figura No.3 (11). En diciembre de 2015, durante la reunión XLIII de COMISCA, se aprobó y puso en marcha el Plan de Salud de Centroamérica y República Dominicana 2016-2020. Éste contiene una línea de acción sobre las enfermedades no transmisibles, que se ocupará de la ERC en general, pero no se hace mención específica sobre la ERCd (12).

B) Nivel regional:

El Consejo Directivo de la OPS reconoció en 2013 que la ERCd que afecta a las comunidades agrícolas en Centroamérica era un problema de salud pública grave, que requería acciones multisectoriales urgentes, eficaces y concertadas. Esta decisión se tomó en respuesta a una propuesta de actuación por parte del Ministerio de Salud de El Salvador, durante el 52° Consejo Directivo de la OPS (1). En consecuencia, la OPS organizó un grupo de trabajo interprogramático que incluye a los miembros de sus diferentes departamentos, incluyendo servicios de salud, análisis de la salud, desarrollo sostenible y el grupo de investigación en la sede central, junto con representantes de la OPS de cada uno de los países de Centroamérica. El grupo de trabajo se ha centrado en la prestación de ayuda técnica y el apoyo a los países, y la coordinación de actividades con diferentes grupos de interés, como los delegados de los Ministerios de Salud de los países (Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá), las sociedades médicas profesionales (la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión), la SE-COMISCA y los centros colaboradores de la OPS en materia de epidemiología, análisis de la salud y salud ocupacional y del medio ambiente⁵.

Las actividades que se llevaron a cabo a nivel regional durante los últimos dos años se informaron durante el 52° Consejo Directivo, en septiembre de 2015(2), y se pueden resumir de la siguiente manera:

a. Preparación de un conjunto de definiciones

para el caso clínico de la ERCd, el caso epidemiológico y varios mecanismos para la mejora de la vigilancia epidemiológica. El documento aún está en debate para llegar a un consenso con todos los países y todas las partes interesadas, con el apoyo de los CDC, la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), la SE-COMISCA y los delegados de los Estados Miembro.

b. La mejora de las estadísticas de mortalidad de la ERC con la ayuda de la Red Latinoamericana y del Caribe para el Fortalecimiento de los Sistemas de Información de Salud (RELACISIS) de la OPS.

c. Los países y grupos de investigación incorporaron la ERCd en sus programas de investigación, realizaron y publicaron estudios descriptivos y analíticos (13, 14).

d. La realización de una encuesta Delphi para determinar las prioridades de investigación, con el objetivo de definir una agenda de investigación regional para la ERCd. Esta actividad está actualmente en curso, a pesar de los múltiples esfuerzos de los países y grupos de investigación, que han llevado a cabo estudios y publicado muchos de sus resultados, incluso el CEN-CAM (14).

e. Los protocolos para la ejecución de intervenciones preventivas en materia de salud ocupacional y del medio ambiente están actualmente en curso en El Salvador con (NIOSH/CDC, IRET), el apoyo de los Centros Colaboradores de la OPS sobre la Salud Ocupacional y del Medio Ambiente, que emplean las recomendaciones de la oficina de Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, sobre el trabajo extenuante en climas cálidos. La primera ronda de resultados parece prometedora, aunque se necesita una mayor validación de las intervenciones, como el programa *WE*. Se continuará con la evaluación del programa de *Descanso, Sombra y Eficiencia en el Trabajo* (WRS&WE, por sus siglas en inglés) en 2016 (5).

f. La OPS creó e implementó un curso online so-

5. El Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), de Costa Rica; el Instituto Nacional de Salud Pública (NIPH, por sus siglas en inglés) de Quebec, Canadá; los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos y el Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés).

bre el diagnóstico, tratamiento y prevención de las intoxicaciones agudas por plaguicidas (15).

g. Los avances en la incorporación de la atención integral para la ERC en los servicios de salud, como las pautas clínicas a nivel de la atención primaria, la actualización de las normas nacionales y el desarrollo de la atención preventiva e integral para la ERC con énfasis en la atención primaria de salud (APS). El Salvador y Nicaragua establecieron marcos legales y reglamentarios para la donación de órganos y tejidos y para el trasplante.

h. La OPS revisó los medicamentos y las tecnologías esenciales para el tratamiento de la ERC con su posible inclusión en la lista de calificaciones para el Fondo Estratégico de la OPS, aunque los países no lo han utilizado. La OPS también examinó los esfuerzos para mejorar el acceso y la cobertura de trasplantes como tratamiento para la ERC.

i. La OPS publicó recientemente el *Plan de Acción sobre la Salud de los Trabajadores 2015-2015 CD52/10 Rev. 1*, en el que los países se comprometieron a *fortalecer la capacidad de diagnóstico, los sistemas de información, la vigilancia epidemiológica y la investigación en el campo de las enfermedades, lesiones y muertes en el trabajo*. Su objetivo es *establecer programas nacionales de investigación para determinar las condiciones de empleo y trabajo y las desigualdades relacionadas, y generar soluciones prácticas, conocimiento y evidencia para los responsables de las decisiones y las políticas*. En este sentido, se incluyó un indicador específico para hacer frente a la epidemia y que pueda registrar a los países que *elaboran protocolos de intervención o acción para minimizar la aparición de la ERCd en Centroamérica* (16).

j. Por último, se encuentra en desarrollo un marco de referencia político que aborda el tema del origen ocupacional de la ERCd, y que también considera los determinantes sociales y ambientales que potencian la incidencia de la ERCd. Esta es otra razón por la cual la OPS ha dado prioridad a las acciones para fortalecer la salud ocupacional y ambiental en los países involucrados, para minimizar o mitigar las exposiciones peligrosas y prevenir la enfermedad.

C) Políticas y normas nacionales expedidas por los países

Los países afectados por la ERCd han abordado el problema con diferentes niveles de definición de políticas públicas, planes de acción nacionales e internacionales. Algunos han emprendido acciones de política con base en las normas existentes incluidas en sus mandatos constitucionales, sistemas de salud, sistemas de seguridad social, códigos sanitarios y de trabajo, las normas de salud ambiental y normas de salud y seguridad en el trabajo. En particular, las relativas a la salud y seguridad en el trabajo como los códigos de trabajo, las normas técnicas de seguridad y salud en el trabajo, las listas de Enfermedades Profesionales, etc., demostraron ser obsoletas y se debían actualizar desde el comienzo de la primera década de 2000 (17, 18). Durante los últimos 10 años, algunos países (Costa Rica, El Salvador) actualizaron varias normas y otros, recientemente, han actuado de manera similar (Guatemala y Nicaragua). Sin embargo, aún no se han logrado superar las limitaciones estructurales de los recursos humanos, la creación de capacidades técnicas y la aplicación de las normas para proteger la salud de los trabajadores.

Los Ministerios de Salud han tomado medidas para crear conciencia sobre la ERCd, a nivel nacional e internacional. El primer país en plantear la problemática fue El Salvador, quien destacó la necesidad de la intervención de la salud pública y, al final del año 2009, solicitó la cooperación técnica de la OPS para enfrentar la enfermedad que había sido ampliamente documentada en investigaciones e informes técnicos anteriores (5). Posteriormente, el Ministro de Salud de El Salvador presentó los problemas de la ERCd a los foros de la COMISCA y el SICA, y a la Conferencia Sanitaria Panamericana, en las reuniones del Grupo de las Américas, durante la Asamblea Mundial de la Salud de 2011, y en las reuniones preparatorias para la Región de las Américas, antes de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General de las Naciones Unidas sobre las Enfermedades No Transmisibles en 2011 (19).

Los Estados Miembro del SICA y COMISCA

asistieron a la *“Reunión de Alto Nivel sobre la Enfermedad Renal Crónica por Causas No Tradicionales (CKDnT) en Centroamérica”* en abril de 2013(20). Se debatieron las deficiencias y los desafíos que tenían para hacer frente a las cargas clínicas, como consecuencia de la misma y las formas de prevenirla, y emitieron la *“Declaración de San Salvador”*, en la que reconocieron que la enfermedad es un problema importante de salud pública que requiere acción urgente. Propusieron una definición que destaca el hecho que se afectó principalmente a las comunidades agrícolas; y la describieron como una enfermedad catastrófica y un problema de salud importante. Como consecuencia de ello, los Estados Miembro se comprometieron a organizar y movilizar los recursos intersectoriales necesarios a nivel nacional y regional para controlarla (21).

Tras los acuerdos y mandatos de política de los ministros de salud y los mandatos de la OPS antes mencionados, los países han conformado grupos de trabajo y diseñado planes de ac-

ción nacionales, que identifican sus deficiencias y desafíos para hacer frente a las epidemias. Mientras que la mayoría de los países se centran en la emisión de normas y el fortalecimiento de los sistemas de salud, las estadísticas y los servicios clínicos para aumentar la capacidad de respuesta en el tratamiento de la ERCd (diálisis), algunos países emitieron normas y organizaron planes de acción nacionales para enfrentar y controlar las exposiciones peligrosas probables y las condiciones de trabajo que causan daño renal.

Según los informes realizados por SALTRA y otros recolectados por el grupo de trabajo interprogramático de la OPS para el seguimiento y la prestación de ayuda técnica a los países afectados por las epidemias, la Tabla No.2 resume los avances recientes de las políticas relacionadas con los reglamentos, los planes nacionales, los sistemas de salud integrales, la investigación y los principales desafíos que se deben abordar (18, 22, 23).

Tabla 2: Resumen de los avances en la política y las normas, los planes nacionales, los servicios de salud y los desafíos de los países afectados por la ERCd.

País	Normas	Planes Nacionales	Servicios de atención de la salud	Investigación	Desafíos
Costa Rica	Expidió Decreto para la protección y la rehidratación de las personas expuestas a altas temperaturas.	El Consejo Nacional de Salud Ocupacional debatió la ERCd.	La Institución de la Seguridad Social de Costa Rica y el Ministerio de Salud desarrollaron capacidades para registrar y realizar el seguimiento de los casos de ERCd (informes en línea), y la prestación de servicios de diálisis, servicios institucionales y del hogar.	Encuesta realizada por CCSS sobre la ERC. SALTRA/IRET en la Secretaría de CENCAM.	Cumplimiento de las medidas de protección y seguro para los trabajadores. Tener un programa nacional de salud ocupacional para enfrentar la ERCd.
El Salvador	Se actualizaron las normas sobre la Salud y seguridad en el Trabajo (SST) en 2004. Las normas que se dictaminaron prohibieron 53 ingredientes activos de los plaguicidas.	Programa Nacional de Investigación para la ERC/ERCd, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y los factores de riesgo en la población salvadoreña.	Enfoque preventivo y de la atención de la salud integrales para ERC/ERCd. Fortalecer los servicios de la atención primaria en salud (APS). Aumentar el número de nefrólogos. Registro de diálisis y trasplantes. Mejorar las tecnologías de diagnóstico. La ejecución del proyecto Nefro Lempa (3 niveles de servicios) con la OPS, el Instituto Nacional de Nefrología de Cuba y la AECID de España.	Estudios nacionales intentan determinar las causas de la ERCd con grupos de investigación nacionales e internacionales. Registros de casos y mortalidad de la ERCd. Registro de diálisis.	Programa nacional de investigación sobre la genética, las enfermedades congénitas y el cáncer en las personas con ERCd. Intervención y costo de la investigación. Registros de casos de ERCd. Desarrollos de laboratorio. Fortalecimiento de las políticas nacionales de SST y toxicología.

País	Normas	Planes Nacionales	Servicios de atención de la salud	Investigación	Desafíos
Guatemala	<p>El gobierno aprobó el Acuerdo No. 229-2014: Norma Nacional sobre la Seguridad, la Salud y el Trabajo, que incluye cuestiones para la prevención de la ERC.</p> <p>Normas en proceso para la modificación de los plaguicidas nacionales.</p>	<p>Plan de acción para las enfermedades no transmisibles (ENT) en Guatemala.</p> <p>Plan Estratégico Nacional para la Salud en el Trabajo.</p> <p>Se revisaron y actualizaron los protocolos para la vigilancia epidemiológica de la ERC y la ERCd.</p>	<p>Con el objetivo de aumentar la cobertura, el acceso y la calidad de los servicios de salud:</p> <p>Pautas para enfrentar la ERC y la ERCd</p> <p>Falta de fondos para medicamentos, diálisis y trasplantes. El seguimiento se realiza a través de COMISCA y RESSCAD</p>	<p>Participó en varios estudios regionales con el apoyo de la Sociedad de Nefrología de Guatemala y SALTRA.</p> <p>Necesidades para establecer una agenda nacional de investigación</p>	<p>Implementación y coordinación con la OPS para avanzar en la agenda pendiente.</p>
Honduras	<p>Norma Nacional: Decreto Renal 200 de 2013, para garantizar los procesos de diálisis, la mejora de los centros de salud y los servicios de apoyo especiales para los pacientes.</p> <p>Próxima: Ley para la Protección Social y el Sistema Nacional de Salud</p>	<p>Plantilla para el registro de la ERC para la revisión de los nefrólogos.</p> <p>Plan Nacional para la Seguridad del Agua.</p> <p>Decreto para “Activar a Honduras” para abordar las Enfermedades No Transmisibles (NCD, por sus siglas en inglés).</p> <p>Programa de investigación sobre las enfermedades no transmisibles como la ERC.</p>	<p>Ministerio de Salud: creación de una Unidad de Gestión de Datos para registrar pacientes en hemodiálisis en dos ciudades.</p> <p>Los servicios proporcionados por el Instituto Hondureño de Seguridad Social (> 14 892 1.º trimestre de 2015).</p> <p>U. de Kentucky: brigadas de trasplantes de riñón.</p> <p>Medicamentos disponibles.</p>	<p>Secretaría de Salud: cuenta con 15 líneas estratégicas de investigación, una para las enfermedades no transmisibles como la ERC.</p> <p>El protocolo para caracterizar la ERC en Honduras se encuentra en preparación.</p>	<p>El fortalecimiento de los centros de salud, los sistemas de información, la financiación y el nuevo modelo de atención de la salud .</p> <p>La definición de la agenda de investigación para la ERC.</p> <p>Enfoque intersectorial para enfrentar los factores de riesgo y los determinantes sociales de salud (SDH) .</p>

País	Normas	Planes Nacionales	Servicios de atención de la salud	Investigación	Desafíos
Nicaragua	<p>Ley No. 456: "Riesgos adicionales y enfermedades en el trabajo".</p> <p>Ley No.185, "Código del Trabajo", aprobado el 15 de junio de 2004, agregó la insuficiencia renal crónica en el artículo 111.</p>	<p>2013: Grupo de trabajo para la elaboración del Plan Nacional Estratégico de Salud Renal en Nicaragua. Texto en revisión.</p>	<p>Ley para la donación y el trasplante de órganos, tejidos y células, expedida el 9 de octubre de 2013.</p> <p>Capacidades limitadas instaladas para la hemodiálisis.</p> <p>Se requiere la educación médica en nefrología.</p> <p>Memorando de Entendimiento (MoU, por sus siglas en inglés) con el sistema de salud local de Chinandega para fortalecer los servicios.</p>	<p>Los estudios nacionales tratan de determinar las causas de la ERCd con grupos de investigación nacionales e internacionales.</p> <p>Albergó al Congreso Centroamericano y del Caribe de Nefrología reciente, donde varios grupos de investigación llevaron a cabo avances sobre la prevalencia y caracterización de la enfermedad.</p>	<p>Las asociaciones de pacientes tienen la necesidad de apoyo social y emocional.</p> <p>La mejora de las políticas y normas del trabajo y ambientales.</p> <p>Es necesario un análisis de costos para estimar las inversiones de forma adecuada.</p>

País	Normas	Planes Nacionales	Servicios de atención de la salud	Investigación	Desafíos
Panamá	<p>Decreto Ejecutivo No. 1510, publicado en septiembre de 2014, que estableció el Plan Estratégico Nacional para las enfermedades no transmisibles.</p> <p>2013: Encuentro internacional con los países de la COMISCA para desarrollar una hoja de ruta para la investigación de la ERC.</p> <p>2015: restricciones para la aplicación de plaguicidas.</p>	<p>Plan nacional de vigilancia de las enfermedades no transmisibles incluida la vigilancia de plaguicidas como un factor de riesgo para la ERC.</p> <p>2011: Plan Nacional de Salud Renal. Proyecto piloto en Coclé, la detección temprana del desarrollo de la ERC disminuyó los tiempos de espera y aumentó la creación de capacidades. Para ser replicado en otras partes del país.</p>	<p>La participación en varios talleres para la vigilancia de la ERCd en 2013 y el registro de diálisis y trasplantes en 2014.</p> <p>El avance hacia la expansión de los servicios de atención de la salud clínica para la detección y el tratamiento tempranos de la ERC.</p>	<p>La Asociación Panameña de Nefrología con la OPS, el PNUMA, el INCAP, el Ministerio de Salud y la Universidad de Panamá desarrollaron un estudio sobre el riesgo de los plaguicidas, micotoxinas y metales para la ERC.</p> <p>El diagnóstico de la ERC y los factores de riesgo en la provincia de Coclé, en Panamá, en 2014.</p>	<p>El avance en la aplicación y control de plaguicidas.</p> <p>Propuesta para el próximo RESSCAD: controlar la aplicación de plaguicidas.</p> <p>Implementar un sistema de vigilancia de las enfermedades no transmisibles, incluso la ERC, diálisis y registros de trasplantes.</p> <p>Expandir las clínicas renales.</p> <p>Fortalecer la SST.</p>

Fuentes: Carmenate Milian, L, et al. SALTRA 2014 (17) OPS (2014) El país informa sobre los avances para la implementación de la Resolución CD52/8 de la OPS (21). OPS (2015) Los informes de los países se presentaron durante la Reunión Interprogramática de la OPS sobre ERCd, en Managua, Nicaragua, en septiembre de 2015 (23).

Conclusiones

1. Los niveles políticos regionales, subregionales y nacionales reconocen que la ERCd es un problema importante de salud pública que requiere intervenciones multisectoriales para entender la dinámica de la enfermedad, la detección oportuna de los trabajadores en situación de riesgo y la prevención o disminución del comienzo de la ERC.

2. La fuerte voluntad política en todos los niveles de decisión para enfrentar la epidemia se refleja en los avances que se muestran tanto en el seguimiento de la RESSCAD como en los programas interprogramáticos de la OPS. No obstante, las deficiencias de información sobre la magnitud y extensión de la enfermedad, así como sobre la ineficacia de las políticas y acciones emprendidas aún persisten. Por lo tanto, se deben continuar los esfuerzos en todos los niveles de decisión de los países afectados, para determinar la magnitud de la población afectada, aplicar medidas preventivas eficaces y evaluar el impacto de las intervenciones clínicas y preventivas que se llevaron a cabo hasta ahora.

3. Las normas sobre los sistemas de atención de la salud, las estadísticas y los servicios de salud ocupacional y ambiental parecen tener diferencias significativas entre los países. Esto sigue siendo un desafío para ser abordado por los países a nivel subregional para proporcionar datos fiables para que los tomadores de las decisiones los puedan utilizar.

4. El grupo de trabajo interprogramático de la OPS llegó al consenso de que las pruebas reunidas hasta ahora sugieren fuertemente el origen ocupacional de la enfermedad, a pesar que los estudios etiológicos aún no son concluyentes, y probablemente agravada por los factores ambientales y las desigualdades sociales, haciendo hincapié en la etiología multicausal de la enfermedad. El reconocimiento de la ERCd como una enfermedad ocupacional y la creación de un registro epidemiológico obligatorio podrían ayudar a comprender la magnitud del problema.

5. Se realizaron muchos esfuerzos aislados y conjuntos para enfrentar la epidemia de la ERCd y controlarla a nivel país. Sin embargo, la mayor

parte de las intervenciones que se realizaron se centran en el fortalecimiento de los servicios clínicos para fines curativos con intervenciones muy costosas, como los trasplantes, en lugar de fortalecer las intervenciones preventivas ocupacionales y ambientales, que son menos costosas y podrían disminuir la aparición de la enfermedad. Este es un gran desafío. Por lo tanto, el fortalecimiento de las políticas, las normas y los programas de salud en el trabajo y el medio ambiente contribuirán a prevenir o mitigar las consecuencias de la ERCd y aclarar su etiología.

6. Todos los países deben desarrollar capacidades, tanto para los sistemas de salud, como para los equipos de salud en el trabajo y el medio ambiente, ya que las acciones que se implementaron hasta ahora no han frenado las epidemias. Se debe mejorar la prevención en el lugar de trabajo para evitar un aumento en el número de casos.

7. La evidencia de los equipos de investigación indica una fuerte necesidad de eliminar otras deficiencias como las causadas por las desigualdades del empleo. Por lo tanto, las autoridades laborales y agrícolas deben adoptar medidas con un enfoque multisectorial. Se recomiendan los resultados de las investigaciones que apoyan la salud de los trabajadores públicos y las políticas laborales para mejorar estas situaciones.

8. La cooperación técnica de los organismos regionales y subregionales desempeñan un papel clave para establecer las agendas de investigación, las intervenciones preventivas y, posteriormente, detener las epidemias.

El camino a seguir

1. En respuesta a las necesidades de los países para hacer frente a las epidemias de la ERCd, el grupo de trabajo de la OPS progresa mediante un proyecto interprogramático completo que proporcionará ayuda técnica para fortalecer la capacidad de los servicios de salud integrales como los que se enumeran a continuación:

- El fomento de la salud de los trabajadores
- Intervenciones preventivas ocupacionales y del medio ambiente

- Intervenciones curativas y clínicas a través de los sistemas de salud sólidos en todos los niveles de la asistencia de salud (APS, servicios institucionales y altamente especializados)
 - El apoyo social para las familias y los sobrevivientes afectados
2. Se debe definir pronto un programa de investigación sobre la ERCd, que involucre la investigación etiológica y la investigación de campo a nivel país. La OPS está trabajando fuertemente en esta línea, y en la actualidad dirige un estudio para determinar un programa a mediano y largo plazo.
 3. La necesidad de mejorar la formulación de políticas para la prevención, sobre todo en el ámbito de la salud de los trabajadores, que debe considerar:
 - a. La actualización de las listas oficiales de enfermedades ocupacionales en los países con el objetivo de incluir la ERCd.
 - b. La implementación de sistemas de vigilancia ocupacional y ambiental en los lugares de trabajo agrícolas involucrados, u otros sectores en los que podría aparecer la enfermedad.
 - c. La implementación de la investigación de campo y las buenas prácticas de trabajo, como las que han demostrado ser eficaces, y mejorar la calidad de vida y el rendimiento en el trabajo de los trabajadores (“Agua. Sombra.Descanso” y Eficiencia en el Trabajo [WRS&WE, por sus siglas en inglés]).
 - d. Imponer el cumplimiento de las normas sobre el trabajo infantil a nivel nacional, para la erradicación de las peores formas de trabajo infantil según lo indicado en la II Conferencia Global sobre Trabajo Infantil (Brasilia, 2013).
 4. Se está redactando una declaración política en relación con todas las recomendaciones de la OPS, y se deben incluir todas las recomendaciones de la política en los tres niveles de decisión.

Referencias

1. Pan American Health Organization. Progress report on: Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America [Online]. 54th Directing Council of PAHO, 67th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas; 2015 Sep 28-Oct 2; Washington (DC), US. Washington (DC): PAHO; 2015 (Document CD54/INF/5). Available on line at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31192&Itemid=270&lang=en
2. Pan American Health Organization. Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America [Internet]. 52nd Directing Council of PAHO, 65th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas; 2013 Sep 30-Oct 4; Washington (DC), US. Washington (DC): PAHO; 2013 (Document CD52/R10). [Cited 2015 Jan 15]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23347&Itemid=270&lang=en
3. La Isla Foundation. Cycle of Sickness, A Survey report on Child Labor in the Nicaraguan Sugarcane Fields of Ingenio San Antonio. Department of Law and Human Rights [Consulted October 20, 2015] Available on line at: <https://laislafoundation.org/child-labor-report/>
4. Wesseling C., Crowe, J., Hogstedt C., Jacobson K., Lucas R., Wegman D. Eds. Mesoamerican Nephropathy: Report from the first International Research Workshop on MeN. 28-30 November, 2012, San José (Costa Rica). Heredia (Costa Rica): Organized by Central American Program for Work, Environment and Health - SAL TRA, Central American Institute for Studies on Toxic Substances (IRET), Universidad Nacional (UNA), Costa Rica 2013. Technical Series SALTRA: No. 10 [consulted 13 June 2013]. Available on line at: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
5. Bodin, T, Jarquin E, Weiss I, Garcia-Travanino R, Wegman DH. Worker’s Health and Efficiency Program – Lessons learned from a pilot intervention in El Salvador. 2015. Proceedings, 2nd International Workshop on Mesoamerican Nephropathy, San Jose, CR.
6. Pan American Health Organization. Health Agenda of the Americas. 2007-2017. Presented by the Ministers of Health of the Americas in Panama City, June 2007 [On line] Panama, 2008. [consulted 13 June 2013] Available on line at:

http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Health_Agenda_for_the_Americas_2008-2017.pdf

7. Peña, R. Perspectiva de la CT con el SICA. Reunión inter-programática de OPS sobre Enfermedad Renal Crónica de las comunidades agrícolas de Centroamérica. Managua, Nicaragua, Septiembre, 2015.

8. Sistema de la Integración Centroamericana (SICA) Política Regional de Salud del SICA 2015-2022. Aprobada por el consejo d Ministros de salud de Centro América y república Dominicana en Septiembre 2014. [On-line] Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA) Secretaria Ejecutiva del COMISCA (SE-COMISCA) (consultado Septiembre 25 2015) disponible en línea en: <http://www.mcr-comisca.org/sites/all/modules/ckeditor/ckeditorfinder/userfiles/files/POLITICA%20REGIONAL%20DE%20SALUD.pdf>

9. Reunión del Sector Salud de Centro América y República Dominicana RESSCAD. About RESSCAD. What is RESSCAD? [Internet] Consulted October 20/2015. Available on line at: http://www.paho.org/resscad/index.php?option=com_content&view=article&id=63&Itemid=191

10. Reunión del Sector Salud de Centro América y República Dominicana RESSCAD. Acuerdo No. 2: Desafío de las enfermedades no transmisibles, con énfasis en la Enfermedad Renal Crónica de causas no tradicionales en los países de Centroamérica y República Dominicana. En: Acuerdos de la XXX Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana. San Salvador, El Salvador. XXX RESSCAD, Presidencia pro-tempore El Salvador, 17-18 de Octubre 2014. Disponible en línea en: http://www.paho.org/resscad/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=296&Itemid=192

11. Reunión del Sector Salud de Centro América y República Dominicana RESSCAD. Informe de cumplimentodelosAcuerdosde laXXXRESSCAD. Acuerdo No. 2: Desafío de las enfermedades no transmisibles, con énfasis en la Enfermedad Renal Crónica de causas no tradicionales en los países de Centroamérica y República Dominicana. XXXI RESSCAD, Tegucigalpa,

Honduras, 15-16 de Octubre 2015. Disponible en línea en: http://www.paho.org/resscad/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=325&Itemid=192

12. Consejo de Ministros de Salud de Centro América y República Dominicana (COMISCA) Plan de Salud para Centro América y República Dominicana 2016-2020. Lanzamiento en la Página web. Disponible por solicitud. <http://comisca.net/content/comisca-aprueba-plan-de-salud-de-centroam%C3%A9rica-y-rep%C3%BAblica-dominicana-2016-2020>

13. Enfermedad Renal Crónica azota comunidades agrícolas. MEDICC Review [Internet]. April 2014 [cited 2015 Jan 15]; Selecciones 2013, 2014 Apr. Available from: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=32>

14. Consortium for the Epidemic of Nephropathy in Central America and Mexico. CENCAM collaboration network. Costa Rica: CENCAM; 2012 [cited 2015 Jan 15]. Available from: <http://www.regionalnephropathy.org/>

15. Pan American Health Organization; Virtual Campus for Public Health. Virtual course with regional experts in diagnosis, treatment and prevention of acute pesticide poisoning (in Spanish), 2015 version [Internet]. Washington (DC): PAHO and VCPH; 2015 cited 2015 Jan 15]. Available in Spanish from: <http://www.campusvirtualesp.org/?q=en/recent-completion-courses-area-pesticides-grade-methodology-and-english-version-virtual-course>

16. Pan American Health Organization. Action Plan on Workers' Health 2015-2025 [Internet]. 54th Directing Council of PAHO, 67th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas; 2015 Sep 28-Oct 2; Washington (DC), US. Washington (DC): PAHO; 2015 (Document CD54/10 Rev.1). Available on line at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=31686&Itemid=270&lang=en

17. Rodríguez Guzmán, J., Moreno Díaz, LA, Paredes Cubillos, N, & Gómez, GE. Plan e instrumentos para fortalecer regionalmente la salud ocupacional y el aseguramiento de los

riesgos asociados a la actividad laboral. Informe Regional. Banco Interamericano de desarrollo BID (TC-01-08028). FISO. Bogotá, Colombia-Diciembre, 2002. [Internet]. [Consultado Octubre 20, 2015] Disponible en línea en: <http://idbdocs.iadb.org/wsdocs/getdocument.aspx?docnum=355108>

18. Carmenate - Milán, L. et al. Perfil de la Salud Ocupacional Centroamérica, 1ed.- Serie Salud, Trabajo y Ambiente; No. 20. Informes Técnicos IRET No.21. Costa Rica: IRET-UNA, SALTRA. San José, Costa Rica, 2014.

19. Pan American Health Organization/World Health Organization; Ministry of Health of Mexico. Ministerial declaration for the prevention and control of noncommunicable chronic diseases [Online]. Regional High-level Consultation of the Americas against Noncommunicable Chronic Diseases and Obesity; 2011 February 24-25; Mexico City (Mexico): 2011 [cited 2013 June 10]. Available at: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=13836&Itemid=

20. Council of Ministers of Health of Central America and the Dominican Republic; Ministry of Health of El Salvador; National Health Institute. International Conference and High-

Level Meeting on Chronic Kidney Disease from Non-traditional Causes (CKDu) in Central America; 2013 April 24-26; San Salvador (El Salvador). San Salvador: COMISCA; 2013.

21. Ministerio de Salud. Declaración de San Salvador: Abordaje integral de la enfermedad renal túbulo-intersticial crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas. San Salvador, El Salvador. San Salvador: COMISCA; 2013 [Internet] [consultado Octubre 20 de 2015] Disponible en línea en: http://www.salud.gob.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicados2013/pdf/Declaracion_San%20Salvador_ERCnT_26042013.pdf

22. Organización Panamericana de la Salud. Grupo de trabajo interprogramático sobre Enfermedad Renal Crónica de las Comunidades Agrícolas de Centro América. Productos y servicios para responder al mandato del Consejo Directivo de la OPS. Avances reportados por país a Diciembre de 2014. Documento de trabajo.

23. Pan American Health Organization. Inter-programmatic working group. Country reports presented during PAHO's Inter-programmatic meeting on CKDu, Managua, Nicaragua. September, 2015. Working documents.

El estrés por calor y la deshidratación

Daniel Brooks, Universidad de Boston, Estados Unidos.

Jennifer, IRET-SALTRA, Universidad Nacional, Costa Rica.

Rebekah Lucas, Universidad de Birmingham, Reino Unido.

Antecedentes

En 2012, la mayoría de los participantes del Primer Taller Internacional sobre la Nefropatía Mesoamericana consideraron que el estrés por calor y la deshidratación eran hipótesis claves basadas en evidencia disponible en ese momento, principalmente por las siguientes razones:

- El estrés por calor y la deshidratación son exposiciones que ocurren en una amplia área geográfica, que abarca las áreas de incidencia de ERCnt más elevadas.
- Una exposición ocupacional fue muy probable dado las características demográficas de la enfermedad particularmente la incidencia desproporcionada en los hombres jóvenes, sobre todo en los trabajadores de la caña de azúcar.
- De la variedad de las exposiciones ocupacionales hipotéticas, el estrés por calor y la deshidratación fueron las más acertadas para la gama de sectores industriales identificados con altos índices de creatinina elevada en los estudios transversales de seroprevalencia previos al 2012. Estos estudios encontraron altos índices de creatinina elevada, no solo en la agricultura, sino también en otros sectores industriales que requieren mano de obra extenuante, pero sin una exposición alta a los agroquímicos (por ejemplo, la minería, la construcción, el trabajo portuario).
- La combinación del estrés por calor y la deshidratación, particularmente en condiciones de esfuerzo físico extenuante, es un conocido factor de estrés cardiovascular y renal que puede conducir a insuficiencia renal aguda.

En 2012, la evidencia fue preliminar e incompleta, y hubo un acuerdo sobre la necesidad de un mayor conocimiento para determinar la importancia del estrés por calor y la deshidratación como componentes causales de la ERCnt. Los principales desafíos que enfrenta la hipótesis del estrés por calor y la deshidratación después del taller de 2012 fueron:

- La casi completa falta de estudios epidemiológicos que relacionen el estrés por calor y la deshidratación con la ERC de cualquier tipo. Solo un estudio de Tailandia mostró una asociación entre la exposición al calor en el trabajo y el diagnóstico posterior de la enfermedad renal, ambos informados por los propios empleados. En ese estudio, no se determinaron de manera objetiva ni la exposición ni el diagnóstico de la enfermedad renal.
- La falta de evidencia sobre el exceso de ERCnt en muchas otras áreas del mundo, donde se supone que existen condiciones de estrés por calor y deshidratación, junto con trabajo extenuante. Específicamente, no hubo evidencia suficiente sobre la existencia de un exceso similar de ERC en otros países en los que la caña de azúcar es un cultivo importante y en donde se cosecha mayoritariamente de forma manual.
- La falta de evidencia de mecanismos biológicamente plausibles sobre cómo el estrés por calor y la deshidratación podrían causar ERCnt, sobre todo en la ausencia de lesiones renales agudas.

Desde el taller de 2012, los avances en tres áreas principales han proporcionado nuevas pruebas en relación con la hipótesis sobre el estrés por calor y la deshidratación. En primer lugar, se propusieron mecanismos potenciales que vinculan el estrés por calor y la deshidratación con la ERCnt, respaldado por datos en animales[1]. (Ver “*Mecanismos propuestos para la Enfermedad Renal Crónica de etiología incierta observada en Centroamérica [Nefropatía Mesoamericana]*” en este informe). En segundo lugar, se han realizado estudios de campo que documentan mejor los efectos del estrés por calor y la salud. En tercer lugar, se han publicado

estudios de cohorte y de casos y controles (algunos contienen datos de exposición y de efectos) que proporcionan información adicional sobre la posible asociación entre el estrés por calor y la deshidratación, y la ERCnt. (Nota: algunos de estos estudios han sido resumidos recientemente en una revisión de Elinder y sus colegas [2]). En este documento se resumen los resultados de la segunda y tercera áreas (El estrés por calor y los estudios epidemiológicos).

La carga de trabajo, el estrés por calor y el equilibrio de líquidos en las poblaciones afectadas por la ERCnt

Carga de trabajo

Las evaluaciones cualitativas de la carga de trabajo de los zafreros han demostrado claramente que estas personas desempeñan un tipo de trabajo intensivo [3-6]. Hasta la fecha, en Centroamérica solo unos pocos trabajos en otros sectores industriales, como la excavación de zanjas o la carga de sacos en almacenes, han demostrado ser de una intensidad similar a la observada en la cosecha y a la siembra de caña de azúcar [7, 8] (Luis Blanco Romero, comunicaciones personales). En un estudio piloto reciente del Programa de Salud y Eficiencia de los Trabajadores (WE) en El Salvador, 45 trabajadores usaron monitores de frecuencia cardíaca durante un día completo de trabajo. La mayoría de los trabajadores (28/45) pasó más de la mitad del turno de trabajo con su frecuencia cardíaca en el 50% de su máxima estimada o por encima de ésta [9]. Dichas intensidades de frecuencia cardíaca son más altas que las de los soldados durante operaciones de varios días (30% al 40% de potencia aeróbica/frecuencia cardíaca máxima)[10]. Del mismo modo, un estudio demostró que un grupo de trabajadores de la caña de azúcar de Brasil (n=28) trabajó en un promedio del 61% de su frecuencia cardíaca máxima estimada (calculada a partir de un ritmo cardíaco de turno de trabajo diario promedio de 116 ± 11 latidos por minuto)[11].

Estrés por calor

Los zafreros trabajan en condiciones ambientales de calor y humedad. La temperatura de globo y de bulbo húmedo (TGBH, una medida compuesta de variables del medio ambiente: temperatura del aire, humedad, velocidad del aire y radiación) se ha medido durante los periodos de cosecha en los campos de caña de azúcar costeros en Costa Rica, El Salvador y Nicaragua, con temperaturas que exceden los 33 °C de TGBH en todos los casos y con un promedio de temperatura de aire (seco) máximo que oscila entre 34 °C y 42 °C, durante las épocas de mayor calor de la temporada de cosecha[3-5]. En Brasil, se han informado sobre temperaturas altas de bulbo seco que han alcanzado los 35°C [11, 12]. Teniendo en cuenta las condiciones del medio ambiente y la carga de trabajo extenuante que realizan los zafreros, las pautas de OSHA estipulan que solo deben trabajar a un esfuerzo del 100% durante 15 a 45 minutos por hora con el fin de evitar los efectos nocivos de la exposición al calor. En realidad, los trabajadores descansan con poca frecuencia en áreas sin sombra y, por lo tanto, están expuestos al estrés por calor excesivo durante una proporción significativa de su jornada laboral. De hecho, el estudio piloto WE en El Salvador descubrió que, en el transcurso de una cosecha, los zafreros en las costas emplean el 40% de su tiempo de trabajo en condiciones ambientales $\geq 30^{\circ}\text{C}$ de TGBH, cuando el esfuerzo total que se debería ejercer es un 25% por hora (calculado a partir de datos climáticos por hora de más de 102 turnos de trabajo) [13]. Además, en un estudio sobre los trabajadores de la caña de azúcar en Costa Rica, se reportaron síntomas relacionados con el calor con mayor frecuencia en los recolectores, que en trabajadores de la misma empresa que no se dedican a recolectar [14].

El equilibrio de los fluidos

Varios estudios han intentado medir los cambios en el estado de los fluidos de los trabajadores. Los marcadores urinarios del estado de hidratación (osmolalidad y densidad) siguen siendo los más utilizados. Sin embargo, en el ta-

ller de 2012 se argumentó que dichos marcadores urinarios son medidas relativamente crudas de los cambios agudos en el estado de los fluidos. Ha sido difícil medir el cambio en la masa corporal y este dato ha proporcionado resultados inconsistentes en el campo [5, 15]. Se ha demostrado que la densidad de la orina (USG, por sus siglas en inglés), incluso en los trabajadores que beben abundante líquido, aumenta durante el turno de trabajo de los zafreiros [5, 11, 16].

Estudios epidemiológicos para investigar la asociación entre el estrés por calor y la deshidratación y la ERCnt

Antes de 2012, los estudios epidemiológicos de la ERCnt en Mesoamérica estaban limitados a dos estudios comunitarios de seroprevalencia en Nicaragua [17, 18] y un estudio similar en El Salvador [19]. Desde entonces, se han emprendido algunos estudios epidemiológicos que han aportado información al conocimiento práctico de la ERCnt.

Se llevó a cabo un estudio de caso y controles en una comunidad sumamente afectada en la región noroeste de Nicaragua [20]. Los casos ($n = 78$) fueron personas con la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) < 60 ml/min/1.73 m² obtenida mediante un tamizaje en los residentes de la comunidad; los controles ($n = 205$) tuvieron una TFGe > 90 ml/min/1.73 m². Las preguntas relevantes al estrés por calor y la deshidratación consistían en una evaluación entre aquellas personas con un historial de trabajo agrícola (48 casos, 69 controles) del tiempo dedicado a realizar una variedad de tareas laborales a lo largo de sus vidas laborales, y un registro personal de la ingesta diaria de agua y bolis (paquete de rehidratación que consta de agua, azúcar, saborizante y electrolitos), durante la jornada laboral. Después de hacer los ajustes según el sexo y la edad, una vida entera de trabajo como zafreiro se asociaba a una TFGe reducida. El consumo diario de bolis en el trabajo también estuvo asociado con una TFGe reducida, mientras que el consumo de

agua no lo estuvo. Algunas limitaciones del estudio son: un número limitado de personas de alto riesgo (mujeres y trabajadores no agrícolas que comprenden la mayoría de la población) y el potencial de sesgo de memoria debido a la naturaleza retrospectiva de la información sobre la exposición. Por ejemplo, debido a que los bolis se envasan en paquetes pequeños y discretos, mientras que el agua se lleva en envases recargables de diferentes tamaños, es más difícil que los trabajadores recuerden el volumen exacto de agua que consumieron en comparación con la cantidad de bolis. Otros autores han informado sobre el cálculo incorrecto de la cantidad de agua por parte de los trabajadores (Jennifer Crowe, comunicación personal) y puede ayudar a explicar la falta de asociación observada con el consumo de agua.

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) llevó a cabo un segundo estudio de casos y controles en la región de Guanacaste en Costa Rica [21]. Los casos ($n = 192$) eran pacientes entre 18 y 59 años de edad con un diagnóstico de ERC durante los años 2005 a 2011 con base en dos mediciones consecutivas de TFGe < 60 con 3 meses de diferencia. Los controles ($n = 317$) eran pacientes que no padecían ERC, según determinaron las pruebas de la función renal con resultados normales. Los controles se compararon con los casos según el sexo y la edad. El 18% de los casos y el 4% de los controles fueron personas de nacionalidad nicaragüense que vivían en Costa Rica, para lo cual también se hicieron ajustes en el análisis. Los resultados del estudio indicaron que ser un peón agrícola, trabajar en la industria de la caña de azúcar, trabajar entre las 10 a. m. y 2 p. m., y un mayor uso de analgésicos antiinflamatorios (AINE/aspirina) estuvieron asociados con una mayor prevalencia de ERC.

Adicionalmente, se han llevado a cabo tres estudios de cohorte prospectivos en Nicaragua y El Salvador; estos estudios fueron los primeros en la región en los que los trabajadores fueron evaluados en distintos momentos y pudieron analizarse los cambios en el tiempo. El primer estudio se llevó a cabo entre 284 trabajadores que realizaban siete tareas diferentes [8, 22] en

una empresa de caña de azúcar del noroeste de Nicaragua. Se recolectaron muestras de sangre y orina antes de ser contratados para la cosecha y cerca del final de la misma. Se brindó un cuestionario con preguntas sobre su historia ocupacional, los síntomas, los medicamentos, la cantidad de agua y la cantidad de bolis consumidos regularmente en el trabajo. Se midieron los biomarcadores de orina y creatinina en suero para lesiones del riñón y se compararon según trabajo y el tiempo. Los trabajadores de la fábrica fueron el grupo de referencia para todos los análisis. Las pruebas se ajustaron por sexo, edad y duración del empleo. Desde el inicio hasta el final de la cosecha, la TFG_e se redujo aún más en 5-9 ml/min/1.73 m² en los cortadores de semilla, irrigadores y zafreros, en comparación con los trabajadores de la fábrica [8]. También se informó que en estos tres trabajos se bebe más agua a lo largo del día. Los zafreros fueron quienes tuvieron los mayores aumentos de los biomarcadores NGAL e IL-18 relativos a los trabajadores de la fábrica durante la cosecha [22]. El consumo de agua no estuvo relacionado con las medidas de TFG_e o biomarcadores, pero los zafreros que consumieron una mayor cantidad de bolis tuvieron tanto una reducción más pequeña en la TFG_e, como un aumento menor en NGAL en comparación con los zafreros que consumieron una cantidad menor. No se observó ninguna asociación para otras categorías laborales. Los autores concluyeron que la mayor disminución en la TFG_e y los aumentos en los biomarcadores entre los trabajadores del campo, particularmente los zafreros, junto con el efecto protector del consumo más alto de bolis, fueron más consistentes con la hipótesis de estrés por calor y la deshidratación. Aunque una fortaleza de este estudio era la comparación de diferentes trabajos dentro de la misma industria con diferentes posibles exposiciones al estrés por calor y la deshidratación y otros factores de riesgo potenciales, el estrés por calor y la deshidratación no se midieron directamente. Las limitaciones adicionales consistieron en que los cambios en la TFG_e fueron generalmente pequeños y de significancia clínica incierta, y que

un programa de detección sistemática previo al empleo descartó parcialmente a los trabajadores con un nivel alto de creatinina [2]. Al igual que con el estudio de Raines et al. [20], el efecto protector aparente del consumo más elevado de bolis en comparación con el consumo de agua podría deberse a una clasificación errónea.

El análisis de datos continúa para dos estudios adicionales de de cohorte prospectivo. Uno se condujo entre trabajadores en una comunidad en el noroeste de Nicaragua (Aurora Aragón, comunicación personal) y el segundo era un componente de la intervención WE en ejecución en una empresa de caña de azúcar de El Salvador (consulte *“Intervención del programa piloto WE 2014-2015: Lecciones aprendidas”*, en este informe).

Consideraciones futuras

La evidencia actual hace importante tomar en consideración las siguientes puntos como parte de los trabajos actuales y en el futuro:

El agua es el elemento principal que se pierde con el sudor y la deshidratación y, por lo tanto, debe ser un componente importante de un programa de hidratación. Actualmente, hay suficiente información acerca del consumo de bebidas con carbohidratos y electrolitos para determinar cómo deben incorporarse en un programa de hidratación y debe tenerse en cuenta que estas bebidas suelen contener fructosa, la cual, según sugieren algunos datos de pruebas recientes realizadas en animales, podría estar vinculado al daño renal en el contexto de la deshidratación [23].

Dada la naturaleza de la evaluación de la exposición (incluso la recopilación de información sobre posibles factores causantes como la exposición a agroquímicos), los estudios de casos y controles generalmente estarán limitados en su capacidad de evaluar la hipótesis de estrés por calor y la deshidratación, aunque una eventual matriz de exposición ocupacional, que pueda cuantificar diversas exposiciones ocupacionales podría ser una solución a este problema.

Si, en cambio, los estudios son de un diseño de cohorte prospectivo, el dinero y el tiempo serán los obstáculos principales. El número de casos

nuevos de ERC diagnosticados, que se desarrollarían cada año, no es lo suficientemente importante como para obviar el requisito de un número bastante grande de participantes en el estudio, la duración sustancial del seguimiento, o ambos. El uso de un marcador intermedio fuertemente predictivo ayudaría a resolver este problema. Se están logrando avances en esta área (consulte el informe del grupo de trabajo *“Exploración de biomarcadores para la evidencia temprana de la función renal anormal”*, en este informe).

Hay por lo menos dos estrategias para recopilar evidencia a través de los estudios de cohorte prospectivos, las cuales no son mutuamente excluyentes. La primera es llevar a cabo uno o dos estudios grandes, la segunda es llevar a cabo varios estudios más pequeños y luego realizar un metanálisis o un análisis en conjunto. La eficacia de la segunda estrategia se maximiza si existe tanta estandarización como sea posible en cuanto a los métodos, toma de muestras y cuestionarios.

Si la enfermedad es de etiología multifactorial, la incorporación de la evaluación de otros agentes o condiciones causales potenciales puede ayudar a reducir el tiempo necesario para aclarar el papel del estrés por calor y la deshidratación. El riesgo será seguramente más evidente entre trabajadores con ambos factores; si la interacción es fuerte, los análisis que toman en cuenta esta interacción pueden ser más poderosos que aquellos que la ignoran.

El momento de la toma de las medidas biológicas debe tomarse en consideración. Se sabe que el ritmo circadiano afecta las respuestas cardiovasculares y la temperatura interior del cuerpo. La dieta [24] y el daño muscular [25] pueden afectar los niveles de creatinina que circulan en el cuerpo. Además, la recuperación de las respuestas renales (p. ej., flujo de sangre renal y la TFG) después del ejercicio puede tomar entre 1-2 horas hasta 24-48 horas, dependiendo de la variable de interés (p. ej., proteinuria y marcadores de daño muscular) y las condiciones de recuperación [26, 27]. La excreción de la proteína urinaria se debe reportar como una tasa (es decir, ug/min) para corregir los datos

en función de los cambios en la concentración/producción de orina a lo largo del día [26].

Preguntas restantes para la hipótesis de estrés por calor y la deshidratación

Tal como se indicó anteriormente, una de las dificultades de la hipótesis del estrés por calor y la deshidratación es la percepción que muchas personas alrededor del mundo realizan un trabajo extenuante en condiciones de alta temperatura ambiental y con hidratación insuficiente. En este sentido, se podría obtener información útil realizando estudios simples de seroprevalencia en otras regiones donde las condiciones son similares, pero donde actualmente no se han identificado epidemias de ERCnT. La pregunta de “por qué aquí” es particularmente relevante para otras regiones en las que la producción de la caña de azúcar es una industria importante. Por ejemplo, los zafreros en Brasil muestran reducciones en la TFGe y aumentos en la creatinina en suero a lo largo de la jornada, pero no se ha informado que la ERC sea un problema importante en esta población [11]. Sin embargo, esto posiblemente resalte la falta de conocimiento sobre el estrés renal aceptable por actividad extenuante y los indicadores subclínicos de lesión renal. Determinar la prevalencia de ERCnt en otros entornos y cuáles factores podría explicar las diferencias y ayudar a aclarar aquellos factores que puedan ser importantes en Centroamérica. También se necesita más trabajo para establecer los marcadores renales apropiados y los rangos normativos para poder diferenciar una respuesta al estrés de la enfermedad o lesión renal. Esto aclararía la significancia clínica de los cambios medidos en los biomarcadores renales.

Resumen

En resumen, los estudios realizados a la fecha han utilizado medidas sustitutivas (“proxy”) o autoinforme (“self-report”) del estrés por calor y la deshidratación, y en general, no han podido ajustar por otros potenciales factores de riesgo

de ERCnt. Desde el punto de vista epidemiológico, un siguiente paso lógico en la evaluación de la hipótesis de estrés por calor y la deshidratación, sería tomar los avances logrados en la medición del estrés por calor y deshidratación y aplicarlos a los estudios con un seguimiento más largo. Es importante notar que esta posibilidad se aplica únicamente a la pregunta científica de obtener la evidencia para decidir si el estrés por calor y la deshidratación son o no una causa de la ERCnt. Dado el estrés por calor y las condiciones de trabajo extenuantes ya documentados, las intervenciones para reducir el estrés por calor y la deshidratación son apropiadas y necesarias tanto en base en la evidencia preliminar y incluso independientemente de su conexión con la ERCnt.

Referencias

1. Roncal-Jimenez, C., et al., Mechanisms by Which Dehydration May Lead to Chronic Kidney Disease. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015. 66(Suppl. 3): p. 10-13.
2. Elinder, C., A. Wernerson, and J. Wikström, Mesoamerican Nephropathy (MeN): A 'New' Chronic Kidney Disease related to Occupational Heat Exposure with Repeated Deprivation of Salts and Water. *Int J Nephrol Kidney Failure*, 2015. 1(2).
3. Crowe, J., et al., Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *American Journal of Industrial Medicine*, 2013. 56(10): p. 1157-1164.
4. McClean M, et al., Boston Biological Sampling Report: Investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. 2012, Boston University School of Public Health: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/Biological_Sampling_Report_April_2012.pdf.
5. García-Trabanino, R., et al., Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador – A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environmental Research*, 2015. 142: p. 746-755.
6. Cortez, O.D., Heat stress assessment among

workers in a Nicaraguan sugarcane farm. *Global Health Action*, 2009. 2.

7. McClean, M., et al., Industrial Hygiene/Occupational Health Assessment: Evaluating Potential Hazards Associated with Chemicals and Work Practices at the Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua). Boston University School of Public Health, 2010.
8. Laws, R.L., et al., Changes in kidney function among Nicaraguan sugarcane workers. *International journal of occupational and environmental health*, 2015. 21(3): p. 241-250.
9. Lucas, R.A.I., et al., Heat stress and workload associated with sugarcane cutting-an excessively strenuous occupation! *Extreme Physiology & Medicine*, 2015. 4(Suppl 1): p. A23.
10. Myles, W., J. Eclache, and J. Beauury, Self-pacing during sustained, repetitive exercise. *Aviation, space, and environmental medicine*, 1979. 50(9): p. 921-924.
11. Santos, U.P., et al., Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney international*, 2015. 87(4): p. 792-799.
12. Barbosa, C., et al., Burnt sugarcane harvesting-cardiovascular effects on a group of healthy workers, Brazil. *PloS one*, 2012. 7(9): p. e46142.
13. Bodin, T., et al., Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador – Phase 1. *Occupational and Environmental Medicine*, 2016 eprint ahead of print.
14. Crowe, J., et al., Heat-Related symptoms in sugarcane harvesters. *American journal of industrial medicine*, 2015. 58(5): p. 541-548.
15. Crowe, J., et al., 0401 Repeated pre and post-shift urinalyses show kidney dysfunction among Costa Rican sugarcane cutters exposed to heat stress. *Occupational and environmental medicine*, 2014. 71: p. A51-A51.
16. Crowe, J., Heat exposure and health outcomes in Costa Rican sugarcane harvesters, in Department of Public Health and Clinical Medicine. 2014, Umeå University: Umeå, Sweden
17. Torres, C., et al., Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *American Journal of Kidney Diseases*, 2010. 55(3): p. 485-496.

18. O'Donnell, J.K., et al., Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011. 26(9): p. 2798-2805.

19. Peraza, S., et al., Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012. 59(4): p. 531-540.

20. Raines, N., et al., Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC review*, 2014. 16(2): p. 16-22.

21. Wong McClure, R., Factores asociados a Enfermedad Renal Crónica, Región Chorotega. Informe Final de Resultados. Caja Costarricense de Seguro Social, 2014.

22. Laws, R.L., et al., Biomarkers of Kidney Injury Among Nicaraguan Sugarcane Workers. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015(Oct 6 [epub ahead of print]. doi:10.1053/j.ajkd.2015.08.022).

23. Roncal-Jimenez, C., et al., Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016. 67(1): p. 20-30.

24. Jacobsen, F., et al., Pronounced increase in serum creatinine concentration after eating cooked meat. *BMJ*, 1979. 1(6170): p. 1049-1050.

25. Junglee, N.A., et al., Exercising in a hot environment with muscle damage: effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2013. 305(6): p. F813-F820.

26. Poortmans, J.R., Exercise and renal function. *Sports Medicine*, 1984. 1(2): p. 125-153.

27. Bellinghieri, G., V. Savica, and D. Santoro, Renal alterations during exercise. *Journal of Renal Nutrition*, 2008. 18(1): p. 158-164.

¿La exposición a metales tóxicos tiene alguna relación con el desarrollo de nefropatía mesoamericana (MeN)?

Carl-Gustaf Elinder, Unidad de Medicina Renal, Departamento de Ciencias Clínicas, Tecnología e Intervención, Instituto Karolinska y Departamento de Medicina Basada en la Evidencia, Consejo del Condado de Estocolmo, Estocolmo, Suecia.

Introducción

En este documento de trabajo examinaremos el posible papel de la exposición a metales tóxicos en el desarrollo de un tipo específico de Enfermedad Renal Crónica que ha recibido el nombre de nefropatía mesoamericana (MeN) (1). A pesar de su nombre, la MeN posiblemente afecta a personas en diversas partes del mundo. En ocasiones, a la MeN se la conoce como Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida (ERCd), Enfermedad Renal Crónica de causa no tradicional (ERCnt) o nefropatía de la caña de azúcar (2).

Como punto inicial, haremos referencia a la revisión clásica de Austin Bradford Hill en 1965 (3) sobre el tema de “El ambiente y la enfermedad: ¿asociación o causa?” Posteriormente haremos un intento de aplicar estos principios a lo que conocemos sobre la exposición a metales tóxicos y los efectos renales en general y, en particular, a lo que sabemos de informes publicados con respecto a la exposición a metales tóxicos y la MeN. De hecho, estos principios para la determinación de la causalidad por Hill pueden, tal y como lo vemos, ser útiles para la evaluación de la causalidad de la MeN, en general, y no solo para metales.

Evidencia de la exposición a metales tóxicos y los efectos renales

Un análisis exhaustivo en este tema fue publicado por Barregård y Elinder en el recién actua-

lizado libro de texto de dos volúmenes “Manual de toxicología de metales 2014” (4) y también en forma resumida en la primera reunión internacional sobre nefropatía mesoamericana (5). Capítulos con descripciones detalladas de la toxicidad de una serie de metales de interés en relación con la exposición y salud de humanos también están disponibles en el manual de toxicología de metales; arsénico (6), cadmio (7), mercurio (8) y plomo (9). También hay información actualizada y de fácil acceso sobre lo que se conoce acerca de la toxicidad para humanos de estos metales en UpToDate; (10-14).

Aquí, resumiremos brevemente en tablas lo siguiente: contamos con información o conocimiento sobre evidencia de nefrotoxicidad en humanos, hallazgos clínicos o morfológicos específicos de nefrotoxicidad en humanos, la existencia de evidencia clara de nefrotoxicidad en experimentos con animales, hallazgos bioquímicos o morfológicos específicos de nefrotoxicidad en animales, relaciones establecidas de dosis-efecto y dosis-respuesta entre la exposición y los efectos renales en humanos, la posibilidad de utilizar mediciones en sangre y orina (observación biológica) para analizar la exposición y la existencia de relaciones establecidas de dosis-efecto y dosis-respuesta entre los resultados de la observación biológica y los efectos renales en humanos para cinco metales no esenciales: arsénico, cadmio, plomo, litio y mercurio.

Analizaremos la evidencia de una exposición significativa a estos metales en áreas endémicas de MeN (ERCnt) de mediciones ambientales, de mediciones biológicas en sangre u orina. Luego, examinaremos en qué medida los hallazgos clínicos y de morfología renal en los casos de ERC en áreas endémicas concuerdan con los casos confirmados de toxicidad renal por la exposición a metales. ¿Son similares o no?

Utilizaremos la siguiente clasificación básica de asociaciones: - ninguna, + limitada o débil, ++ sí y +++ fuerte.

Arsénico: a pesar de que el arsénico inorgánico es altamente tóxico para humanos, un veneno clásico con una dosis letal aguda de aproximadamente 1-3 mg/kg y con una serie de

Tabla 1. Exposición a metales y efectos en los riñones: concordancia entre la morfología y la toxicidad renal por la exposición a metales.

Metal	Arsénico	Cadmio	Plomo	Litio	Mercurio
Evidencia de nefrotoxicidad en humanos	+	+++	++	+++	+++
Hallazgos clínicos y morfológicos específicos en nefrotoxicidad humana	-	+++	+	++	++
Hallazgos bioquímicos o morfológicos específicos en nefrotoxicidad animal	-	+++	++	++	++
Relaciones establecidas de dosis-efecto y dosis-respuesta entre la exposición y los efectos renales en humanos	-	+++	-	+	++
La posibilidad de usar las mediciones en sangre y orina (observación biológica) para evaluar la exposición	+	+++	+++	+++	+++
La existencia de relaciones establecidas de dosis-efecto y dosis-respuesta entre los resultados de la observación biológica y los efectos renales en humanos	-	+++	-	++	++

efectos tóxicos crónicos, notablemente hay muy pocos efectos renales mencionados en la extensa colección de publicaciones y libros de texto existentes sobre el tema(6). Se han realizado apenas unos pocos estudios transversales sobre las asociaciones entre la exposición al arsénico en el agua para beber y la proteinuria, pero esto puede deberse a la confusión que surge de otras exposiciones, y en particular la causalidad revertida; es decir, la proteinuria, que a su vez es señal de daño glomerular, da lugar a un aumento en la excreción urinaria del arsénico. Un problema en particular con el arsénico es el uso (o uso inadecuado) de las mediciones de arsénico en la orina para evaluar la exposición y eliminar el efecto pronunciado de la ingesta de mariscos (10). Los niveles normales de arsénico en la orina, en el orden de 5-50 ug/l, pueden aumentar más de 20 veces después de ingerir mariscos que contienen 'arsénico en peces' (arsenobetaina). Para evitar los efectos de los mariscos, debe llevarse una dieta estricta sin pescados ni mariscos o el análisis de orina especificado (separando los diferentes formas de arsénico)(6).

Cadmio: los efectos renales de la exposición al cadmio están bien establecidos en los humanos así como en los animales. Los primeros efectos del cadmio son típicos con señales de disfunción tubular renal con una mayor excreción urinaria de enzimas y proteínas tubulares. El metabolismo del cadmio y su acumulación en los riñones debido a la formación de una proteína específica que se adhiere al metal (metalotioneína) han sido delineados (7). Los efectos glomerulares mayores vienen con un descenso en la función glomerular y un mayor riesgo de cálculos renales. Las mediciones de cadmio en sangre y orina son útiles para evaluar la exposición tanto reciente como de largo plazo. Las curvas de dosis-respuesta para el cadmio en la orina y los efectos renales de un gran número de estudios en humanos, concuerdan en gran parte y forman la base de los valores umbral ambientales y ocupacionales (7, 12). Los hallazgos morfológicos en los riñones de casos humanos y animales con toxicidad renal concuerdan, el daño tubular con inflamación intersticial y la fi-

bro sis con daño glomerular secundario no son específicos.

Plomo: el plomo es un agente nefrotóxico clásico y la nefropatía por plomo ha sido descrita en los informes médicos por más de 100 años. Sin embargo, cuando la evidencia de nefropatía por plomo se estudia a fondo, dicha evidencia no es tan impactante y es difícil de replicarla en experimentos con animales(15). Hay, sin embargo, un hallazgo posiblemente patognomónico en las biopsias renales que puede observarse como el resultado de la exposición excesiva, y se trata de cuerpos de inclusión nucleares con un alto contenido de plomo(16). No obstante, esto no se traduce en daño renal sino en una prueba de exposición excesiva, la cual con frecuencia puede causar otros tipos de efectos renales. Las descripciones clínicas y morfológicas renales de los casos con nefropatía por plomo diagnosticada no son muy específicas, sino, más bien, no específicas con filtración glomerular levemente reducida (TFGe menor) e inflamación intersticial, fibrosis secundaria y esclerosis glomerular(14). Un examen detallado de grupos de adultos con una exposición bien definida al plomo no ha podido, en general, revelar efectos más específicos sobre la función glomerular o tubular. Se ha comprobado que las mediciones de plomo en sangre resultan muy útiles para evaluar la exposición y los diferentes tipos de efectos de salud adversos, aparte de los renales. El plomo en la orina también se puede utilizar, pero es menos estable y más difícil de usar para evaluar la exposición (9).

Litio: la exposición a este metal es generalizada a nivel mundial, debido al uso del litio en el tratamiento y la profilaxis de trastornos maníaco depresivos. La dosis diaria típica de litio para alcanzar un nivel terapéutico en plasma de aproximadamente 0.5-0.8 mmol/l es alrededor de 1500 mg de carbonato de litio que contiene 282 mg de litio. La ingesta diaria a partir del agua y alimentos normalmente varía entre 0.6 a 3 mg/día. El agua potable en áreas con alta presencia de litio puede alcanzar concentraciones de entre 500-1000 ug/l (17). Si se toma como medicamento, la ingesta de litio aumen-

Tabla 2. Probabilidad de asociación con MeN (ERCd) y exposición a metales.

Probabilidad de asociación con MeN (ERCd).	Arsénico	Cadmio	Plomo	Litio	Mercurio
Evidencia de exposición significativa en áreas endémicas de MeN (ERC) a partir de mediciones ambientales o biológicas.	+	-	-	-	-
Concordancia clínica entre casos con ERC y áreas endémicas con lo que se ha informado sobre humanos expuestos a metales.	-	-	+	+	-
Patología renal en concordancia clínica entre casos con ERC en áreas endémicas con lo que se ha informado de humanos expuestos a metales.	-	+	+	-	-

ta en un factor de 100. Las medidas de litio en la sangre y la orina se pueden usar para analizar la ingesta a partir del agua. En las personas que beben agua potable rica en litio (500-1000 ug/l), los niveles de litio en la sangre o plasma pueden alcanzar niveles de hasta 100 ug/l(18). Esto está muy por debajo del rango terapéutico en el plasma de 0.8 a 1.2 mmol/l (5,550-8,330 ug/l). El rango terapéutico del litio es reducido y los síntomas y las señales de intoxicación por litio pueden presentarse a niveles en el plasma por encima de 1.2 mmol/l, y cuando superan los 3 mmol/l pueden ser potencialmente mortales. Las señales y los síntomas neurológicos son los que dominan; suele observarse poliuria con producción de orina diluida y, en casos graves, cambios en el ECG y riesgo de colapso circular. También en el rango terapéutico, el litio

afecta el manejo renal del sodio y la capacidad de concentración de los riñones, y de hecho, la capacidad reducida para concentrar la orina y la poliuria son comunes durante el tratamiento con litio. Se ha debatido mucho sobre si el uso a largo plazo del litio puede causar la ERC. La mayoría de pacientes bajo tratamiento a largo plazo (décadas) con litio, mantendrán su función renal, pero algunos eventualmente desarrollan ERC y enfermedad renal terminal. No siempre está claro si eso es causado por el litio o no. Los principales factores de riesgo de la nefrotoxicidad parecen ser la duración de la exposición al litio, la dosis acumulativa y la edad avanzada(19). El grado de insuficiencia renal suele ser relativamente leve, pero ocasionalmente puede progresar a enfermedad renal en etapa terminal (ERT). No obstante, se han informado que las

biopsias renales de pacientes con tratamiento con litio de largo plazo, muestran cierto tipo de cambios en los túbulos intersticiales, con formación de microquistes en los túbulos (20). Estos quistes tubulares, que típicamente se observan durante el tratamiento con litio, están compuestos de vacuolas que contienen glucógeno. En ocasiones, el tratamiento con litio también puede precipitar un síndrome nefrótico en ciertos individuos susceptibles. No hemos encontrado nada que sugiera que la exposición ambiental u ocupacional al litio pueda causar cualquiera de los efectos renales antes mencionados.

Mercurio: la exposición al mercurio inorgánico puede causar efectos tubulares leves tempranos, con un aumento en las enzimas tubulares en la excreción urinaria, en grupos de trabajadores con exposición ocupacional y, ocasionalmente, en personas con exposición muy alta a mercurio inorgánico de diferentes fuentes como, por ejemplo, el mercurio para aclarado de la piel que contienen los humectantes y cremas, síndrome nefrótico con proteinuria alta. Las biopsias renales en los casos de síndrome nefrótico, inducido por el mercurio, usualmente revelan glomerulonefritis de tipo membranoso o cambio mínimo. Como regla, el síndrome nefrótico es reversible cuando la exposición inadvertida cesa. Las mediciones de mercurio en la orina son útiles para evaluar la exposición y para diagnosticar casos de envenenamiento (21).

No existe información robusta (sin problemas analíticos o en el caso de problemas de especificación del mercurio) que brinde evidencia de exposición excesiva a metales tóxicos en las áreas endémicas de MeN/ERCd de Centroamérica. Los hallazgos histopatológicos de las biopsias renales presentados hasta ahora sobre las áreas endémicas, no se asemejan a los de los casos clásicos de envenenamiento por metales(22), aunque se podría decir que los cambios escleróticos no específicos también se observan en casos con nefropatía por cadmio y plomo, así pues un +. La MeN clínica se caracteriza por una TFGe reducida y ausencia de proteinuria o proteinuria baja. Esto es claramente diferente al cadmio y mercurio, pero débilmente compatible con el

plomo. Los pacientes con MeN que viven y trabajan en climas calurosos, regularmente informan una ingesta diaria alta de líquidos que en ocasiones supera los 8 l/día. Aunque esto tiene similitudes con la poliuria que comúnmente padecen los pacientes tratados con litio, no existen datos que sugieran una exposición excesiva al litio en las poblaciones endémicas de MeN/ERCd. Además, los quistes tubulares típicos en los pacientes bajo tratamiento con litio, no han sido reportados en las biopsias de pacientes en las áreas endémicas de MeN/ERCd.

En Sri Lanka, se ha demostrado que las personas que viven en una región endémica de la enfermedad, pueden estar expuestas al arsénico, cadmio y algunos otros metales, a través del agua potable, los alimentos y el tabaco, en mayor medida que las personas que viven en regiones no endémicas (23, 24). Sin embargo, el cuadro clínico y la patología renal no son compatibles con el envenenamiento por metales.

La medición de arsénico, cadmio y plomo en los entornos biológicos de las poblaciones con ERC de causa desconocida en Centroamérica, no ha demostrado niveles potencialmente tóxicos de estos metales, sino en el rango normal (25). De igual forma, la concentración de una serie de metales potencialmente nefrotóxicos, como el arsénico, el cadmio, el plomo y el litio fue medida recientemente en el agua potable y la orina de pacientes con ERCnt y personas sin ERCnt en áreas endémicas y no endémicas de ERC en Sri Lanka. En general, las concentraciones fueron bajas en el agua y en la orina y no hubo nada que indicara una asociación causativa entre la exposición a los metales y la ERCd (26).

Resumen general

Cuando se analiza detenidamente el conocimiento sobre los efectos renales y la exposición a metales tóxicos (arsénico, cadmio, plomo, litio y mercurio) y la información sobre la exposición a estos metales en áreas endémicas de MeN/ERCnt, la presentación clínica y los hallazgos morfológicos, podemos concluir que es poco probable que esta epidemia esté provocada principalmente por la exposición a estos metales.

Referencias

1. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D. Report from the First International Research Workshop on MeN. Costa Rica: Program on Work, Environment and Health in Central America (SALTRA) and Central-American Institute for Studies on Toxic Substances (IRET) Universidad Nacional (UNA), Costa Rica; 2013 2013-04-25. 239 p.
2. Elinder CG, Wernerson A, Wijkstrom J, cartographers. Mesoamerican Nephropathy (MeN): A 'New' Chronic Kidney Disease related to Occupational Heat Exposure with Repeated Deprivation of Salts and Water. *Int J Nephrol Kidney Failure* 2015.
3. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine.* 1965;58:295-300.
4. Barregard L, Elinder C-G. Renal Effects from Exposure to Metals In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals I General Considerations.* 4th edition ed. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2014 p. 333-50.
5. Elinder CG, editor Renal effects from exposure to lead, cadmium and mercury. *First International Research Workshop on MeN; 2012; Heredia, Costa Rica: Program on Work, Environment and Health in Central America (SALTRA), Costa Rica.*
6. Fowler BA, Chou C-HSJ, Jones RL, Sullivan JR DW, Chen C-J. Arsenic. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals II Specific Metals.* 4th edition ed. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2014 p. 581-653.
7. Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M. Cadmium. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals II Specific Metals.* 4th edition ed. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2014 p. 667-716.
8. Berlin M, Zalups RK, Fowler BA. Mercury. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals II Specific Metals.* 4th edition ed. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2014 p. xxx-xyy.
9. Skerfving S, Bergdahl IA. Lead. In: Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, editors. *Handbook on the Toxicology of Metals II Specific Metals.* 4th edition ed. Amsterdam: Academic Press/Elsevier; 2014 p. 911-67.
10. Goldman RH. Arsenic exposure and poisoning. 2015. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate.
11. Lerma EV. Renal toxicity of lithium. 2015. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA, 2015.: UpToDate.
12. Elinder C-G. Epidemiology and toxicity of cadmium. 2015. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate.
13. Elinder C-G. Epidemiology and toxicity of mercury. 2015. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA, 2015.: UpToDate.
14. Weaver VM, Jaar BG. Lead nephropathy and lead-related nephrotoxicity. 2015 July 7, 2015. In: UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate.
15. Evans M, Elinder CG. Chronic renal failure from lead: myth or evidence-based fact? *Kidney Int.* 2011 Oct 13;79:272-9. PubMed PMID: 20944550. Epub 2010/10/15. Eng.
16. Cramer K, Goyer RA, Jagenburg R, Wilson MH. Renal ultrastructure, renal function, and parameters of lead toxicity in workers with different periods of lead exposure. *Br J Ind Med.* 1974 Apr;31(2):113-27. PubMed PMID: 4830763. Epub 1974/04/01. eng.
17. Harari F, Ronco AM, Concha G, Llanos M, Grander M, Castro F, et al. Early-life exposure to lithium and boron from drinking water. *Reproductive toxicology.* 2012 Dec;34(4):552-60. PubMed PMID: 23017911.
18. Harari F. Maternal and fetal health i relation to lithium in drinking water [Academic Ph D]. Stockholm, Sweden: Karolinska Institutet; 2015.
19. Rej S, Elie D, Mucsi I, Looper KJ, Segal M. Chronic kidney disease in lithium-treated older adults: a review of epidemiology, mechanisms, and implications for the treatment of late-life mood disorders. *Drugs Aging.* 2015 Jan;32(1):31-42. PubMed PMID: 25519823.
20. Battle D, Lerma EV, Naaz P, Hakkapakki S. Lithium-associated kidney effects. In: De Broe ME,

Porter GA, editors. Clinical Nephrotoxins Renal Injury from Drugs and Chemicals. Third Edition ed. New York, NY Springer; 2008. p. 725-48.

21. Fowler BA, Whittaker MH, Elinder C-G. Mercury-induced renal effects. In: De Broe ME, Porter GA, editors. Clinical Nephrotoxins Renal Injury from Drugs and Chemicals. Third Edition ed. New York, NY Springer; 2008. p. 811-26.

22. Wernerson A, Wijkstrom J, Elinder CG. Update on endemic nephropathies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014 May;23(3):232-8. PubMed PMID: 24717833.

23. Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR, Team CKNRP. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol.* 2013;14:180. PubMed PMID: 23981540. PubMed Central PMCID: 3765913.

24. Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S. Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to Sri Lankan agricultural nephropathy. *BMC Nephrol.* 2015;16:103. PubMed PMID: 26162605. PubMed Central PMCID: 4499177.

25. McClean M, Amador JJ, Laws R, Kaufman JS, Weiner DE, Rodríguez JMC, et al. Investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. 2012 April 26, 2012. Report No.

26. Rango T, Jeuland M, Manthrithilake H, McCornick P. Nephrotoxic contaminants in drinking water and urine, and chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Sci Total Environ.* 2015 Jun 15;518-519:574-85. PubMed PMID: 25782025.

La Enfermedad Renal Crónica de etiología indeterminada y la exposición a plaguicidas: actualización de datos recientes

Mathieu Valcke, Centro de Colaboración de OMS/OPS para la Salud Ambiental y Ocupacional, Instituto Nacional de Quebec de Salud Pública y el Centro Hospitalario Universitario de Quebec (INSPQ-CHUQ, por sus siglas en francés), Quebec, Canadá y Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional, Universidad de Montreal, Montreal, Canadá.

Carlos M. Orantes Navarro, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud (MINSAL), San Salvador, El Salvador.

Marie-Eve Levasseur, Centro de Colaboración de OMS/OPS para la Salud Ambiental y Ocupacional, Instituto Nacional de Salud Pública de Quebec y el Centro Hospitalario Universitario de Quebec (INSPQ-CHUQ, por sus siglas en francés), Quebec, Canadá.

Introducción

Por más de dos décadas, diversas regiones del mundo, como Centroamérica (1), Sri Lanka (2), India (3-4) y Egipto (5), han experimentado un exceso de Enfermedad Renal Crónica no relacionada con las causas tradicionales como la hipertensión y la diabetes. Como tal, suele llamársele “ERCd”, por su “etiología no determinada”, así como “MeN” por “Nefropatía Mesoamericana” para la epidemia centroamericana y mexicana. Dado que la OPS oficialmente se refiere a la enfermedad como “ERCnt”, enfocándose en sus causas “no tradicionales (nt)” (6), este término se utilizará de aquí en adelante para representar las tres denominaciones, a menos que se especifique algo distinto. La ERCnt surge desproporcionadamente en pacientes de comunidades en desventaja con las consecuencias psicosociales resultantes. De esta manera, se la reconoce

como un problema grave de salud pública que debe tratarse a fondo (1, 7 – 9).

Aunque la etiología precisa de la epidemia sigue siendo desconocida, generalmente es reconocido que múltiples casos están posiblemente relacionados con dos hipótesis principales planteadas. Primero, una sorprendente relación hombres/mujeres de 3:1 o más documentada en los países de Centroamérica, es una sólida sugerencia de que la aparición de ERCnt en esta región está asociada a una exposición ocupacional que se produce principalmente en los hombres (1, 8, 10). En particular, el trabajo agrícola extenuante en condiciones de clima caluroso, usualmente en las plantaciones de caña de azúcar, que conduce al estrés por calor con episodios repetidos de deshidratación (e hipotéticamente rabiomíolisis), combinado con el consumo excesivo de AINE para aliviar el dolor muscular, han sido sugeridos como principales factores de riesgo (1, 5, 8, 9, 11 – 14). Segundo, la disparidad de género en los casos de ERCnt en Centroamérica, también es compatible con las exposiciones ocupacionales a plaguicidas, las cuales son manipuladas preferencialmente por los hombres en esta región. En El Salvador y Sri Lanka, los agroquímicos no han sido abordados por las políticas nacionales (15, 16). Aunque en el primer Taller Internacional sobre MeN, dicha exposición fue considerada una causa poco probable de ERCnt, según los datos regionales disponibles antes del 2012 (8). Este análisis es motivado por las preocupaciones persistentes de los científicos, legisladores y la sociedad en general, planteadas en una serie de publicaciones recientes que podrían aclarar el tema. Este breve documento, sin embargo, tiene el objetivo de ofrecer una actualización sobre el estado del conocimiento de este tema, y se enfoca estrictamente en artículos publicados a partir del 2012.

Enfoque utilizado

Gran parte de este documento está basado en una revisión de literatura retrospectiva, detallada y en progreso (manuscrito en preparación) de estudios epidemiológicos originales que tratan sobre la Enfermedad Renal Crónica y consideran

asociaciones con la exposición a plaguicidas.⁶ En resumen, se extrajo información sobre el área geográfica donde se llevó a cabo el estudio, el diseño del estudio y la población, una evaluación de la exposición, definición de los casos o resultados y métodos estadísticos utilizados para examinar las asociaciones potenciales entre los plaguicidas y la ERC en general o la enfermedad renal terminal. Los resultados reportados se evaluaron cualitativamente según la validez de los estudios y la solidez de las asociaciones.

Evidencia reciente relevante

Un total de 16 documentos revisados por colegas, publicados desde el 2012, han examinado formalmente la exposición a plaguicidas (llamados también “agroquímicos”), a través de medios directos o indirectos, aunque en su mayoría de manera superficial (Tabla I). En general, la evidencia de una relación entre la exposición a plaguicidas y la ERCnt no es obvia, debido a que se basa en resultados negativos o inconclusos en varios estudios (17 - 22), para los cuales los análisis de exposición realizados fueron, en general, limitados. Excepto en Jayasumana *et al.* (23), Lebov *et al.* (24) y Raines *et al.* (25), los estudios analizados se basaron únicamente en los datos de un cuestionario/entrevista con preguntas cualitativas como “¿alguna vez/nunca utilizó plaguicidas?”, o características ocupacionales indirectas cualitativas como “aplicador, fumigador, preparador de fórmulas de plaguicidas”. Además, al ser transversales en su mayoría, los estudios obtenidos no pudieron confirmar la temporalidad de la potencial exposición a plaguicidas dentro de la historial ocupacional o residencial, en relación a la aparición de casos de la ERCnt (p. ej., 15, 25, 26).

Esta limitada evaluación sobre la exposición pudo haber resultado en una clasificación errónea importante sobre el estado de la exposición que, si no se diferencian (“non-differential”), pudieron haber sesgado los resultados, hacia un valor nulo con una subestimación correspon-

diente al verdadero riesgo. Los participantes estaban generalmente enterados de la epidemia de ERCnt en su región, así como del hecho de considerar que existe una asociación, por lo menos en parte, con el trabajo en las plantaciones de caña de azúcar y el uso correspondiente de plaguicidas, por lo que pudo haber ocurrido una exageración al reportar esta potencial exposición. Sin embargo, el sesgo de recuerdo (“recall bias”), cuando se midieron asociaciones significativas, parece poco probable, dado que la mayoría de los sujetos que participan en los estudios analizados no conocían los resultados de sus pruebas de función renal cuando fueron entrevistados. Aún así, se obtuvieron asociaciones positivas en algunos estudios de actividades relacionadas con los cultivos o la agricultura en general (10, 22, 25), entre ellas, la exposición a plaguicidas y, ciertamente, también involucra la carga de trabajo extenuante hasta cierto nivel.

La falta de consideración específica del probable efecto de confusión (“confounding effect”) de la carga de trabajo pesado, en situaciones de calor intenso, en cualquier tipo de trabajo agrícola, pero en particular en la tarea de corte en las plantaciones de caña de azúcar, en las asociaciones observadas entre la ERC y la exposición a plaguicidas, es un tema crítico que debe analizarse más a fondo. Esto contribuiría a aislar y apreciar la verdadera magnitud del factor causal potencial de los plaguicidas en la relación de “ERCnt/trabajo agrícola”. Puede contribuir a investigar más a fondo resultados sorprendentes como los factores con el razón de probabilidades bivariado significativo de ERCnt con casi cada pesticida agrícola considerado por Jayasumana *et al.* (23): organofosforados (razón de probabilidades = 1.77 [IC al 95 % 1.10-2.86]), paraquat (2.51 [1.56-4.04]), MCPA (1.80 [1.12-2.88]), bispiribac (2.00 [1.25-3.18]), carbofurano (1.47 [0.91-2.40]), mancozeb (1.94 [1.21-3.13]) y glifosato (4.33 [2.66-7.05]). Entre estos, solo el paraquat es conocido como nefrotóxico para humanos, aunque algunos de los

6. Este análisis, efectuado bajo el auspicio de la OPS, se basa en un manuscrito en preparación que se enfoca en literatura científica publicada desde 2000 y está escrito por M. Valcke, M.E. Levasseur, L. Revez, A. Soares y C. Wesseling, para ser presentado a inicios de 2016.

otros agentes han demostrado ser nefrotóxicos en modelos de animales (27, 28). En este estudio realizado en Sri Lanka, se observó un riesgo aumentado si la fuente de agua potable era un pozo activo (2.52 [1.12 – 5.7]) y un riesgo mayor para los pozos abandonados (5.43 [2.88 – 10.26]), este último con los niveles más altos de residuos de glifosato. Esta fuerte asociación es coherente con el hecho de que este herbicida ha sido hipotéticamente asociado con la enfermedad renal terminal, aunque en un estudio ecológico superficial lleno de puntos que requieren particular atención (29), es el más utilizado en la región endémica de la enfermedad y presenta una estructura anfótera y de zwitterión capaz de quelar metales, incluso los nefrotóxicos (p. ej., cadmio). Ya sea que resulte de las exposiciones ocupacionales o no, el complejo glifosato-metal resultante tendría una vida media que es cien veces mayor que la de las sustancias individuales (14). Además, la ingestión de agua con un contenido de 0.1 ppb de herbicida a base de glifosato resultó en daño a los riñones en una muestra de ratas con seguimiento de dos años (30), mientras que las concentraciones medidas en el estudio de Jayasumana *et al.* estuvieron por encima de 1 µg/l (23).

Los patrones de dosis-respuesta se observaron en un cohorte de más de 55.000 aplicadores de plaguicidas autorizados en los Estados Unidos, informado por Lebov *et al.* (24). Los aplicadores hospitalizados por una exposición a plaguicidas tenían índice de riesgo [IR]; proporcional de Cox (“Hazard ratio”) elevado para la ERT (3.05 [1.67 – 5.58]). Además, la ERT estuvo relacionada a la cantidad de veces que se buscó asistencia médica debido a la exposición a plaguicidas (máx. IR 2.13 = [1.17 – 3.89], $p_{\text{tendencia}} = 0.0384$). También se obtuvo un índice de riesgo más alto para los aplicadores expuestos en la categoría de exposición ponderada para la intensidad más alta en comparación con los no usuarios, y se obtuvieron tendencias de exposición-respuesta para los siguientes plaguicidas: atrazina (1.52 [1.11 – 2.09], $p_{\text{tendencia}} = 0.008$), paraquat (2.15 [1.11 – 4.15], $p_{\text{tendencia}} = 0.016$), pendimetalina (IR = 2.13 [1.2 – 3.78], $p_{\text{tendencia}} = 0.0057$), alacloro (IR = 1.51

[1.08-2.13], $p_{\text{tendencia}} = 0.015$), metolaclo (IR = 1.53 [1.08 – 2.18], $p_{\text{tendencia}} = 0.0084$) y permetrina (2 [1.08 – 3.68], $p_{\text{tendencia}} = 0.031$). Hubo asociaciones sin exposición: tendencia de respuesta para aceite de petróleo e imazetapir, y un mayor índice de riesgo no significativo IR (> 1.6) para cumafós, paratión, forato, aldicarb, clordano y metalaxil. No se observó un aumento en el riesgo para los 25 plaguicidas restantes.

Siddharth *et al.*, (3, 4) encontraron concentraciones de plaguicidas organoclorados (OC) en sangre más elevadas (OC) en los pacientes urbanos con ERC que en los controles, y la TFGc estuvo significativamente correlacionada de manera negativa con las concentraciones en aldrín, hexaclorociclohexano y concentración total de pesticidas OC en sangre. Las asociaciones fueron particularmente fuertes entre los sujetos con genotipos nulos de glutatión S-transferasa (GST) y, por lo tanto, una ausencia de enzimas desintoxicantes (4), lo que reduce la posibilidad de la causalidad revertida, es decir, función renal reducida y capacidad excretoria correspondiente que resulta en niveles en sangre más elevados. En un estudio transversal de turnos en cortadores de caña, García-Trabanino *et al.* (26) observaron que el carbamato fue un pronosticador significativo de la TFGc reducida en los zafreiros, mientras que no se observó ninguna asociación para el glifosato, paraquat, 2-4D, organofosforados, triazinas, piretroides o captán. En los aplicadores de pesticidas nicaragüenses en una plantación de caña de azúcar, no se observaron cambios significativos en la TFGc durante la temporada de zafra (19) y los marcadores de lesión renal tubular temprana no cambiaron a lo largo de la temporada de zafra (31). Por último, un estudio en tres comunidades salvadoreñas (10) informa que la exposición al metil-paratión en una de ellas, que es una comunidad agrícola suburbana adyacente a una bodega de agroquímicos abandonada, aumentó significativamente la probabilidad de ERC (razón de probabilidades 2.6 [1.24-5.45]), pero la sección de métodos del estudio solamente hace referencia al “contacto con agroquímicos” informado por los trabajadores, sin mayor caracterización.

En vista de la Tabla I, parece haber una tendencia hacia una asociación positiva entre la exposición a plaguicidas y la ERC, que se observa en general en estudios recientes fuera de Centroamérica. El papel de los plaguicidas en la etiología de la ERCnt, todavía se puede plantear de manera fisiopatológica en condiciones de trabajo extremas, ya sea debido a la exposición a toxinas altamente concentradas excretadas por los riñones en situaciones de sudoración profusa y una ingesta baja de líquidos, o una mayor ingesta debido a un mayor consumo de agua potable contaminada o índices de inhalación o tasas de contacto dérmico resultado de un alto ritocardiorrespiratorio y vasodilatación dérmica. Es claro la falta que hace contarlo con una evaluación adecuada de la exposición a plaguicidas dado a que actualmente solo se cuenta con mediciones binarias brutas proporcionadas por los trabajadores; se consideran como un conjunto un grupo de agentes muy grande y heterogéneo, y el hecho que la mayoría de los estudios no tomaban en cuenta la temporalidad. Junto con la caracterización permanente de la fisiopatología involucrada, un análisis robusto y consistente de la exposición en diferentes partes del mundo afectadas por la ERCnt, podría informar si estamos enfrentando una enfermedad global o enfermedades específicas por región con resultados renales similares. No solo los trabajadores con exposición ocupacional repetida a plaguicidas, sino también la exposición ambiental crónica de la población en general, deberían analizarse en estudios prospectivos bien diseñados, que tomen en cuenta de manera precisa los posibles factores de confusión, con el fin de lograr una mayor perspectiva de los posibles factores causales de la enfermedad, permitiendo que la comunidad científica tenga una mejor comprensión, y tal vez confirmar o descartar el posible papel de los plaguicidas en la ERCnt.

Conclusión

Los resultados de este análisis no permiten hacer conclusiones firmes sobre el papel de los plaguicidas en la etiología de la ERCnt. Sin embargo, a pesar de la clasificación errónea de

la severa y frecuente exposición, que resulta en una tendencia hacia la ausencia de riesgo, se han obtenido resultados positivos en varios estudios publicados en los años más recientes, en particular aquellos con mejores análisis de la exposición y mejores diseños. A nuestra consideración, esto es suficiente para plantear preguntas que deben investigarse más a fondo antes de descartar cualquier papel causativo de estas sustancias químicas de las que se sabe que son tóxicas para los humanos en condiciones variables. Los argumentos a favor de la hipótesis de un papel etiológico de los plaguicidas en la epidemia de ERCnt son: 1) la ERCnt es más frecuente en las poblaciones agrícolas, incluidas las mujeres (32), en las áreas de riesgo identificadas; 2) todas esas áreas presentan un alto uso de plaguicidas, incluso algunos con propiedades nefrotóxicas (6, 27, 28, 33); 3) un posible efecto quelante de algunos plaguicidas, con el glifosato como principal candidato, según las hipótesis publicadas (14, 34), en los metales nefrotóxicos presentes en el agua potable dura, que a su vez puede acumularse en mayor cantidad en los tejidos renales. Los argumentos en contra de los plaguicidas como una causa son: 1) existen cientos de ingredientes activos diferentes de plaguicidas/agroquímicos, con distintas toxicidades, que no pueden agruparse todos juntos como si fueran una sola nefrotoxina, según lo propuesto en otro documento (33), sin generar una enorme clasificación errónea de la exposición; 2) para poder señalar un solo pesticida o una cantidad limitada de plaguicidas como un factor contribuyente significativo tendría que identificarse un pesticida nefrotóxico universal con muchos hombres expuestos; sin embargo, dicha identificación aún no ha ocurrido. Las investigaciones futuras deberían enfocarse en agroquímicos específicos y utilizar medidas de exposición adecuadas dentro de un marco que considere un rango amplio de determinantes de salud pública y sus medidas correspondientes. De hecho, las hipótesis sobre las causas de la ERCnt no se excluyen entre sí, y requieren la misma atención. Por lo tanto, los estudios futuros deberían enfocarse no solo en

los determinantes ambientales (p. ej., el uso de agroquímicos, la temperatura), sino también en las condiciones de pobreza que pudieran interactuar con cualquier otro factor etiológico, incluso la exposición tóxica. Esto podría exponer discrepancias/similitudes regionales de la ERCnt, aclarar las causas de la enfermedad y contribuir a la implementación de medidas que ayuden a reducir su carga sobre la salud pública en los países afectados.

Referencias

1. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: a call for interdisciplinary research and action. *Am J Public Health* 2013 Nov;103(11):1927-30.
2. Chandrajith R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TN, Dissanayake CB, Abeysekera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDue) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environ Geochem Health* 2011 Jun;33(3):267-78.
3. Siddarth M, Datta SK, Mustafa M, Ahmed RS, Banerjee BD, Kalra OP, et al. Increased level of organochlorine pesticides in chronic kidney disease patients of unknown etiology: role of GSTM1/GSTT1 polymorphism. *Chemosphere* 2014 Feb;96:174-9.
4. Siddharth M, Datta SK, Bansal S, Mustafa M, Banerjee BD, Kalra OP, et al. Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. *J Biochem Mol Toxicol* 2012 Jun;26(6):241-7.
5. Kamel EG, El-Minshawy O. Environmental factors incriminated in the development of end stage renal disease in El-Minia Governorate, Upper Egypt. *Int J Nephrol Urol* 2010
6. Pan American Health Organization. Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America [Online]. 52nd Directing Council of PAHO, 65th Session of the Regional Committee of WHO for the Americas; 2013 Sep 30-Oct 4; Washington (DC), US. Washington (DC): PAHO; 2013 (Resolution CD52.R10)
7. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev* 2014 Apr;16(2):39-48.
8. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am J Kidney Dis* 2014 Mar;63(3):396-404.
9. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: The case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2014 Mar;63(3):506-20
10. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Nunez L, Alvarado NP, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev* 2014 Apr;16(2):23-30.
11. Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Colindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail* 2010;32(7):766-77.
12. Soderland, P.; Lovekar, S.; Weiner, D.E.; Brooks, D. R.; Kaufman, J. S. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 May;17(3):254-64.
13. Wanigasuriya K. Update on uncertain etiology of chronic kidney disease in Sri Lanka's north-central dry zone. *MEDICC Rev* 2014 Apr;16(2):61-5.
14. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health* 2014 Feb;11(2):2125-47.
15. Shavkin S. Countries target pesticides as suspected link to rare kidney disease. 2013. The Global Mockraker. Sept 19. Available at: <http://www.icij.org/blog/2013/09/countries-target-pesticides-suspected-link-rare-kidney-disease>.
16. Gorry C. Sounding the alarm on chronic kidney disease in farming communities: María Isabel Rodríguez MD. Minister of health, El Sal-

vador, 2013. MEDICC Rev 2013 Jul;15(3):8-10.

17. Payan-Renteria R, Garibay-Chavez G, Rangel-Ascencio R, Preciado-Martinez V, Munoz-Islas L, Beltran-Miranda C, et al. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. Arch Environ Occup Health 2012;67(1):22-30.

18. Laux TS, Bert PJ, Barreto Ruiz GM, Gonzalez M, Unruh M, Aragon A, et al. Nicaragua revisited: evidence of lower prevalence of chronic kidney disease in a high-altitude, coffee-growing village. J Nephrol 2012 Jul;25(4):533-40.

19. Laws, R. L.; Brooks, D. R.; Amador, J. J.; Weiner, D. E.; Kaufman, J. S.; Ramírez-Rubio, O. *et al.* Changes in kidney function among Nicaraguan sugarcane workers. Int J Occup Environ Health 2015 Jul-Sep;21(3):241-50.

20. Mejia R, Quinteros E, Lopez A, Ribo A, Cedillos H, Orantes CM, et al. Pesticide-handling practices in agriculture in El Salvador: an example from 42 patient farmers with chronic kidney disease in the Bajo Lempa region. Occup Dis Environ Med 2014 Aug;2:56-70.

21. Vela XF, Henriquez DO, Zelaya SM, Granados DV, Hernandez MX, Orantes CM. Chronic kidney disease and associated risk factors in two Salvadoran farming communities, 2012. MEDICC Rev 2014 Apr;16(2):55-60.

22. Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. BMC Nephrol 2013;14:180.

23. Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S, Siribaddana S. Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka. Environ Health 2015;14:6.

24. Lebov JF, Engel LS, Richardson D, Hogan SL, Hoppin JA, Sandler DP. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Occup Environ Med 2015 Jul 15.

25. Raines N, Gonzalez M, Wyatt C, Kurzrok M, Pool C, Lemma T, et al. Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy.

MEDICC Rev 2014 Apr;16(2):16-22.

26. Garcia-Trabanino R, Jarquin E, Wesseling C, Johnson RJ, Gonzalez-Quiroz M, Weiss I, et al. Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador - A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. Environ Res 2015 Jul 23. doi: 10.1016/j.envres.2015.07.007

27. Kataria A, Trasande L, Trachtman H. The effects of environmental chemicals on renal function. Nature Rev Nephrol. 2015 Oct; 11:610-625

28. Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. Sem Nephrol 2003 Sept; 23(5):500-508

29. Samsel A, Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance. Interdiscip Toxicol 2013 Dec;6(4):159-84

30. Mesnage R, Arno M, Costanzo M, Malatesta M, Séralini GE, Antoniou MN. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. Environ Health. 2015 Aug 25;14(1):70

31. Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramírez-Rubio O, Riefkohl A, Scammell MK, López-Pilarte D. Biomarkers of Kidney Injury Among Nicaraguan Sugarcane Workers. Am J Kidney Dis. 2016 Feb;67(2):209-17

32. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Calero DJ, Fuentes de Morales J, Alvarado Ascencio NP, et al. Epidemiological characteristics of chronic kidney disease of non-traditional causes in women of agricultural communities of El Salvador. Clinical Nephrology 2015 Jul;83(7 Suppl 1):24-31

33. Jayasinghe S. Chronic kidney disease of unknown etiology should be renamed chronic agrochemical nephropathy. MEDICC Rev 2014 Apr;16(2):72-4

34. Rango T, Jeuland M, Manthritilake H, McCornick P. Nephrotoxic contaminants in drinking water and urine, and chronic kidney disease in rural Sri Lanka. Sci Tot Env. 2015; 518-519(6): 574-85

Tabla 1: Estudios de interés para explorar el papel de los plaguicidas en la etiología de la ERC y la ERT publicados en 2012 y posteriormente.

Referencia y país	Método general	Resultado ^{a)}	Hallazgos principales de asociación ^{b)}
Payan-Renteria et al., 2012 México	<ul style="list-style-type: none"> Estudio transversal basado en 25 trabajadores agrícolas hombres y 21 trabajadores no expuestos Análisis de la exposición: el grupo expuesto había aplicado plaguicidas en la última temporada Correlaciones de Spearman y más 	CrS y ácido úrico en suero	Negativo, pero descripción poco clara del método estadístico, es decir, sugiere un análisis multivariado de sectores pero no presenta los resultados correspondientes.
Laux et al., 2012 Nicaragua	<ul style="list-style-type: none"> Estudio transversal basado en la comunidad en 267 adultos (120 ♂) Análisis de la exposición: cuestionario en persona - “¿Trabaja con plaguicidas? ‘sí/no’” Regresiones logísticas univariadas y multivariadas 	Proteinuria ajustada para DB e HT	Negativo
Siddharth et al., 2012 India	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de casos y controles basado en la comunidad de 246 adultos (128♂); consiste en 150 casos (77♂) Análisis de la exposición: niveles residuales de pesticida organoclorado en la sangre Correlación de Spearman; ANOVA de 2 factores con análisis de Bonferroni 	ERC	Correlaciones positivas débiles con algunos plaguicidas organoclorados.
Jayatilake et al., 2013 Sri Lanka	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de prevalencia transversal basado en la comunidad de 4777 adultos (1991 ♂) con análisis de casos y controles (733 casos, 520 ♂) Análisis de la exposición: cuestionario en persona (protección de agroquímicos, todos los sujetos) + biomonitoreo urinario (57 pacientes con ERCd) Regresiones logísticas de los factores de riesgo, ajustadas para la edad y el sexo 	ERC y ERCd	Negativo, pero difícil de interpretar.

Referencia y país	Método general	Resultado ^{a)}	Hallazgos principales de asociación ^{b)}
Siddharth <i>et al.</i> , 2014 India	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de casos y controles basado en hospital de 540 pacientes (270 casos, 140 ♂) Análisis de la exposición: biomonitoreo de residuos de pesticida organoclorado (OC) en la sangre; determinación del genotipo de glutatión S-transferasa (GST) Prueba de U de Mann-Whitney, regresiones logísticas multivariadas 	ERCnt	Asociación positiva sólida con HCH, endosulfán, DDT y OC totales, especialmente en presencia del genotipo GSTM(-)/GSTT(-), desechando en parte la posibilidad de causalidad revertida.
Mejía <i>et al.</i> , 2014 El Salvador	<ul style="list-style-type: none"> Estudio descriptivo de 42 casos de ERCnt en agricultores hombres Análisis de la exposición: cuestionario en persona - condiciones de las exposiciones previas a diferentes tipos de plaguicidas Estadística descriptiva únicamente 	ERCnt	No medible.
Raines <i>et al.</i> , 2014 Nicaragua	<ul style="list-style-type: none"> Estudio transversal basado en la población (424 adultos, 166 ♂); análisis anidado de casos y controles Análisis de la exposición: cuestionario del investigador - condiciones detalladas y frecuencias de la exposición previa Análisis univariados y multivariados 	TFGe	Asociación positiva débil no significativa con los días de trabajo con plaguicidas (análisis univariado). Asociación significativa con la inhalación no deliberada de plaguicidas (análisis multivariado).
Vela <i>et al.</i> , 2014 El Salvador	<ul style="list-style-type: none"> Estudio descriptivo en 223 personas de ³ 15 años (111 ♂) Análisis de la exposición: cuestionario en persona - "¿tiene contacto con agroquímicos? 'sí/no'" Pruebas no estadísticas 	ERC	No medible.
Orantes <i>et al.</i> , 2014 El Salvador	<ul style="list-style-type: none"> Estudio transversal basado en la población en 2388 adultos (876 ♂) Análisis de la exposición: cuestionario en persona "¿tiene contacto específico/general con agroquímicos?" Análisis univariados y multivariados 	ERC	Asociación positiva, con metil-paratión únicamente, en una de tres comunidades. No hay información sobre la evaluación de la exposición.

Referencia y país	Método general	Resultado ^{a)}	Hallazgos principales de asociación ^{b)}
Herrera <i>et al.</i> , 2014 El Salvador	<ul style="list-style-type: none"> Serie de casos (46 personas entre 18-59 años de edad, con 36 ♂) Análisis de la exposición: entrevista personal realizada por un sociólogo con cuestionario personalizado - Agricultura, contacto con agroquímicos Estadística descriptiva únicamente 	ERC	No medible.
Laws <i>et al.</i> , 2015 y Laws <i>et al.</i> , 2016 Nicaragua	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte de 284 trabajadores de la caña de azúcar (251♂), incluidos aplicadores de agroquímicos Análisis de la exposición: trabajador de campo versus trabajador que no es del campo; aplicador de agroquímicos versus a trabajador de fábrica Pruebas de la t, prueba de la t para datos independientes, regresiones multivariadas, antes y después de la temporada de cosecha 	CrS, TFGe, proteinuria, marcadores tubulares de lesión renal	Negativo
Orantes <i>et al.</i> , 2015 El Salvador	<ul style="list-style-type: none"> Estudio transversal basado en la población de 1412 mujeres de ³ 18 años Análisis de la exposición: cuestionario en persona - trabajador agrícola, contacto con agroquímicos generales/específicos Estadística descriptiva únicamente 	ERC y ERCnt	No medible
García-Trabanino <i>et al.</i> , 2015 El Salvador	<ul style="list-style-type: none"> Estudio transversal en 189 zafreiros (168 ♂) Análisis de la exposición: cuestionario en persona - uso general o específico de plaguicidas Regresiones logísticas 	TFGe ajustadas para HT	Asociación positiva, con “¿alguna vez ha usado carbamato?”
Jayasumana <i>et al.</i> , 2015 Sri Lanka	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de casos y controles en 305 adultos (187♂), con 125 casos (89 ♂) Análisis de la exposición: cuestionario en persona que detalla el uso del pesticida hasta 10 años antes; beber de pozos en uso y abandonados; análisis de glifosato, metales y parámetros relacionados con la dureza en agua de pozos en uso y abandonados Regresión logística univariada y multivariada 	ERCd	Asociaciones positivas sólidas en análisis bivariados (exposición a varios plaguicidas específicos) y análisis multivariados (beber agua de pozo, contaminada con plaguicidas, aplicar pesticida y uso de glifosato). Cierta patrón de dosis-respuesta.

Referencia y país	Método general	Resultado ^{a)}	Hallazgos principales de asociación ^{b)}
Rango <i>et al.</i> 2015 Sri Lanka	<ul style="list-style-type: none"> Estudio transversal en 109 adultos y 25 niños entre 10 y < 18 años de edad. 82 ♂ Análisis de la exposición: concentración de As, Cd, Pb, Mo y U en la orina. Datos de estudio de hogar sobre el uso de pesticida en el pasado Regresiones lógicas 	Proporción de albúmina/ creatinina	Uso de herbicidas significativamente más alto en regiones de ERCnt endémica.
Lebov <i>et al.</i> , 2015 EE. UU.	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte de 55 580 aplicadores de pesticida autorizados (320 ERT) Análisis de la exposición: cuestionario autoadministrado acerca del uso de 39 plaguicidas específicos, teniendo en cuenta un desfase en la inscripción de 5 años (para evitar el efecto de trabajador saludable). Cuestionario para llevar a casa (n = 24 565, 130 casos de ERT) para obtener información adicional sobre los plaguicidas Modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustados para la edad y condición; análisis de sensibilidad 	ERT	Asociación positiva sólida para asistencia médica debido a la exposición a plaguicidas; tendencias significativas de respuesta a la exposición para el uso ponderado por intensidad de alacloro, atrazina, metolacolor, paraquat, pendimetalina y permetrina.

Abreviaturas: ERC = Enfermedad Renal Crónica; DB = diabetes; TFGe = índice de filtración glomerular estimado; ERT = enfermedad renal terminal; GST = glutatión-S-transferasa; HT = hipertensión; CrS = creatinina en suero

a) Nombre de la ERC según los autores (es decir, “ERC”, “ERCnt” o “ERCu”).

b) La asociación entre el resultado indicado en la columna anterior y la exposición a plaguicidas según lo analizado en el estudio.

Mecanismos propuestos para la Enfermedad Renal Crónica de etiología incierta observada en Centroamérica (Nefropatía Mesoamericana)

Richard J. Johnson, División de Enfermedades Renales e Hipertensión, Universidad de Colorado, Denver, Campo Médico de Anschutz, Aurora CO, EE. UU.

Ramón García-Trabanino, Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador, San Salvador, El Salvador.

Resumen

Se ha propuesto una amplia variedad de etiologías para explicar la causa de la nefropatía mesoamericana en Centroamérica, entre ellas la exposición a herbicidas, plaguicidas, metales pesados (cadmio, arsénico, plomo), toxinas (*Aristolochia*), medicamentos (AINES), infecciosos (leptospirosis, hantavirus), causas metabólicas (hipopotasemia, hiperuricemia) y los efectos del trabajo físico extenuante ante la presencia del estrés por calor y deshidratación recurrente.

Los hallazgos recientes respaldan la hipótesis de uricuria cíclica diaria inducida por el estrés por calor y el trabajo extenuante como una causa plausible. Los niveles de ácido úrico en suero se elevan durante la jornada laboral porque se libera más sustrato (purinas) como consecuencia de la intensa actividad muscular asociada al trabajo extenuante y el estrés por calor, que producen uricuria. Simultáneamente, la actividad física genera calor endógeno, lo cual se suma al elevado estrés por calor ambiental, que eleva la temperatura interna del cuerpo. A ello le sigue un estado transitorio de pérdida de volumen, lo cual produce una reducción en la perfusión renal y una alta demanda de reabsorción tubular, con la consiguiente activación de varios mecanismos de compensación (vasopresina sistémi-

ca y activación local de la vía de la aldosa reductasa-fructoquinasa en el túbulo renal). Luego, la uricuria de la orina concentrada y acidificada conduce a la formación de cristales de urato.

Como resultado, la combinación de los efectos de la baja perfusión renal, la alta demanda de reabsorción tubular, el alto nivel de ácido úrico en la orina con presencia de cristales de urato y los efectos de la vasopresina, podrían estar causando un daño diario y recurrente al riñón que se acumula con el tiempo. Este mecanismo propuesto a) está respaldado por la evidencia publicada recientemente, b) concuerda con las lesiones histológicas y c) explica las características clínicas de la enfermedad, como la disuria, que reportan muchas veces los pacientes (paso de orina arenosa).

Esta hipótesis abre el camino para ensayos clínicos enfocados en el uso de medicamentos que bloquean las vías descritas, que posiblemente conduzcan a opciones de tratamiento en etapas tempranas y formas de evitar que la enfermedad se desarrolle en poblaciones de alto riesgo.

Texto principal

La mayoría de los pacientes con nefropatía mesoamericana (MeN)[1-3] son hombres que tienen trabajos manuales al aire libre en ambientes tropicales.[4-7] Aparte de la disuria que se informa ocasionalmente, los pacientes son en su mayoría asintomáticos, suelen presentar proteinuria de bajo grado (< 300 mg/día) y creatinina elevada en suero. La hipopotasemia y la hiperuricemia son comunes. La tensión arterial es normal o ligeramente elevada, y no hay diabetes. Algunos tienen cristaluria con cristales de urato dihidratado y pocos sujetos tienen microhematuria.[8] Las biopsias de riñón muestran fibrosis tubulointerstitial crónica con inflamación, usualmente con cambios isquémicos y glomeruloesclerosis.[9]

Sobre la etiología de la Nefropatía Mesoamericana

La enfermedad tubulointerstitial crónica puede tener varias etiologías y ha conducido a varias hipótesis posibles sobre las causas de la

epidemia (Tabla 1).[1,2,8] Discutiremos brevemente las hipótesis principales.

Herbicidas y otros plaguicidas. La observación inicial de que la ERC era común en los trabajadores agrícolas, condujo a la hipótesis de que podría estar relacionada con la exposición a herbicidas (como glifosato y 2,4-D) o insecticidas (como clorpirifós y cipermetrina).[10,11] La ingestión de glifosato puede estar asociada con la lesión renal aguda (LRA) y se ha relacionado con una epidemia similar en Sri Lanka.[12] Dado que el glifosato es un compuesto quelante que forma moléculas complejas con los metales presentes en el agua dura, cuando se filtran a través de los riñones, estas moléculas podrían causar daño. Sin embargo, un papel principal de los agroquímicos parece poco probable en Mesoamérica. Primero, porque los trabajadores a una alta altitud tienen una menor frecuencia de la enfermedad, que los que trabajan a una baja altitud, a pesar de tener una exposición similar a los plaguicidas.[6,13] Segundo, los estudios en trabajadores de caña de azúcar demuestran que los zafreros, no los fumigadores de agroquímicos, tienen el mayor riesgo [14,15]. Los estudios epidemiológicos de la población en general tampoco indican una asociación con los plaguicidas.[5] Además, la observación que la nefropatía mesoamericana (MeN) también se produce en otras ocupaciones, no es consistente con un mecanismo de plaguicidas. Por último, la toxicidad de la mayoría de los agroquímicos involucra signos, síntomas y síndromes neurológicos, respiratorios, hepáticos y gastrointestinales, los cuales están ausentes en la presentación clínica de la MeN.

Metales pesados y toxinas. También se ha propuesto el envenenamiento por metales pesados en agua subterránea contaminada, y al menos un estudio ha sugerido que la toxicidad por cadmio puede estar involucrada en la epidemia de ERC que se produce en Sri Lanka.[12] El cadmio fue la causa de un brote mayor de enfermedad renal a inicios del siglo XX en la cuenca del río Jinzu, prefectura de Toyama, Japón, debido a la contaminación de una mina.[16] Sin embargo, la enfermedad (itai-itai) se pre-

sentaba más como un síndrome de Fanconi con hipofosfatemia grave y raquitismo resistente a la vitamina D. No obstante, el envenenamiento por cadmio ha sido asociado con hipertensión e hiperuricemia,[17] posiblemente debido a la estimulación de xantina oxidasa provocada por el cadmio.[18] La nefrotoxicidad por cadmio de bajo grado aún es posible, dado que algunos estudios sugieren que la toxicidad crónica está asociada con un nivel elevado de biomarcadores urinarios de daño tubular y un descenso lento en la función renal con el paso del tiempo,[19] aunque una fuente de una contaminación amplia de cadmio hipotética en toda la región mesoamericana, que afecte específicamente a los trabajadores hombres, no ha sido determinada.

Las especies de arsénico inorgánico también pueden ser potencialmente nefrotóxicas y estar asociadas con proteinuria,[20,21] biomarcadores de lesión renal[22] e hiperuricemia.[23] Sin embargo, el envenenamiento por arsénico también está asociado con muchos otros hallazgos que no están presentes en los pacientes con MeN, como hiperqueratosis en las palmas de las manos y las plantas de los pies, leuconiquia es-triada (líneas de Mees en las uñas), disfunción hepática y gastrointestinal.

También se ha sugerido la exposición al sílice, que se libera de la quema de la caña de azúcar, como un mecanismo potencial para explicar la epidemia. Ciertos estudios sugieren que las personas con una exposición al sílice, como quienes trabajan construcción o agricultura, tienen una frecuencia más alta de ERC.[24] Sin embargo, el sílice inhalado suele estar asociado con síntomas pulmonares y silicosis, lo cual no parece ser un hallazgo usual en los pacientes con MeN.

La toxicidad crónica por plomo también es posible, ya que puede estar asociada con la ERC y la hiperuricemia,[25-27] y puede inducir y acelerar la enfermedad tubulointersticial,[28] pero es difícil de explicar por qué se produciría principalmente en los hombres que trabajan en el campo, y no en la población en general.

Ácido aristolóquico. La ingestión accidental de plantas que contienen ácido aristolóquico, un compuesto cancerígeno, produce una enfer-

medad tubulointersticial crónica rápida y progresiva (nefropatía asociada al ácido aristolóquico) y es la causa de la nefropatía endémica de los Balcanes y de la nefropatía por hierbas chinas.[29] Las biopsias de riñón generalmente muestran muy poca inflamación, lo cual parece distinguir esto de la MeN, en donde la inflamación focal es común. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la falta de inflamación en la nefropatía por ácido aristolóquico se debe a que las biopsias suelen tomarse en la fase tardía de la enfermedad, y algunos estudios sugieren que la lesión renal temprana está de hecho asociada con un infiltrado inflamatorio pronunciado.[30] No obstante, parece poco probable que una población tan grande y específica esté expuesta a esta toxina.

Agentes no esteroideos. Una causa iatrogénica potencial es el uso frecuente de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), una causa bastante conocida de la lesión renal aguda, especialmente en el entorno de pérdida de volumen. Los trabajadores suelen tomar los AINES, que están ampliamente disponibles, con y sin receta, para aliviar los dolores musculares que sufren por las exigencias de su trabajo. La posibilidad de que el uso crónico de AINES pueda ser un factor agravante en la epidemia de ERC parece plausible.[10] Se sabe que el uso recurrente de analgésicos (principalmente compuestos que contienen paracetamol, pero los AINES también pueden ubicarse dentro de esta categoría) pueden provocar la enfermedad tubulointersticial, en ocasiones con necrosis papilar, [31] algo que no se observa en las biopsias de MeN.

Causas metabólicas. La hipopotasemia es común en pacientes con MeN, posiblemente inducida por la pérdida crónica de volumen. La hipopotasemia crónica es conocida por causar fibrosis tubulointersticial, en parte mediante la estimulación de la producción intrarrenal de angiotensina y endotelina.[32] Las personas también pueden padecer diabetes insípida nefrogénica, y con el tiempo pueden presentar pérdida de la función renal. Además, la deshidratación puede ser una fuente de pérdida de volumen.

Otro hallazgo metabólico común en los sujetos con MeN es la hiperuricemia.[13] Se ha demostrado experimentalmente que la hiperuricemia causa glomeruloesclerosis y enfermedad tubulointersticial.[33-35] El papel del ácido úrico en la MeN se trata en detalle más adelante.

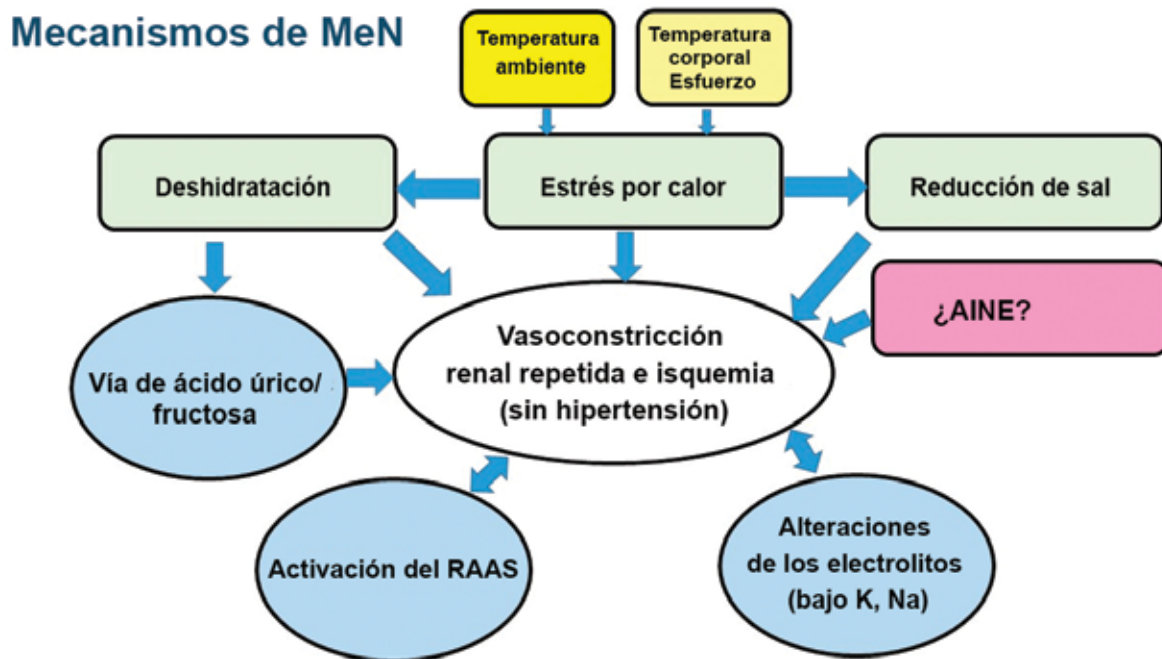
Causas infecciosas. La leptospirosis causa nefritis intersticial aguda, frecuentemente con fiebre, conjuntivitis, dolores musculares y disfunción hepática, y se transmite mediante la exposición de la piel a la orina de roedores, una plaga frecuente en los campos de caña de azúcar. Se ha considerado la posibilidad de que la leptospirosis grave o recurrente pueda provocar ERC, pero la falta de otras características (enfermedad hepática, meningitis, etc.) hace que esta posibilidad sea menos probable.[36] De igual forma, aunque ciertas infecciones por hantavirus pueden causar enfermedad tubulointersticial aguda o crónica, a la fecha no se ha identificado ningún patógeno específico en estos pacientes.

El papel de la deshidratación y el estrés por calor como una causa de la nefropatía mesoamericana

Un hallazgo común en pacientes con MeN, es un historial de trabajo en un ambiente caluroso con riesgo de sufrir deshidratación recurrente [13,37-39]. Algunos estudios indican que los índices de calor pasan a la zona insegura, definida por la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional, como media mañana en un día de trabajo típico.[38] No es extraño que los trabajadores presenten signos de deshidratación durante el día laboral, según se puede observar por medio de los síntomas (mareos y desmayos), y de signos (concentración urinaria con un aumento en la osmolaridad de la orina).[13,37-39]

El estrés por calor y la deshidratación recurrentes pueden promover el daño renal a través de varios mecanismos. Primero, los trabajadores de la caña de azúcar son propensos a desarrollar rabdomiólisis subclínica.[40] Aunque la rabdomiólisis franca es una causa clásica de lesión renal aguda, existe la preocupación de que la rabdomiólisis subclínica recurrente tam-

Figura 1. Mecanismo propuesto de la lesión renal crónica en la nefropatía mesoamericana.



bién pueda provocar un daño repetido y leve en los riñones con el paso del tiempo. Segundo, se sabe que la deshidratación (pérdida de agua mayor que de sal) estimula los sistemas de aldosa reductasa y vasopresina. Existe evidencia de que la estimulación crónica de vasopresina puede inducir y acelerar la ERC.[41] Además, encontramos que la activación de las enzimas aldosa reductasa-fructocinasa en los túbulos proximales de ratones crónicamente deshidratados, también produce ERC con fibrosis tubulointersticial.[42] Por último, recientemente identificamos la presencia de cristales de urato en los zafreros de El Salvador, que se acercan a niveles similares a los observados en el síndrome de lisis tumoral.[8] Por lo tanto, desarrollamos la hipótesis de que la deshidratación y/o la rabdomiólisis subclínica pueden producir

un aumento rápido en el ácido úrico en suero y uricuria, cristalizándose en la orina ácida y concentrada.[8] A su vez, los cristales pueden inducir lesiones locales mediante la unión a receptores de tipo Toll u otros mecanismos.[43,44] Es interesante que muchos trabajadores de caña de azúcar se quejen de disuria, posiblemente un síntoma ocasionado por el paso de arena en la orina, localmente conocido como chistata en Nicaragua y mal de orín en El Salvador.[13,45] Como resultado, la combinación de los efectos de la baja perfusión renal, la alta demanda de reabsorción tubular, los cristales de urato y los efectos de la vasopresina, podrían estar causando daño diario a los riñones. La Figura 1 presenta el mecanismo propuesto de la nefropatía mesoamericana.

En resumen, aunque la etiología de la epide-

mia de ERC en Centroamérica sigue siendo desconocida, la evidencia más sólida a la fecha sugiere que el estrés por calor y la deshidratación recurrente, juegan un papel importante, si no es que son el mecanismo dominante, en la evolución de la MeN (Figura 1). Esta hipótesis abre el camino para ensayos clínicos enfocados en el uso de medicamentos que bloquean las vías descritas, que posiblemente conduzcan a opciones de tratamiento en etapas tempranas y formas de evitar que la enfermedad se desarrolle en poblaciones de alto riesgo. Actualmente existe un estudio importante en curso para determinar si una mejor hidratación y el descanso adecuado en lugares con sombra pueden reducir el desarrollo de la ERC. Los resultados de este estudio podrían proporcionar conocimientos clave sobre cómo revertir la epidemia y ofrecer una mejor salud para las personas que viven en la región.

Tabla 1. Causas propuestas de la nefropatía mesoamericana

Agroquímicos y plaguicidas

- Glifosato (herbicida, quelante de metales)
- 2,4-D (herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético y dioxina)
- Clorpirifós (insecticida, inhibidor de la colinesterasa)
- Cipermetrina (insecticida, modulador del canal de sodio de los nervios)
- Paraquat (herbicida, especie reactiva de oxígeno => necrosis tubular aguda)

Exposición a metales pesados y toxinas

- Cadmio
- Arsénico
- Plomo
- Sílice (de la quema de la caña de azúcar)
- Ácido aristolóquico
- Agentes no esteroides (iatrogénicos)

Causas metabólicas

- Hipopotasemia
- Hiperuricemia

Causas infecciosas

- Leptospirosis
- Hantavirus

Deshidratación y estrés por calor recurrentes

- Rabdomiólisis subclínica
- Deshidratación con estimulación de vasopresina
- Deshidratación con activación de aldosa reductasa y fructocinasa en los túbulos renales
- Uricuria
- Insolación

Referencias

1. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsen K, Lucas R, Wegman D: Mesoamerican nephropathy: Report from the first international research workshop on men. [Http://www.Regionalnephropathy.Org/wp-content/uploads/2013/04/preprint-technical-report.Pdf](http://www.Regionalnephropathy.Org/wp-content/uploads/2013/04/preprint-technical-report.Pdf). Heredia, Costa Rica, SALTRA / IRET-UNA, 2013.
2. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ: Ckd of unknown origin in central america: The case for a mesoamerican nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014;63:506-520.
3. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR: The central american epidemic of ckd. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013;8:504-511.
4. Torres C, Aragon A, Gonzalez M, Lopez I, Jakobsson K, Elinder CG, Lundberg I, Wesseling C: Decreased kidney function of unknown cause in nicaragua: A community-based survey. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010;55:485-496.
5. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, Cohen B, Brooks DR: Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural nicaragua. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association*

- European Renal Association 2011;26:2798-2805.
- 6.** Peraza S, Wesseling C, Aragon A, Leiva R, Garcia-Trabanino RA, Torres C, Jakobsson K, Elinder CG, Hogstedt C: Decreased kidney function among agricultural workers in el salvador. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012;59:531-540.
- 7.** McClean MA, Amador JJ, Laws R, Kaufman JS, Weiner DE, Sanchez-Rodriguez JM, Ramirez-Rubio O, Brooks DR: Biological sampling report: Investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in western nicaragua
- 8.** Roncal-Jimenez CA, Garcia-Trabanino R, Barregard L, Lanaspá MA, Wesseling C, Harra T, Aragon A, Grases F, Jarquín E, Gonzalez M, Weiss I, Glaser J, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ: Heat stress nephropathy from exercise-induced uric acid crystalluria: A perspective on mesoamerican nephropathy *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015;submitte
- 9.** Wijkstrom J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, Soderberg M, Hulténby K, Wernerson A: Clinical and pathological characterization of mesoamerican nephropathy: A new kidney disease in central america. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013;62:908-918.
- 10.** Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernandez CE, Bayarre H, Amaya JC, Calero DJ, Orellana P, Colindres RM, Velazquez ME, Nunez SG, Contreras VM, Castro BE: Chronic kidney disease and associated risk factors in the bajo lempa region of el salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC review* 2011;13:14-22.
- 11.** Vela XF, Henriquez DO, Zelaya SM, Granados DV, Hernandez MX, Orantes CM: Chronic kidney disease and associated risk factors in two salvadoran farming communities, 2012. *MEDICC review* 2014;16:55-60.
- 12.** Jayasumana C, Gunatilake S, Siribaddana S: Simultaneous exposure to multiple heavy metals and glyphosate may contribute to sri lankan agricultural nephropathy. *BMC nephrology* 2015;16:103.
- 13.** Garcia-Trabanino R, Jarquín E, Wesseling C, Johnson RJ, Gonzalez M, Weiss I, Glaser J, Vindell JJ, Stockfelt L, Roncal C, Harra T, Barregard L: Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in el salvador – a cross-shift study of workers at risk of mesoamerican nephropathy. *Environ Research* 2015;in press
- 14.** Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramirez-Rubio O, Riefkohl A, Scammell MK, Lopez-Pilarte D, Sanchez JM, Parikh CR, McClean MD: Changes in kidney function among nicaraguan sugarcane workers. *International journal of occupational and environmental health* 2015;21:241-250.
- 15.** Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramirez-Rubio O, Riefkohl A, Scammell MK, Lopez-Pilarte D, Sanchez JM, Parikh CR, McClean MD: Biomarkers of kidney injury among nicaraguan sugarcane workers. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015
- 16.** Saito H, Shioji R, Hurokawa Y, Nagai K, Arikawa T: Cadmium-induced proximal tubular dysfunction in a cadmium-polluted area. *Contrib Nephrol* 1977;6:1-12.
- 17.** Perry HM, Jr., Thind GS, Perry EF: The biology of cadmium. *The Medical clinics of North America* 1976;60:759-769.
- 18.** Wang J, Pan Y, Hong Y, Zhang QY, Wang XN, Kong LD: Quercetin protects against cadmium-induced renal uric acid transport system alteration and lipid metabolism disorder in rats. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2012;2012:548430.
- 19.** Wallin M, Sallsten G, Lundh T, Barregard L: Low-level cadmium exposure and effects on kidney function. *Occupational and environmental medicine* 2014;71:848-854.
- 20.** Zheng LY, Umans JG, Tellez-Plaza M, Yeh F, Francesconi KA, Goessler W, Silbergeld EK, Guallar E, Howard BV, Weaver VM, Navas-Acien A: Urine arsenic and prevalent albuminuria: Evidence from a population-based study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013;61:385-394.

21. Chen Y, Parvez F, Liu M, Pesola GR, Gamble MV, Slavkovich V, Islam T, Ahmed A, Hasan R, Graziano JH, Ahsan H: Association between arsenic exposure from drinking water and proteinuria: Results from the health effects of arsenic longitudinal study. *International journal of epidemiology* 2011;40:828-835.

22. Robles-Osorio ML, Perez-Maldonado IN, Martin del Campo D, Montero-Perea D, Aviles-Romo I, Sabath-Silva E, Sabath E: Urinary arsenic levels and risk of renal injury in a cross-sectional study in open population. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 2012;64:609-614.

23. Kuo CC, Weaver V, Fadrowski JJ, Lin YS, Guallar E, Navas-Acien A: Arsenic exposure, hyperuricemia, and gout in us adults. *Environment international* 2015;76:32-40.

24. Vupputuri S, Parks CG, Nylander-French LA, Owen-Smith A, Hogan SL, Sandler DP: Occupational silica exposure and chronic kidney disease. *Renal failure* 2012;34:40-46.

25. Lin JL, Ho HH, Yu CC: Chelation therapy for patients with elevated body lead burden and progressive renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine* 1999;130:7-13.

26. Lin JL, Tan DT, Ho HH, Yu CC: Environmental lead exposure and urate excretion in the general population. *The American journal of medicine* 2002;113:563-568.

27. Sanchez-Fructuoso AI, Torralbo A, Arroyo M, Luque M, Ruilope LM, Santos JL, Cruceyra A, Barrientos A: Occult lead intoxication as a cause of hypertension and renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 1996;11:1775-1780.

28. Roncal C, Mu W, Reungjui S, Kim KM, Henderson GN, Ouyang X, Nakagawa T, Johnson RJ: Lead, at low levels, accelerates arteriopathy and tubulointerstitial injury in chronic kidney disease. *American journal of physiology Renal physiology* 2007;293:F1391-1396.

29. Grollman AP, Shibutani S, Moriya M, Miller F, Wu L, Moll U, Suzuki N, Fernandes A, Rosenquist

T, Medverec Z, Jakovina K, Brdar B, Slade N, Turesky RJ, Goodenough AK, Rieger R, Vukelic M, Jelakovic B: Aristolochic acid and the etiology of endemic (balkan) nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104:12129-12134.

30. Pozdzik AA, Salmon IJ, Husson CP, Decaestecker C, Rogier E, Bourgeade MF, Deschodt-Lanckman MM, Vanherweghem JL, Nortier JL: Patterns of interstitial inflammation during the evolution of renal injury in experimental aristolochic acid nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008;23:2480-2491.

31. Harirforoosh S, Jamali F: Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert opinion on drug safety* 2009;8:669-681.

32. Suga SI, Phillips MI, Ray PE, Raleigh JA, Vio CP, Kim YG, Mazzali M, Gordon KL, Hughes J, Johnson RJ: Hypokalemia induces renal injury and alterations in vasoactive mediators that favor salt sensitivity. *American journal of physiology Renal physiology* 2001;281:F620-629.

33. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role for uric acid in the progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002;13:2888-2897.

34. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kaneellis J, Watanabe S, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Johnson RJ: Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *American journal of nephrology* 2003;23:2-7.

35. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-1106.

36. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH: Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: A research workshop summary. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014;63:396-404.

37. Crowe J, Nilsson M, Kjellstrom T, Wesseling C: Heat-related symptoms in sugarcane harvesters. *Am J Ind Med* 2015;58:541-548.

38. Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umana MP, Ramirez AR, Kjellstrom T, Morales D, Nilsson M: Heat exposure in sugarcane harvesters in costa rica. *Am J Ind Med* 2013;56:1157-1164.

39. Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramirez-Rubio O, Riefkohl A, Scammell MK, Lopez-Pilarte D, Sanchez JM, Parikh CR, McClean MD: Changes in kidney function among nicaraguan sugarcane workers. *International journal of occupational and environmental health* 2015:2049396714Y0000000102.

40. Paula Santos U, Zanetta DM, Terra-Filho M, Burdmann EA: Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney international* 2015;87:792-799.

41. Bankir L, Bouby N, Ritz E: Vasopressin: A novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:223-239.

42. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, Cicerchi C, Inaba S, Le M, Miyazaki M, Glaser J, Correa-Rotter R, Gonzalez MA, Aragon A, Wesseling C, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ: Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney international* 2014;86:294-302.

43. Schepers MS, van Ballegooijen ES, Bangma CH, Verkoelen CF: Crystals cause acute necrotic cell death in renal proximal tubule cells, but not in collecting tubule cells. *Kidney international* 2005;68:1543-1553.

44. Terkeltaub RA, Ginsberg MH: The inflammatory reaction to crystals. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:353-364.

45. Ramirez-Rubio O, Brooks DR, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK: Chronic kidney disease in nicaragua: A qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC public health* 2013;13:350.

Reconocimientos. Agradecemos a nuestros numerosos colaboradores en este proyecto, entre ellos, Aurora Aragón, Lars Barregard, Ricardo Correa-Rotter, Marvin González, Annika Werneson, Tamara Harra, Emmanuel Jarquín, Miguel Lanaspá, Carlos Roncal-Jiménez, Laura G. Sánchez-Lozada, David Wegman, Sandra Peraza, Ilana Weiss, Jason Glaser, Catharina Wesseling y otros.

Divulgaciones. El Dr. R. Johnson forma parte del Comité Científico de Amway, y cuenta con fondos del Departamento de Defensa, la Administración de Veteranos, el Instituto Nacional de Salud, Amway, Danone y Fundación Isla. Tiene patentes y solicitudes de patentes relacionadas con el bloqueo del metabolismo del ácido úrico y la fructosa, y es miembro de Colorado Research Partners LLC., que desarrolla inhibidores del metabolismo de la fructosa. El Dr. Johnson también forma parte del Comité Científico de XORT Therapeutics y tiene acciones en esta compañía que desarrolla nuevos inhibidores de xantina oxidasa.

Programa de salud y eficiencia de los trabajadores: lecciones aprendidas de una intervención piloto en El Salvador

Theo Bodin, Instituto Karolinska, Suecia.
Emmanuel Jarquín, AGDYSA, El Salvador.
Ilana Weiss, Fundación Isla, Nicaragua.
Ramón García-Trabanino, Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador.
David H. Wegman, Universidad de Massachusetts Lowell, Estados Unidos

Razón del estudio

Comenzamos un estudio de intervención diseñado para evitar el estrés por calor y la deshidratación entre los zafreiros de un ingenio en El Salvador, como medio para mejorar las condiciones de trabajo y evitar la ERC. Dado que el corte de la caña de azúcar es un trabajo a destajo, las medidas para mantener o aumentar la productividad eran una parte clave de la intervención.

El diseño del estudio tiene tres fases: Fase 1: un estudio piloto para evaluar la viabilidad mediante pruebas de campo de cada uno de los elementos del estudio; Fase 2: una expansión a una población lo suficientemente grande para evaluar la viabilidad y el costo de una intervención a gran escala, así como para examinar la efectividad de la intervención para evitar el estrés por calor y la deshidratación; Fase 3: una expansión de la intervención a más de un solo ingenio para demostrar la posibilidad de generalizar la intervención. Nuestro informe es sobre la viabilidad estudiada en la iniciativa piloto.

Métodos

Población del estudio: dos grupos (frentes de corte), que cortan para el Ingenio El Ángel, fueron seleccionados para participar en la intervención. Habíamos tenido dos experiencias positivas con estos dos frentes (García-Trabanino et al. 2015)[#] los cuales representaban dos ambientes distintos: el área costera a nivel del mar (zona costera) y un área tierra adentro a una altitud de 350-450 m.s.n.m. (tierra adentro).

La intervención: la intervención adaptó el programa “Agua. Sombra. Descanso” de OSHA en conjunto con una capacitación de eficiencia.

- Se creó un horario de descanso adaptado de la “Ayuda para la toma de decisiones sobre estrés por calor del Instituto de Investigación del Ejército de los EE. UU. en Salud Ambiental” (USARIEM, por sus siglas en inglés), modificada para hacerla viable en este entorno laboral.
- Todos los descansos tuvieron lugar en la sombra de un toldo portátil construido por el ingenio. El personal del ingenio se encargó de los toldos y los movió con los equipos de zafra durante cada día de trabajo.
- Un camión cisterna todos los días entregaba en el campo, el agua potable que proporcionaba el ingenio.

» El agua se almacenaba en hieleras de 40 litros, debajo de cada toldo.

» A cada trabajador se le entregó una bolsa de agua tipo mochila de 3 litros con un tubo flexible conectado y una boquilla, todo de CamelBak®, para permitir la hidratación continua. Las mochilas CamelBak® se rellenaban en los descansos con agua de la hielera. Se instaba a los trabajadores a que continuaran con la rehidratación al regresar a su comunidad.

Dos expertos zafreiros australianos llevaron a cabo una capacitación sobre la eficiencia. Esta consistió en dos partes:

[#] García-Trabanino R, Jarquín E, Wesseling C, Johnson RJ, González-Quiroz M, Weiss I, Glaser J, José Vindell J, Stockfelt L, Roncal C, Harra T, Barregard L. 2015.

1. Un diseño nuevo del machete mejoró la ergonomía del movimiento del corte de la caña.
2. Menos filas cortadas para reducir la distancia de arrastre lateral y, como consecuencia, la carga metabólica.

Recopilación de datos: en una reunión antes del inicio de la cosecha, se explicaron el diseño y el propósito del estudio. Al inicio, todos los voluntarios proporcionaron su consentimiento informado firmado para lo siguiente:

- Muestras de sangre y orina en cuatro días de muestreo [antes y después del turno al inicio, inmediatamente antes, durante y al final de la intervención].
- Muestras de orina, antes y después del turno, cada dos semanas [8 veces adicionales].
- Tensión sanguínea, frecuencia cardíaca y peso.
- Cuestionario inicial sobre a) información sociodemográfica, b) historial ocupacional pasado y actual, c) uso de tabaco, alcohol y drogas, d) salud general y medicamentos, e) historial familiar de ERC y f) síntomas pasados y actuales de estrés por calor y deshidratación.
- Cuestionarios breves cada dos semanas sobre los síntomas de estrés por calor o deshidratación, ingesta de líquidos total calculada, uso de descansos y sombra [12 veces].
- Un estudio secundario de 10 a 11 trabajadores que utilizaron monitores de frecuencia cardíaca y acelerómetros por 7 días para calcular la carga de trabajo.

En el estudio de campo se realizó una microscopía, una prueba de gravedad específica por microscopía y un análisis de orina con tiras reactivas, y el mismo día se hizo un hemograma. Todas las otras muestras se enviaron a Suecia y las analizó un laboratorio acreditado, de una sola vez, para evitar la variabilidad. Se hicieron mediciones continuas diarias de la información climatológica y de la temperatura de globo y de bulbo húmedo (WBGT, por sus siglas en inglés) con un QUESTemp® 34.

Lecciones aprendidas

Preparaciones

Objetivos del estudio: El estudio piloto fue diseñado para evaluar la intervención, asegurar que los participantes fueran dispuestos a ofrecerse como voluntarios y para estudiar los datos obtenidos en el campo. Se determinó el tamaño de la muestra para evaluar el estudio, la viabilidad y aceptación de una intervención en lugar de lograr una magnitud de efecto para evaluar la efectividad de la intervención.

El protocolo: En términos generales, intentamos hacer demasiado. Queremos hacer hincapié en que cada dato que recogimos debía corresponder de manera específica a una pregunta del estudio, para justificar su inclusión, con el fin de limitar la obtención de datos y reducir el riesgo de cometer un error.

En cuanto a los componentes individuales, hemos aprendido que:

- Al principio y al final del turno, se tomaron muestras de sangre y orina exitosamente.
 - » Hubo algunos momentos de nerviosismo por asegurarnos de tener suficientes hieleras apropiadas para proteger las muestras, con el fin de transportarlas al laboratorio para luego congelarlas y enviarnoslas.
 - » La cooperación general de todos los participantes en la recolección de muestras justificó el tiempo dedicado a explicar con claridad qué necesitábamos y por qué.
- Los análisis de orina en el campo funcionaron bastante bien y confiamos en que el próximo año quede demostrado nuevamente. La clave es identificar y emplear técnicos investigadores calificados y comprometidos para realizar esta tarea con responsabilidad.
 - La recolección de datos de peso y frecuencia cardíaca antes de trabajar se inició con un éxito razonable. La toma de presión arterial inicial fue posible con el requisito de un periodo de descanso de cinco minutos, pero no tuvo éxito en el campo antes de una jornada

laboral normal. Es probable que en el futuro no se incluya la presión arterial después del punto de partida. Del mismo modo, el peso corporal después del punto de partida, tampoco se considerará el año próximo ya que se producen demasiados errores debido a la ingesta de agua y alimentos en un ambiente no controlado.

- Nuestro cuestionario inicial funcionó bien pero era demasiado extenso. Aprendimos acerca de algunas confusiones y ambigüedades frecuentes (por ejemplo, familia, ingresos) así como también acerca de dificultades relacionadas con determinados periodos de tiempo (es decir, “En las últimas tres semanas usted ha...”) que hicieron que esta iniciativa piloto fuera aún más valiosa. Tenemos pensado corregir estas áreas que generan confusión, mejorar el planteamiento de las preguntas en algunos aspectos y acortar los cuestionarios.

- Nos sorprendió gratamente que el estudio secundario sobre carga de trabajo funcionó bastante bien y la colaboración fue excelente. Volveremos a intentarlo en la próxima zafra mediante la selección de participantes que representaban un rango de producción laboral así como también mediante la prueba de alguna tecnología mejorada para el monitoreo de la frecuencia cardíaca.

- Determinamos que es necesario enviar las muestras congeladas a un laboratorio colaborador de Suecia. Aunque no haya sido ideal en cuanto a eficiencia, en última instancia el proceso se desarrolló sin inconvenientes y todas las muestras se recibieron y registraron sin problemas. Recién empiezan a estar a nuestra disposición los datos completos del laboratorio.

Deseamos brindarles los siguientes consejos generales sobre cómo desarrollar un protocolo para este tipo de estudio de campo. Concluimos que un protocolo de estudio final:

- Debe decidirse que al menos tres meses antes del inicio del estudio, se permita que todos los interesados hagan los arreglos apropiados y concedan tiempo suficiente para las demoras relacionadas con el Comité Revisor

Institucional (IRB, por sus siglas en inglés).

- Debe ser traducida en una lista detallada de tareas a cumplir y mediante una calendarización en sentido inverso hacia las fechas límites apropiadas, con la asignación a plazos a todos los puntos con un margen de seguridad sustancial. Es mejor equivocarse por pensar en demasiados detalles. Es casi imposible pensar demasiado en lo que se necesita planificar.

- Es de suma importancia planificar con anticipación cómo obtener todo tipo de equipos que no se pueden comprar o alquilar en el país, sino que deben ser importados.

- Se debe dar prioridad a los elementos que requieran la participación de varias partes interesadas u otros procesos complejos.

Problemas de salud que surgen: se debe desarrollar de antemano un plan sobre cómo informar los resultados a los trabajadores y manejar a los participantes con posibles problemas de salud. Es importante informar a los proveedores de atención de la salud y llegar a acuerdos de referencia. Aunque nos aseguramos de hacer ese tipo de planes, descubrimos que hubo obstáculos para acceder con facilidad a la atención de la salud necesaria.

Ganar participación: Lograr e iniciar un diálogo suficiente con participantes potenciales antes de iniciar el estudio es de vital importancia. No fue tan directo como se esperaba que iba a ser. Tuvimos que retirar nuestro estudio piloto de un grupo debido a inquietudes de seguridad así como también a la falta de participación principalmente como consecuencia de no encontrar a los mejores voceros para comunicarnos con eficacia con la población objetivo.

A pesar de ese fracaso con el segundo grupo, seguimos interactuando con este grupo. Hacia el final de la zafra, consideramos que resolvimos las deficiencias de comunicación con éxito y los participantes pidieron ser incluidos en las mediciones finales de la zafra y también demostraron su interés por ser voluntarios para formar parte del estudio completo el año siguiente.

Gestión de riesgos

El Salvador es un entorno violento y en parte inseguro para realizar estudios de campo. Su historia de violencia y explotación de los trabajadores hace que sea difícil alcanzar los objetivos, debido a muchas incertidumbres y riesgos. Tuvimos que conseguir una escolta de seguridad para que acompañara a nuestro equipo de investigación durante cada visita al campo. La identificación, evaluación y priorización de los riesgos y el posterior enfoque coordinado para reducir la probabilidad o el impacto de los eventos desafortunados, es crucial para tener éxito. Armar un equipo de personal local y el diálogo continuo con socios, trabajadores, con la comunidad y las fuerzas de seguridad, son acciones recomendables.

Comunicación

Se debe desarrollar una estrategia de comunicación con base a las necesidades de todas las partes. Es muy recomendable la comunicación escrita por correo electrónico, incluso cuando su importancia del tema a tratar parece ser poca. Aunque las complejidades existentes de la organización de trabajo y las relaciones entre el personal se pueden describir de modo formal a los investigadores, todas las organizaciones tienen estructuras informales y relaciones de poder, que solo se revelan a personas ajenas a medida que se vuelven importantes. Descubrimos que debíamos suponer que todos querían que se los copie en cada aspecto y que debíamos reconfirmar todo al menos una vez.

Una de las tareas más difíciles es la comunicación efectiva con los trabajadores participantes durante todo el estudio. Si no tuviéramos cuidado, la comunicación con ellos se daba solo en grupos o a través de sus líderes. Podíamos abordar este problema con un éxito razonable ubicando nuestros investigadores en el campo durante todo el día (desde el amanecer hasta el final del trabajo) con regularidad. Ellos pudieron conocerlos e interactuar con nosotros durante el transcurso de la jornada laboral.

Lanzamiento de la intervención

No son comunes los estudios de intervención en el ámbito laboral y es por una muy buena razón: a casi nadie le gustan los cambios. Solo por ese motivo fue esencial que comprometiéramos a participantes de todos los niveles desde el primer momento. A todos los iban a afectar los cambios que estábamos implementando. Al principio de nuestra intervención, nos aseguramos de dar un paso atrás y permitir que los ingenieros, los agrónomos, los zafreiros y los caporales, participaran en la planificación y la toma de decisiones. Una intervención, en especial a gran escala, es costosa, consume mucho tiempo y genera mucha incertidumbre. Para lograr un compromiso a largo plazo que se necesita para hacer el cambio, es fundamental establecer el sentido de pertinencia para todos los actores y la voluntad de asumir la responsabilidad por los distintos componentes de la intervención. Tuvimos que ser muy claros sobre intervención deseada, los objetivos que teníamos en mente y la necesidad de adaptarlos a las prácticas de trabajo y al ámbito laboral existentes. No podemos remarcar lo suficiente la necesidad de ser flexibles y abiertos a los distintos caminos para lograr esto. Por ejemplo, desarrollamos el programa “Agua.Sombra.Descanso”, que se basó en estudios de laboratorio en una población normal y en un clima templado. El diseño del programa, aunque en general fue apropiado, no se ajustó tan bien como esperábamos a las prácticas de trabajo en el campo. El debate abierto con personal clave tuvo como consecuencia un compromiso aceptable, que se implementó a partir de ese momento.

Recopilación de datos

El trabajo de campo lleva tiempo y está sujeto a un montón de errores potenciales. Desarrollar un plan “sin posibilidad de errores” y a la vez, reconociendo que es imposible garantizar que no vaya a haber errores es de suma importancia. El protocolo debe incluir instrucciones detalladas, paso a paso, que se realizan para cada proceso o medición en el campo. El lema principal debe ser “hacerlo fácil para hacerlo bien” a tal

nivel que incluso un asistente sin capacitación sea capaz de tener éxito.

Administración de los recursos

La dinámica compleja de un proyecto como el programa WE (Programa de Salud y Eficiencia del Trabajador), que se implementó en un corto periodo de tiempo y con la participación de varios socios locales y extranjeros, requiere establecer un presupuesto claro con discusiones continuas sobre un desembolso flexible para gastos con el fin de evitar confusiones, restricciones del estudio y facilitar los ajustes necesarios a medida que el proyecto se desarrolla. De este modo, las limitaciones del estudio en cuanto a tamaño de la muestra, tamaño del equipo de trabajo, número de visitas al campo, selección de pruebas de laboratorio, etc. se pueden manejar de manera tan efectiva como sea posible.

Repercusiones en estudios futuros

Concluimos que un estudio piloto antes de cualquier esfuerzo para implementar un estudio de intervención a gran escala, es muy valioso. Si hubiésemos intentado implementar un estudio a gran escala desde el comienzo, la cantidad de problemas y complicaciones que habríamos enfrentado posiblemente hubiesen hecho que toda nuestra iniciativa fracasara. Sin duda, una iniciativa piloto a esta escala es costosa, consume mucho tiempo y genera demoras en la implementación de una intervención, que se cree firmemente necesaria y adecuada. No obstante, en aras de lograr una amplia aceptación y obtener evidencias suficientes para convencer a los escépticos, estimamos que una iniciativa piloto de algún tipo, es esencial. Aún tenemos los desafíos venideros de llevar a cabo el estudio de intervención expandida y demostrar la efectividad de dicha intervención. Esperamos con anhelo esos desafíos.

Un último comentario que está relacionado especialmente con los objetivos de este taller: como estos estudios son costosos y consumen mucho tiempo, las poblaciones del estudio por

lo general son pequeñas. Creemos que es importante empezar a coordinar estudios, siempre que sea posible, y compartir protocolos y cuestionarios para posibilitar un futuro análisis de datos interconectados dentro de este campo.

Referencias

1. García-Trabanino R, Jarquín E, Wesseling C, Johnson RJ, González-Quiroz M, Weiss I, Glaser J, José Vindell J, Stockfelt L, Roncal C, Harra T, Barrégard L. Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador - A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res.* 2015 Jul 23. pii: S0013-9351(15)30028-1. doi: 10.1016/j.envres.2015.07.007.
2. Laurie Blanchard, USARIEM – personal communication.

Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston: Estudios sobre los factores de riesgo ocupacionales y no ocupacionales para la Enfermedad Renal Crónica

Michael McClean, Universidad de Boston, EE. UU.

Rebecca L. Laws, Universidad de Boston, EE. UU.

Juan José Amador, Universidad de Boston, Estados Unidos.

Damaris López Pilarte, Universidad de Boston, EE. UU.

Madeleine K. Scammell, Universidad de Boston, EE. UU.

Oriana Ramírez-Rubio, Universidad de Boston, EE. UU.

David J. Friedman, Universidad de Boston, EE. UU.

James Kaufman, Universidad de Boston, EE. UU.

Daniel E. Weiner, Universidad de Boston, EE. UU.

Alejandro Riefkohl, Universidad de Boston, EE. UU.

Daniel R. Brooks, Universidad de Boston, EE. UU.

Introducción

El grupo investigador de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston (BUSPH, por sus siglas en inglés) ha estado investigando la Nefropatía Mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés) en Centroamérica desde el 2008. Como es probable que la enfermedad tenga una etiología multifactorial, nuestro amplio programa de investigación consiste en varios estudios diseñados para investigar el papel de los factores de riesgo ocupacionales y no ocupacionales experimentados a lo largo de una vida. Al nacer puede haber muchas diferencias importantes en la susceptibilidad a dichas exposiciones, incluida la genética. Durante las etapas críticas del desarrollo fisiológico en la adolescencia, los factores como la dieta, los medicamentos y las exposiciones ambientales pueden tener un pa-

pel importante en la enfermedad o la susceptibilidad. Por último, una vez que se tiene la edad suficiente para unirse a la fuerza de trabajo, las exposiciones ocupacionales tienen una función clave en el inicio de la enfermedad, ya sea de manera directa o como modificadores de otros factores de riesgo. Es importante destacar que aunque estemos realizando varios estudios para investigar los factores de riesgo de la vida, no son estudios 'por separado' sino varios componentes de un único programa de investigación. El objetivo común de nuestro trabajo es identificar la causa de la epidemia para informar estudios de intervención y minimizar el riesgo de Enfermedad Renal Crónica (ERC).

La primera fase de nuestro trabajo se realizó entre los años 2008 y 2012 y se presentó en el Taller sobre Nefropatía Mesoamericana del 2012 en San José, Costa Rica. Esta fase incluyó las siguientes actividades:

- Un **estudio exploratorio** que resumió la información disponible sobre ERC en la región, identificó las brechas de datos y recomendó actividades de investigación para resolver esas brechas (BUSPH 2009; Ramírez-Rubio et al. 2013b; Soderland *et al.* 2010; Weiner et al. 2013).

- Una **investigación sobre la prevalencia y los factores de riesgo de la ERC en el área rural de Nicaragua**, que involucró una asociación con la Comisión de Hermanamiento de las Ciudades de Brookline y Quezalguaque para caracterizar la extensión y la naturaleza de la ERC en Quezalguaque, Nicaragua (O'Donnell *et al.* 2011).

- Una **evaluación de higiene industrial/salud ocupacional**, que evaluó los posibles peligros asociados con las sustancias químicas y las prácticas de trabajo en una empresa azucarera al noroeste de Nicaragua y dio recomendaciones para mejorar las condiciones de trabajo (McClellan *et al.* 2010).

- Una **investigación preliminar de la calidad del agua**, que evaluó aproximadamente 200 contaminantes en muestras de agua recolectadas en seis lugares seleccionados por representantes de las comunidades afectadas (Atkins *et al.* 2010).

▪ Un **análisis cualitativo de las entrevistas con médicos y farmacéuticos**, que empleó datos de entrevistas semiestructuradas a profesionales de la salud para evaluar sus percepciones en cuanto a la enfermedad renal en la región (Ramírez-Rubio *et al.* 2013a; Ramírez-Rubio y Scamell 2011).

▪ Un **estudio de cohorte piloto**, que consideró la posibilidad de realizar un estudio de cohorte retrospectivo completo sobre la relación entre las prácticas de trabajo de la caña de azúcar y la ERC con base en los registros médicos de una empresa azucarera (Aschengrau *et al.* 2012).

▪ Una **investigación sobre marcadores biológicos en los trabajadores**, que evaluó los marcadores biológicos de las lesiones renales y la ERC en los trabajadores de la caña de azúcar en varias tareas antes y al final de la cosecha, como así también en los mineros, trabajadores de la construcción y portuarios (Laws *et al.* 2015a; McClean *et al.* 2012).

▪ Una **investigación sobre los marcadores biológicos urinarios en los adolescentes**, que estudió el daño renal subclínico entre los adolescentes de distintas zonas de Nicaragua, sugerido por la muy temprana edad de diagnóstico entre muchos de los trabajadores y residentes de la comunidad afectados (Ramírez-Rubio *et al.* 2015; Ramírez-Rubio *et al.* 2012).

Gracias a este trabajo hemos concluido que uno o más factores de riesgo son ocupacionales. Descubrimos que (a) los trabajadores de la caña de azúcar del noroeste de Nicaragua tenían una disminución de la función renal y un incremento de las lesiones renales durante la cosecha; (b) las mediciones de la función y las lesiones renales eran distintas según el puesto, con un mayor riesgo observado para aquellos con tareas manuales más pesadas; (c) la disminución de la función renal estaba asociada a una mayor duración en el empleo; (d) en las tareas de riesgo más alto, la hidratación con una solución electrolítica durante la jornada laboral protegía contra las lesiones renales; y (e) también se observó una disminución de la función renal entre otros trabajadores manuales con tareas pesadas como los mineros, los trabajadores portuarios

y los trabajadores de la construcción. Nuestros resultados agregan evidencias a que el estrés por calor y la deshidratación actúan posiblemente en combinación con uno o más factores ocupacionales o no ocupacionales (Brooks *et al.* 2012). Nuestro trabajo también sugiere que el daño renal prematuro puede darse en adolescentes, lo que indica una posible incidencia de la genética o de las exposiciones al inicio de la vida (es decir, ambientales, dieta, medicación).

La investigación continua del equipo de la BUSPH se construye sobre este trabajo inicial y sigue concentrándose en los factores ocupacionales y no ocupacionales en el transcurso de la vida. Estas iniciativas de investigación consisten en colaboraciones con Chirag Parikh de la Universidad Yale, Sandra Peraza de la Universidad de El Salvador y Kate Applebaum de la Universidad George Washington. Además, en la mayoría de los estudios que se describen a continuación, los expertos en materia de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los EE. UU., están brindando ayuda técnica. La Fundación de los CDC funciona como central administrativa y líder de coordinación y se ha reunido una Comisión Asesora Externa para que revise nuestros protocolos y nos dé dirección y orientación estratégicas.

Estudios de seguimiento de la Nefropatía Mesoamericana en Quezalguaque, Nicaragua

Desde 1985, la Comisión de Hermanamiento de las Ciudades de Brookline y Quezalguaque (BQSCC, por sus siglas en inglés) ha tenido una relación estrecha con la municipalidad de Quezalguaque, ubicada en la región noroeste de Nicaragua. A principios de la década de 2000, los funcionarios del sector de la salud en la ciudad, informaron a la BQSCC sobre el excesivo número de muertes a causa de la Enfermedad Renal Crónica. En 2008, la BQSCC trabajó junto a la BUSPH para realizar un estudio de seroprevalencia y descubrieron una prevalencia elevada de TFGe reducida, que se encuentra en forma desproporcionada en hombres jóvenes.

Durante el verano de 2015, volvimos a trabajar junto a la BQSCC para llevar a cabo un estudio en Quezalguaque, diseñado para volver a entrevistar a los participantes del estudio del 2008. Nuestro equipo se comunicó con aproximadamente 200 de los 321 participantes (o representantes) del componente de control y casos del estudio original, para determinar la mortalidad, la evolución y la regresión entre los participantes que tuvieron TFGe<60, como también así casos nuevos que anteriormente habían tenido la creatinina dentro de valores normales. Reunimos información de los cuestionarios y tomamos muestras de sangre, orina y saliva. Las pruebas de creatinina sérica y otras mediciones clínicas se hicieron en el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR, una división dentro del Ministerio de Salud de Nicaragua) certificado por ISO. En febrero de 2016, tenemos pensado intentar reclutar a esos participantes de 2008 con los que no tuvimos tiempo de comunicarnos en el verano de 2015.

En primer lugar, apuntamos a caracterizar los factores asociados al avance más rápido entre los casos y la incidencia de la nueva enfermedad, entre aquellos que no fueron afectados anteriormente. Segundo, evaluaremos la proporción de participantes que presentaron con una TFGe reducida en el estudio original pero, quienes ahora presentan una eGFR que no está dentro de ese rango, como un estimado del efecto potencial de usar una única medición de creatinina, como resultado de los estudios epidemiológicos. Por último, también evaluaremos la exactitud de una medición de campo de creatinina, mediante el uso de un dispositivo de análisis (“point of care device”), a través de la comparación con las mediciones de creatinina en el laboratorio. Casi no ha habido estudios que hayan caracterizado el efecto de la epidemia de ERC en las comunidades a través de un periodo de tiempo; este estudio contribuirá al entendimiento de la historia natural de la enfermedad y con suerte identificará los factores (por ejemplo, la historia ocupacional, el uso de agroquímicos, hidratación, etc.) que puedan brindar información a futuras intervenciones

para desacelerar el avance de la enfermedad y evitar nuevos casos. Este estudio se financia con fondos de la BQSCC y de las becas Santander.

Investigación de susceptibilidad genética a la nefropatía mesoamericana (MeN)

En la actualidad estamos llevando a cabo varios estudios para explorar la incidencia potencial de la susceptibilidad genética en la MeN. Aunque creemos que las exposiciones ocupacional y ambiental son las causas principales, es posible que algunas personas expuestas sean más propensas que otras, en desarrollar una enfermedad renal. Encontrar las variantes genéticas que aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad renal, puede ser útil de diversas maneras. Primero, los genes involucrados en la susceptibilidad, pueden decirnos cuál es la naturaleza del factor ocupacional/ambiental (por ejemplo, una enzima desintoxicante del hígado puede señalar una toxina mientras que una variante de cómo una sal o un gen se comportan con el agua implicaría deshidratación). Segundo, los estudios de los factores ocupacionales/ambientales en aquellas personas con una susceptibilidad genética subyacente, pueden tener considerablemente más fortaleza en algunas circunstancias, que los estudios en los que también se considera a las personas no susceptibles. Estos estudios incluyen un estudio de antecedentes familiares y un estudio de casos y controles. Dichos estudios complementarios están diseñados para descubrir las variantes genéticas con un amplio rango de frecuencia, penetrancia (potencia) y dependencia de los factores ambientales ocupacionales como no ocupacionales. A continuación se incluye un resumen de estos estudios.

Antecedentes familiares. El estudio con base en la familia es óptimo para identificar las variantes genéticas potentes que se enriquecen en la población local. Nuestro equipo ha reclutado a casi 300 miembros de 25 familias con gran incidencia de enfermedad renal que incluye hombres y mujeres de más de 18 años de edad.

Dichas familias son miembros de ASOCHIVIDA, una organización comunitaria de personas con ERC, y otras familias de la comunidad que se sabe que tienen muchos familiares con ERC. Entrevistamos a los miembros de las familias para armar árboles genealógicos que incluyan las relaciones entre los familiares (por ejemplo, hijo, padre, cónyuge, hermano), diagnóstico de ERC y si la persona está viva o muerta. Se reunieron muestras de orina, suero y saliva de casi todos los participantes. Además, los participantes respondieron a un cuestionario que detallaba la trayectoria ocupacional (puesto y duración), los problemas médicos, los medicamentos, los remedios herbarios y la dieta.

La etapa inicial del proyecto incluyó la extracción de ADN de saliva o de sangre completa, extraída de casi 200 participantes, así como también cuantificación de ADN y rigurosos ensayos de control de calidad para asegurar suficiente calidad de ADN para las pruebas genéticas de la próxima generación. Hasta ahora, se realizó la secuenciación del exoma en más de 50 muestras. En el futuro cercano, también se llevará a cabo la ordenación de genotipos en base al ligamiento. Aunque todavía estamos analizando nuestros datos, un hallazgo ha sido el alto grado de interrelación entre muchas de las familias que reclutamos independientemente. Por ejemplo, ocho de nuestras familias extendidas están conectadas por matrimonios entre sí, lo que representa una “superfamilia” de 65 personas que padecen de enfermedad renal. También, son notables los muy elevados niveles de ácido úrico en los casos de la familia. Para determinar si estos niveles elevados no guardan proporción con el nivel de insuficiencia renal, comparamos los niveles de ácido úrico entre los casos de este cohorte y pacientes con ERC similar al del cohorte de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés). Descubrimos que las personas con MeN tenían niveles de ácido úrico de 2.0 mg/dl más altos que los casos de ERC de la NHANES, después de hacer una corrección por edad, TFG y el uso de medicamentos para reducir el ácido úrico. Este descubrimiento sugiere que el metabolismo ele-

vado del ácido úrico podría ser importante para la patogénesis de la MeN.

Estudio de casos y controles. El estudio de casos y controles es ideal para descubrir las variantes genéticas que modifican el efecto de la exposición ocupacional o ambiental. Reclutaremos a 360 ex trabajadores de la caña de azúcar a quienes se les haya diagnosticado ERC, identificados a través de la clínica renal del Instituto de Seguridad Social que administra el Ministerio de Salud. Los controles alcanzarán a 360 miembros sanos de la misma comunidad, que coincidan con los casos por edad y descripción del puesto, seleccionados de entre trabajadores actuales en la empresa de caña de azúcar. Ya que el 97.5 % de los pacientes de la clínica de seguridad social son hombres, el estudio se limitará a participantes masculinos.

A partir del 2015, hemos reclutado a 331 trabajadores activos de caña de azúcar, como controles durante la temporada de cosecha. Entre estos trabajadores había principalmente zafreiros, irrigadores, aplicadores de plaguicidas y recolectores de semillas con varios años de experiencia en agricultura de caña de azúcar. Tomamos muestras de sangre y saliva para analizar el ADN de cada trabajador, así como también muestras de suero y orina. Hasta ahora hemos reclutado más de 200 casos de la clínica de seguridad social. Usaremos ordenación de genotipos de genomas completos para identificar las variantes cuya frecuencia difiere de manera significativa entre los casos y los controles, y luego realizaremos estudios más detallados (“mapeo fino”) para determinar cuál variante provoca la enfermedad.

Los datos preliminares indican que tanto como el 10% de los pacientes reclutados como los controles presentan valores elevados de creatinina durante la zafra. En los estudios de seguimiento de estos trabajadores con valores elevados de creatinina después de la cosecha, hallamos que la mayoría tuvo un mejoramiento sustancial en el nivel de creatinina, lo que sugiere que la lesión renal aguda puede ser más frecuente de lo esperado. Asimismo, descubrimos

que los hermanos (3 veces más) o padres (casi 4 veces más) de los casos de ERC, tienen más posibilidades de padecerla que los controles con ERC, lo que fortalece la idea de que la MeN podría tener un componente genético.

Este estudio familiar se financia con fondos de la Fundación Doris Duke, la Fundación Satellite Healthcare y el Beth Israel Deaconess Medical Center. El estudio de casos y controles se financió con fondos donados por el Comité Nacional de Productores de Azúcar (CNPA), una asociación de productores azucareros de Nicaragua, así como también con fondos de la Fundación Doris Duke y Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston, EE. UU.

Marcadores biológicos y factores de riesgo de MeN entre los niños y adolescentes de Nicaragua

Con base en nuestra investigación preliminar de adolescentes, pudimos ubicar, reinscribir y reunir muestras nuevas de más del 80% de los alumnos que participaron en el estudio del 2011, para evaluar si su lesión renal se había modificado en el periodo de 4 años y si difería por escuela o por los factores ocupacionales subsiguientes.

También nos estamos preparando para llevar a cabo un nuevo estudio transversal para determinar si los niños y adolescentes entre las edades de 7 y 17 años, de ocho escuelas ubicadas en cuatro zonas geográficas distintas de Nicaragua (elegidas con base en distintos índices de mortalidad por ERC en la población, clima, altitud e industria principal de la región, como así también por la ocupación de los padres), muestran síntomas de lesión renal y si la extensión de la lesión varía por escuela. También exploraremos los factores potenciales (por ejemplo, deshidratación, exposición al arsénico y otros metales, fármacos nefrotóxicos, infecciones y trayectoria laboral) que podrían dañar los riñones. En comparación con el estudio del 2011, el estudio actual será más abarcativo, cubrirá un área geográfica más amplia, considerará un rango etario más grande, utilizará un grupo de referencia de bajo riesgo y reunirá información sobre causas

potenciales de daño renal temprano, que no se incluyeron en el estudio anterior. La CNPA, una asociación de productores azucareros de Nicaragua, donó los fondos para este estudio.

Estudio de investigación longitudinal de MeN entre trabajadores centroamericanos

Hemos planeado un estudio longitudinal a gran escala para investigar la función del estrés por calor y la exposición a plaguicidas como riesgo de la MeN entre los trabajadores centroamericanos. Aunque todavía no se ha financiado la investigación de campo, tenemos pensado reclutar una población de estudio de 780 trabajadores de diversos sectores industriales de Nicaragua y El Salvador. Como inicio (Ronda 1), realizaremos una caracterización de la exposición extensiva durante tres jornadas laborales consecutivas. Tenemos la intención de hacer un seguimiento de este cohorte de trabajadores por un tiempo y hacer cinco rondas adicionales de muestras en intervalos de seis meses (periodo de 30 meses). En la primera ronda, obtendremos mediciones repetidas de exposición al calor y a agroquímicos (exposición/dosis), agotamiento del volumen y daño muscular (respuesta fisiológica), daño tubular (daño renal agudo subclínico) y TFGe (ERC). En las últimas rondas (Rondas 2 a 6), controlaremos principalmente el daño tubular y la TFGe para caracterizar el avance del cambio en la TFGe. El monitoreo de los trabajadores en el sitio durante la jornada laboral nos dará la oportunidad de obtener mediciones cuantitativas de la exposición. Asimismo, volver a visitar a los trabajadores en intervalos de seis meses nos dará la oportunidad de investigar la posibilidad de daño renal agudo subclínico recurrente para evolucionar hasta una ERC, un proceso que podría ser observable de manera única en esta población. Evaluaremos las exposiciones ocupacionales con lesión renal aguda o enfermedad renal crónica mientras también exploramos el papel potencial del consumo de alcohol, el consumo de fármacos y los factores dietarios.

Como parte de la planeación de este estudio, hicimos un estudio piloto de cincuenta traba-

jadores de caña de azúcar, nicaragüenses, para obtener datos preliminares sobre agroquímicos, metales y arsénico (por especie y en total). Estos cincuenta trabajadores habían participado antes en nuestro estudio de hace cuatro años. Al final del día de trabajo, reunimos muestras de sangre y orina para analizarlas y detectar agroquímicos, metales pesados y arsénico en los laboratorios de los CDC. Se analizaron la creatinina sérica y otros parámetros clínicos en el CNDR y se midieron los marcadores biológicos de la lesión renal en la División de Nefrología e Hipertensión del Cincinnati Children's Hospital Medical Center en los Estados Unidos. Los análisis son continuos y tenemos pensado presentar los hallazgos preliminares en el taller de noviembre, después de poder actualizar este resumen.

Los Azucareros del Istmo Centroamericano, una asociación de productores de azúcar de Centroamérica, donaron los fondos de los primeros años. En la actualidad buscamos los fondos necesarios para continuar la investigación de campo, que potencialmente podría incluir fondos de donaciones de industrias, fundaciones y subsidios de los Institutos Nacionales de Salud.

Evolución de la MeN

El avance del estudio de la MeN apunta a identificar los factores de riesgo modificables que podrían relacionarse con el avance de la MeN, lo que podría ayudar a los médicos y pacientes a disminuir la velocidad de la evolución de la enfermedad. El estudio se está haciendo en combinación con el componente de casos del estudio genético de casos y controles. El cuestionario y las muestras biológicas se comparten entre los dos estudios. También se resumirán los registros médicos y se brindarán datos adicionales sobre los determinantes de la evolución. Los fondos para este estudio provienen de la Universidad George Washington.

Resumen

Los estudios de la BUSPH representan múltiples componentes de un programa de investiga-

ción único, diseñado para investigar los factores de riesgos ocupacionales y no ocupacionales durante la vida. Nuestro trabajo hasta ahora demuestra que uno o más factores de riesgo son ocupacionales y hemos hecho recomendaciones para mejorar las prácticas de trabajo. Debido a que es probable que la enfermedad tenga una etiología multifactorial, nuestro objetivo principal es identificar las causas ocupacionales y no ocupacionales de la epidemia, para informar a los estudios de intervención y minimizar los riesgos de la MeN.

Referencias

1. Aschengrau A, *et al.* 2012. Cohort Pilot Study Report: Evaluation of the Potential for an Epidemiologic Study of the Association between Work Practices and Exposure and Chronic Kidney Disease at the Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua). Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston. Disponible en: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/BU_CohortPilotStudyReport_Jan2012_ENGLISH.pdf
2. Atkins, D.; McClean, M. D.; Brooks, D. R. 2010. Phase I Environmental Monitoring: April 2010 Assessment of Water Samples. Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston. Disponible en: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/Water_sampling_report_August2010.pdf.
3. Brooks, D. R.; Ramírez-Rubio O.; Amador, J. J. 2012. CKD in Central America: A Hot Issue. *Am J Kidney Dis* 59(4): 481-484.
4. Brooks, D.R., *et al.* 2009. Final Scoping Study Report: Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Nicaragua. Boston, MA, EE. UU. Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston. Disponible en: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/03H_BU_FINAL_report_scopestudyCRI_18.Dec.2009.pdf
5. Laws, R. L.; Brooks, D. R.; Amador, J. J.; Weiner, D. E.; Kaufman, J. S.; Ramírez-Rubio, O. *et al.* 2015a. Biomarkers of kidney injury among Nicaraguan sugarcane workers. *American Journal of Kidney Diseases*. En prensa.

6. Laws, R. L.; Brooks, D. R.; Amador, J. J.; Weiner, D. E.; Kaufman, J. S.; Ramírez-Rubio, O. *et al.* 2015b. Changes in kidney function among Nicaraguan sugarcane workers. *Int J Occup Environ Health*. Publicado en línea el 28 de enero de 2015.
7. McClean, M.; Laws, R.; Ramírez-Rubio, O.; Brooks, D. 2010. Industrial hygiene/occupational health assessment: evaluating potential hazards associated with chemicals and work practices at the Ingenio San Antonio. Disponible en: <http://www.caoombudsman.org/documents/FINALIHRReport-AUG302010-ENGLISH.pdf>
8. McClean, M. D.; Amador, J. J.; Laws, R. L.; Kaufman, J. S.; Weiner, D. E.; Sánchez Rodríguez, J. M. *et al.* 2012. Biological Sampling Report: Investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. Disponible en: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/Biological_Sampling_Report_April_2012.pdf
9. O'Donnell, J. K.; Tobey, M.; Weiner, D.E.; Stevens, L. A.; Johnson, S.; Stringham, P. *et al.* 2011. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant* 26(9): 2798-2805.}
10. Ramírez-Rubio, O.; Amador, J. J.; Kaufman, J. S.; Weiner, D. E.; Parikh, C. R.; Khan, U. *et al.* 2015. Urine biomarkers of kidney injury among adolescents in Nicaragua, a region affected by an epidemic of chronic kidney disease of unknown aetiology. *Nephrol Dial Transplant*. Publicado en línea el 25 de agosto de 2015.
11. Ramírez-Rubio, O.; Brooks, D. R.; Amador, J. J.; Kaufman, J. S.; Weiner, D. E.; Parikh, C.R. *et al.* 2012. Biomarkers of early kidney damage in Nicaraguan adolescents, September-November 2011. Disponible en: <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/AdolescentReportJune252012.pdf>
12. Ramírez-Rubio O.; Brooks, D. R.; Amador, J. J.; Kaufman, J. S.; Weiner, D. E.; Scammell, M. K. 2013a. Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health* 13(350).
13. Ramírez-Rubio, O.; McClean, M. D.; Amador, J. J.; Brooks, D. R. 2013b. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *Journal of epidemiology and community health* 67(1): 1-3.
14. Ramírez-Rubio, O.; Scammell, M. K. 2011. Chronic Kidney Disease in Nicaragua: A Qualitative Analysis of Semi-Structured Interviews with Physicians and Pharmacists. *Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston*. Disponible en: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/BU_Interviews_Report_FEB_2012_Eng.pdf
15. Soderland, P.; Lovekar, S.; Weiner, D.E.; Brooks, D. R.; Kaufman, J. S. 2010. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis* 17(3): 254-264.
16. Weiner, D. E.; McClean, M. D.; Kaufman, J. S.; Brooks, D.R. 2013. The Central American Epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 8(3): 504-511.

Obtención de conocimientos sobre la evolución de la ERCnt a partir de estudios de seguimiento comunitarios

Ben Caplin, Centro de Nefrología y Departamento de Epidemiología de Enfermedades No Transmisibles de la UCL, LSHTM.

Marvin González-Quiroz, Departamento de Epidemiología de las Enfermedades No Transmisibles, LSHTM; y Centro de Investigación para la Salud, el Trabajo y el Ambiente (CISTA, por sus siglas en inglés); Universidad Autónoma Nacional de Nicaragua, León.

Neil Pearce, Departamento de Epidemiología de las Enfermedades No Transmisibles, LSHTM.

Resumen

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un síndrome clínico que por lo general no presenta síntomas, hasta que la afección está en una etapa avanzada. La ERC por lo general se identifica tardíamente y la etiología subyacente con frecuencia se mantiene desconocida (o se registra debido a la hipertensión), ya que una biopsia renal en la ERC avanzada por lo general revelará solo fibrosis intersticial y atrofia de los túbulos renales (riñones cicatrizados). La situación se complica aún más por la naturaleza progresiva de la ERC, con una disminución continua de la función renal incluso después de la supresión o del tratamiento adecuado del ataque inicial. En su conjunto, estos atributos implican que la identificación de los factores causales sea un gran desafío.

Recientemente hemos iniciado un estudio longitudinal por comunidad para evaluar la ERCnt en los departamentos de León y Chinandega, Nicaragua. Aunque quizás a nivel logístico sea más desafiante, el diseño de los estudios de este tipo tienen el potencial de aportar conocimientos importantes, mientras que una encuesta

transversal, un estudio de casos y controles o de cohorte por ocupación, no pueden. En especial, los estudios de seguimiento por comunidad tienden a suministrar información sobre la velocidad de avance de la enfermedad. En la actualidad, aunque con frecuencia se dice a los pacientes con ERCnt que tienen una función renal anormal, la historia natural de la enfermedad no se entiende lo suficiente como para informar a quienes la padecen qué tan pronto disminuirá su función renal y si continuar trabajando en la agricultura intensiva modificará esta evolución. Dicha información es claramente crítica para quienes padecen la ERCnt y solo se puede reunir la información necesaria a través de la realización de estudios longitudinales por comunidad.

Con fondos que aportó la Fundación Colt del Reino Unido en colaboración con la Fundación Isla, recientemente hemos iniciado un estudio de seguimiento por comunidad en los departamentos de León y Chinandega, Nicaragua. Reclutamos a 350 participantes de entre 18 y 30 años sin ERC conocida (M:F 3:1) con base en los censos comunitarios locales, lo que representa > 95 % de los hombres de estas comunidades y una muestra aleatoria de mujeres. Se programaron las visitas del estudio, que tendrán lugar dos veces al año, para las semanas anteriores a la zafra y nuevamente en las semanas posteriores. Llevar a cabo un estudio de seguimiento en un área rural ha sido —y sigue siendo— un enorme desafío y hemos tenido que superar diversos inconvenientes durante el primer año del estudio. Un obstáculo significativo ha sido la migración interna y externa. Lograr las visitas del estudio de seguimiento de este grupo, ha requerido una inversión de tiempo y recursos significativa. La clave ha sido el compromiso comunitario continuo. Una alta proporción de retención de pacientes en el estudio parece basarse en el desarrollo de buenas relaciones tanto con los participantes como también con los líderes comunitarios.

En resumen, los estudios de seguimiento por comunidad tienen varias ventajas sobre los estudios transversales en la comunidad o sobre los diseños de investigación con base en la atención

de la salud o los ámbitos ocupacionales, que incluyen la generalización, reducción de sesgos de selección, mejor manejo de la causalidad inversa y el sesgo de recuerdo (“recall bias”), junto con la posibilidad de utilizar una medición de resultados (modificación intraindividual de la TFGe) que permita la identificación de quienes cuenten con la lesión renal crónica más significativa. Esperamos que nuestro estudio, junto con otros de diseño similar, aporte conocimientos importantes en la etiología de la ERCnt.

Introducción

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un síndrome clínico que por lo general no presenta síntomas hasta que la afección está en una etapa avanzada. Incluso en los países con sistemas de atención de la salud muy desarrollados, a falta de factores de riesgo conocidos de la enfermedad renal como la diabetes, la ERC por lo general se identifica tarde. En estos casos, la etiología subyacente con frecuencia se mantiene desconocida (o se registra debido a la hipertensión) (1), ya que una biopsia renal en la ERC avanzada por lo general revelará solo fibrosis intersticial y atrofia de los túbulos renales (riñones cicatrizados). La situación se complica aún más por la naturaleza progresiva de la ERC, con una disminución continua de la función renal incluso después de la supresión o del tratamiento adecuado del ataque inicial.(2) En su conjunto, estos atributos implican que la identificación de los factores causales sea un gran desafío. Estos problemas adquieren particular relevancia al considerar la etiología de la ERC de causas no tradicionales (ERCnt) cuando las causas siguen sin establecerse firmemente.

Recientemente hemos iniciado un estudio longitudinal por comunidad para evaluar la ERCnt en los departamentos de León y Chinandega, Nicaragua. Aunque quizás a nivel logístico sea más desafiante, el diseño de los estudios de este tipo tienen el potencial de aportar conocimientos importantes mientras que una encuesta transversal, un estudio de casos y controles o de cohorte por ocupación, no pueden. Este trabajo delineará los fundamentos inherentes a nuestro

enfoque y abordará algunas de las ventajas teóricas así como los desafíos prácticos asociados a la realización de este tipo de investigaciones.

¿Dónde deberíamos realizar nuestros estudios? Generalización y representatividad de los cohortes ocupacionales y comunitarios

Como se indicó anteriormente, la ERC en sus etapas iniciales se mantiene asintomática. Por eso, a menos que se identifique en un análisis de sangre de rutina, quienes la padecen solo acuden a los servicios de atención de la salud cuando no están bien, es decir, con la enfermedad en una etapa avanzada. La ERC avanzada también implica riesgos significativos de enfermedades cardiovasculares(3), por lo que los pacientes pueden morir por accidentes cerebrovasculares o por causas cardíacas antes de recibir atención médica. Como la terapia de sustitución renal, con frecuencia no es una opción de tratamiento entre las comunidades afectadas, quienes padecen la ERCnt especialmente, pueden no recibir ningún servicio médico. Estos problemas implican que los estudios con base al sistema de atención de la salud, pueden no resultar ideales para identificar los casos, ya que los participantes pueden representar solo un subgrupo de quienes padecen ERCnt, es decir, quienes padecen una enfermedad avanzada deciden y son capaces de recibir servicios de atención de salud. Además, elegir los controles adecuados es posible que sea también un desafío, porque puede no estar claro cuál es la ‘población de captación’ del sistema de salud adecuada.

Como se cree que —al menos en parte— la ERCnt es una enfermedad ocupacional(4), los lugares de trabajo, específicamente las empresas productoras de caña de azúcar, son el lugar lógico para realizar los estudios. Ésto tiene la ventaja de capturar más fácilmente tanto los datos como las muestras relacionadas con exposiciones basadas en el trabajo. Asimismo, los participantes reclutados en el lugar de trabajo tienden a tener relativamente un alto riesgo de ERCnt; de este modo, la posibilidad de detectar asociaciones se puede maximizar para cual-

quier tamaño de muestra en cuestión. No obstante, existen varias desventajas en los estudios del lugar de trabajo que también se deben considerar. Está claro que la ERCnt en Centroamérica no se limita solamente a quienes trabajan en la producción de caña de azúcar, ya que también afecta a mujeres y trabajadores agrícolas que se dedican a otros cultivos. Quizás más importante aún, el creciente conocimiento de parte de los empleadores sobre la epidemia, significa que quienes sufren de alguna insuficiencia de la función renal no están siendo contratados desde el principio de la zafra o son excluidos de las visitas de seguimiento de los estudios longitudinales que abarcan el periodo de cosecha.

Los cohortes comunitarios tienen varias ventajas. En primer lugar, este tipo de cohorte representa la totalidad de la población en riesgo. Se puede reclutar como participantes del estudio a trabajadores de todos los oficios, tanto a hombres como a mujeres. En el supuesto caso de que las comunidades elegidas, para participar, sean adecuadas y por lo general apoyen los objetivos del estudio, es probable que no haya sesgos de selección significativos. Aunque puede ser más difícil evaluar las exposiciones ocupacionales, se puede medir con relativa facilidad las exposiciones ambientales en las cercanías de los hogares de los participantes. Una desventaja de los estudios por comunidad es que normalmente deben ser grandes, si la prevalencia de la enfermedad no es alta. No obstante, debido a las proporciones epidémicas de la ERCnt, este puede no ser un problema al estudiar la enfermedad en Centroamérica. Por último, al considerar la posibilidad de pérdida de los participantes durante el proceso de seguimiento en los estudios longitudinales, es posible que sea menos desafiante para los estudios por comunidad que para las cohortes ocupacionales.

Manejo de la causalidad inversa: los estudios longitudinales

Varios factores de riesgo asociados con la ERCnt en los estudios transversales, aunque es posible que reflejen una relación causal, pueden ser también una consecuencia de la insufi-

ciencia de la función renal. Por ejemplo, varios estudios han informado una asociación entre los altos volúmenes de ingesta de líquidos y la ERCnt. Esta asociación podría representar un efecto causal de los altos niveles de exposición a toxinas hidrosolubles, podría ser un reemplazo de la intensidad del trabajo general/estrés por calor o alternativamente podría ser una consecuencia de la insuficiencia de la función renal en la que los participantes con lesiones renales preexistentes no pueden concentrar la orina. Otros ejemplos en los que es desafiante desenredar las causas reales de la enfermedad, la causalidad inversa y las variables que generan confusión, son las asociaciones de la ERCnt con valores más altos de ácido úrico sérico/urinario y el incremento de la ingesta de alcohol.

Aunque es evidente que se pueden tratar las variables que generan confusión mediante la medición y el ajuste adecuados, por lo general se puede tratar la causalidad inversa mediante el diseño de un estudio longitudinal.

Medición de la función renal. Superación de los inconvenientes que supone la definición de ERC, el historial de exposiciones y la variabilidad de la TFG entre pacientes

La ERC clínica por lo general se define con base en la presencia de una TFG_e < 60 ml/minuto durante más de 3 meses (5). Aunque esta definición es clínicamente útil, resulta problemática cuando se realiza una investigación etiológica. Como se describió con anterioridad, la ERC supone desafíos particulares al intentar determinar la causa que la provocó. La respuesta inicial a una lesión no necesariamente se manifestará de inmediato como un deterioro bioquímico de la función renal (y en algunos casos como en la diabetes, al principio genera hiperfiltración, un incremento de la TFG_e; Figura 2). Esto significa que una TFG_e anormalmente baja puede no presentarse hasta que una porción significativa del riñón esté cicatrizada. En realidad, la fuente inicial de la lesión se puede haber resuelto/eliminado antes que la TFG_e disminuyera al nivel que se utilizaría para diagnosticar la ERC clínicamente.

Figura 1. Temporización hipotética de la lesión y disminución de la TFGe

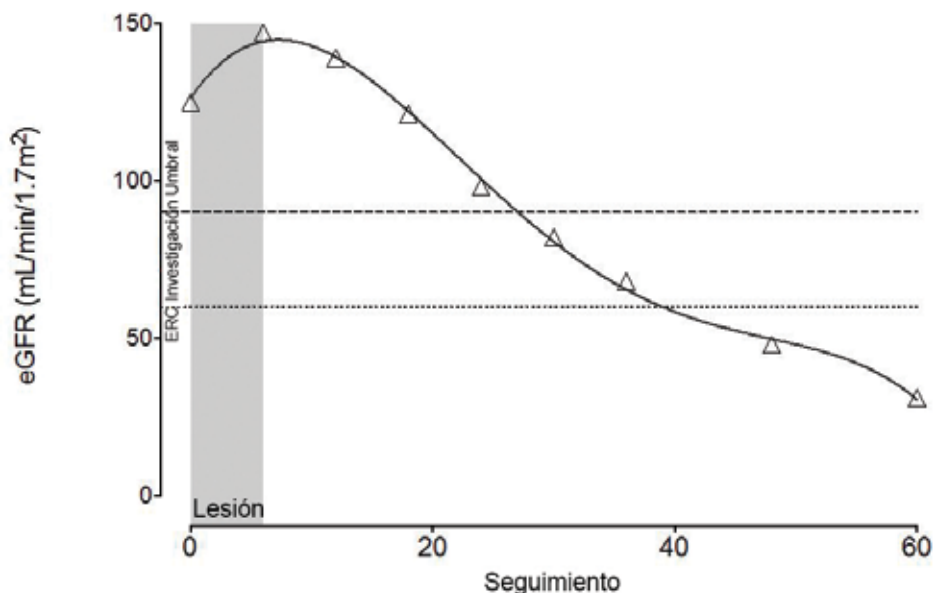


Tabla I. Factores que influyen en la variación de la TFGe calculada con base en la creatinina sérica.

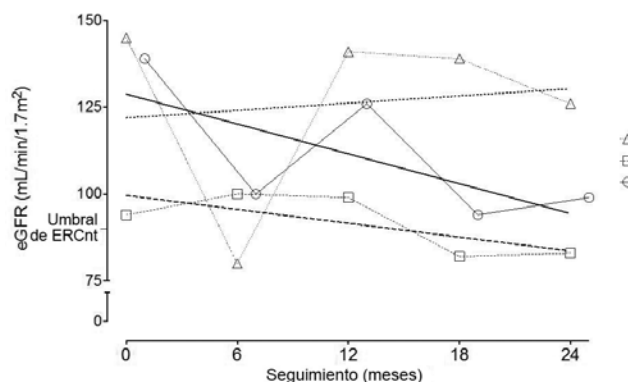
Factores entre personas	Factores de cada persona no relacionados con la depuración renal	Factores de cada persona debido a cambios en la depuración renal
Masa muscular (aunque también puede cambiar en una misma persona)	Alimento con proteínas animales	Disminución funcional de la TFGe (es decir, flujo de sangre glomerular reducido) debido a reducción de volumen o fármacos vasoactivos
Etnia	Ejercicio extenuante debido a destrucción muscular	Pérdida de nefronas (unidades funcionales del riñón) debido a daño celular tubular o glomerular
Sexo	Fármacos que pueden alterar el manejo de la creatinina (por ejemplo, trimetoprima)	
Antecedentes genéticos	Cambios en el volumen de plasma (afecta todos los solutos del plasma) por ejemplo, deshidratación o sobrehidratación por periodos breves	

Con este panorama, los intentos de identificar los factores causales al usar cuestionarios, como parte de un enfoque transversal (por lo general de casos y controles), pueden ser propensos a un sesgo de recuerdo significativo si se usa el umbral de $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/minuto}$ para definir los casos. Asimismo, tanto las muestras biológicas como las ambientales, obtenidas al momento del diagnóstico clínico de la ERC, tienden a tener una utilidad limitada en estas circunstancias. El umbral de investigación propuesto de una TFGe de $< 90 \text{ ml/minuto}$, aunque es menos propenso a sufrir este problema, todavía podría aparecer después de la existencia de exposiciones importantes en la historia natural de la enfermedad.

Un desafío adicional en la investigación epidemiológica de la ERC se relaciona con la medición de la función renal. La variación de TFG entre personas es grande, incluso entre quienes no tienen una enfermedad renal subyacente, es decir, la función renal normal es altamente variable. Asimismo, existen fuentes considerables de variación al usar las ecuaciones empleadas para calcular la TFG (la TFGe) de creatinina sérica(6). La Tabla 1 ilustra algunos de los factores que pueden influir en la TFGe cuando se la calcula con base en la creatinina (por ejemplo, mediante las ecuaciones de MDRD —modificación de la dieta en enfermedad renal— o la ecuación CKD-EPI). Los marcadores más recientes de la función renal como la cistatina C son menos propensos a generar estos problemas.

En conjunto, los factores anteriores pueden significar que la TFGe tal vez no sea la medición de resultados más útil para los estudios de investigación que intentan establecer las causas de la pérdida de nefronas en la ERCnt. Por ejemplo, una TFGe baja-normal en una persona sana puede ser similar a la de otro paciente con ERCnt inminente (Figura 2). Otras posibles mediciones de resultados podrían ser el desarrollo de proteinuria de bajo peso molecular (tubular), si se puede identificar la proteína que predice con exactitud el avance a la ERCnt o alternativamente, un cambio intraindividual en la TFGe (6). Este resultado posterior es ventajoso porque la medición será independiente de los

Figura 2. Ejemplo teórico de uso de cambios intraindividuales en la TFGe como medición del resultado en estudio.



factores entre personas y si se calcula a través de varios puntos en el tiempo, reducirá la influencia de los factores intraindividuales que no se relacionan con la pérdida de nefronas.

Conocimientos sobre la velocidad de avance de la enfermedad

Los estudios de seguimiento por comunidad tienden a suministrar información sobre la velocidad de avance de la enfermedad. En la actualidad, aunque con frecuencia se dice a los pacientes con ERCnt que tienen una función renal anormal, la historia natural de la enfermedad no se entiende lo suficiente como para informar a quienes la padecen, qué tan pronto disminuirá su función renal y si continuar trabajando en la agricultura intensiva modificará esta evolución. Dicha información es claramente crítica para quienes padecen la ERCnt y solo se puede reunir la información necesaria a través de la realización de estudios longitudinales por comunidad representativos.

Pérdida de seguimiento

La pérdida de seguimiento es una debilidad potencial de cualquier diseño longitudinal. Para los estudios de cohorte como el que se describe aquí, no tomar mediciones de la TFGe de seguimiento de cada persona reducirá la posibilidad

de que el estudio detecte las asociaciones. El compromiso continuo con las comunidades del estudio, con acciones como: llevar a cabo reuniones en los pueblos, asegurar que las visitas del estudio se realicen en los momentos indicados, compartir los resultados de las pruebas renales y explorar las causas de la enfermedad que la comunidad local siente que son importantes, serán fundamentales para el éxito del estudio.

El participante A tiene función renal normal pero, sufre una lesión renal aguda individual a los 6 meses, de la que luego se recupera. Según el tiempo del estudio transversal, el participante A se podría clasificar como que tiene la ERCnt (con un umbral de <90 ml/min.). El participante B tiene función renal deficiente que disminuye lentamente. Según el tiempo del estudio transversal, el participante B se podría clasificar o no como que padece de la ERCnt. El participante C tiene función renal normal que nunca cayó debajo del umbral de ERCnt de la investigación durante el periodo del estudio; sin embargo, parece haber sufrido la lesión renal crónica más significativa. Las líneas rectas representan la pendiente de cambio intraindividual en la TFGe y son más informativas que los valores absolutos.

Experiencia temprana sobre la realización de un estudio de seguimiento comunitario en los departamentos de León y Chinandega, Nicaragua

Con fondos que aportó la Fundación Colt del Reino Unido en colaboración con la Fundación Isla, recientemente hemos iniciado un estudio de seguimiento por comunidad en los departamentos de León y Chinandega, Nicaragua. Reclutamos 350 participantes de entre 18 y 30 años sin ERC conocida (M:F 3:1) de acuerdo con los censos comunitarios locales, lo que representa > 95 % de los hombres de estas comunidades y una muestra aleatoria de mujeres. Se programaron las visitas del estudio, que tienen lugar dos veces al año, para las semanas anteriores a la zafra y nuevamente en las semanas posteriores. Entrevistadores capacitados

realizaron cuestionarios detallados, reunieron datos clínicos iniciales y reunieron muestras biológicas y ambientales. Se programó un total de cinco visitas del estudio. La segunda visita tuvo lugar en mayo/junio del 2015 y la tercera se programó para octubre del 2015. Los participantes reciben los resultados de sus pruebas renales dentro de las dos semanas de las visitas del estudio. Asimismo, a la segunda visita del estudio.

Llevar a cabo un estudio de seguimiento en un área rural ha sido —y sigue siendo— un enorme desafío y hemos tenido que superar diversos inconvenientes durante el primer año del estudio. Un obstáculo significativo ha sido la migración interna y externa. Para el fin de la cosecha, casi el 30 % de la población del estudio había dejado sus comunidades para ir a Costa Rica o a otros departamentos de Nicaragua, para buscar empleo alternativo durante el periodo en que no hay cosecha. Lograr las visitas del estudio de seguimiento de este grupo ha requerido una inversión significativa de tiempo y recursos.

En segundo lugar, el pequeño número de participantes que estaba trabajando antes de la cosecha, ha sido un problema. Como la jornada laboral se inicia en la mañana muy temprano y termina tarde por la tarde, ha sido difícil identificar los horarios convenientes para realizar la recolección de datos.

Por último, el miedo real o percibido de la posibilidad de perder el trabajo siempre está presente. Los participantes han informado que los empleadores les han dicho que no les permitirán trabajar si participan en los proyectos de investigación. Aunque se ha programado que las visitas del estudio se realicen fuera de la zafra, los empleados aun así expresan la preocupación por ser despedidos y perder de manera permanente sus fuentes de sustento.

La clave ha sido el compromiso comunitario continuo. Una alta proporción de retención de participantes en el estudio parece basarse en el desarrollo de buenas relaciones tanto con los participantes como también con los líderes comunitarios.

Conclusiones

En resumen, los estudios de seguimiento por comunidad tienen varias ventajas sobre los estudios transversales en la comunidad o sobre los diseños de investigación con base en la atención de la salud o los ámbitos ocupacionales. Estos comprenden la generalización, reducción de sesgos de selección, mejor manejo de la causalidad inversa y el sesgo de recuerdo, junto con la posibilidad de utilizar una medición de resultados (modificación de la TFG_e intraindividual) que permita la identificación de quienes posean la lesión renal crónica más significativa. Esperamos que nuestro estudio, junto con otros de diseño similar, aporte conocimientos importantes a la etiología de la ERC_{nt}.

References

1. Haynes R, Staplin N, Emberson J, Herrington WG, Tomson C, Agodoa L, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(1):40-8.
2. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney international*. 2012;82(5):516-24.
3. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012;308(22):2349-60.
4. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(3):506-20.
5. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*. 2013;158(11):825-30.
6. Padala S, Tighiouart H, Inker LA, Contreras G, Beck GJ, Lewis J, et al. Accuracy of a GFR estimating equation over time in people with a wide range of kidney function. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(2):217-24.

¿Qué se conoce acerca de la carga y las características clínicas de la Nefropatía Mesoamericana?

Zulma Trujillo, Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Rosales, San Salvador, El Salvador.

Ricardo Correa-Rotter, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, México.

La prevalencia y la carga impuesta por las enfermedades renales crónicas (ERC) en Centroamérica son desconocidas en virtud de que no existen ni registro nacional o regional de la misma y no hay disponible estudios de prevalencia en los países afectados. Aunque las causas de la ERC son diversas y algunas se asocian con enfermedades crónicas no transmisibles conocidas (diabetes mellitus, hipertensión), como sucede en la mayoría de países del mundo, el surgimiento de una epidemia de ERC importante conocida como Nefropatía Mesoamericana (MeN) o ERC no tradicional (ERCnT) ha llamado la atención de las autoridades sanitarias y las organizaciones internacionales que han hecho esfuerzos para comprender la magnitud de este problema de salud pública. Aquí revisamos la situación de cuatro países centroamericanos (El Salvador, Nicaragua, Guatemala y Costa Rica), en los cuales existen disponibles algunos datos. A continuación ofrecemos una descripción general de lo que en la actualidad conocemos sobre la Nefropatía Mesoamericana en la región.

Los datos actuales, de las experiencias en MeN de cada país, son obtenidos de los pocos artículos publicados, registros hospitalarios y comunicaciones personales, y solo permiten cálculos en bruto y fragmentados de la carga de la enfermedad. La Tabla 1 resume la condición de la MeN en la región y se describe en detalle a continuación.

Carga de la enfermedad en Centroamérica:

El Salvador

Hay cuatro informes sobre la prevalencia de la MeN en diferentes regiones de El Salvador, con una prevalencia que oscila entre el 10 y el 18% y predominando los hombres en todo los casos.

En el 2005, García-Trabanino y colaboradores informaron sobre un estudio transversal que exploraba la prevalencia de la ERC entre los hombres de once comunidades de distintas altitudes geográficas (metros sobre el nivel del mar=msnm); ocho ciudades que se ubicaban en la costa (n=291) y tres a una altitud sobre los 500 msnm (n=62). Esta investigación incluía dos fases: en la primera, se realizaron entrevistas y pruebas de albuminuria (tira reactiva +) a un total de 253 personas. El estudio demostró la presencia de proteinuria en el 46 % de los pacientes del área costera, en comparación con el 13% a una altitud más elevada. Se incluyó a los pacientes con albuminuria positiva de la costa para la segunda etapa, en la cual se tomaron muestras de sangre para determinación de creatinina sérica (CrS) en 80 de los 133 pacientes con albuminuria. La ERC, definida en dicho estudio como una CrS>1.5 mg/dl, estuvo presente en 37 casos (13 %) de los cuales 14 (38 %) contaban con historial de diabetes o hipertensión. El resto (62 %) no tenía una causa evidente de ERC. (1)

En el 2009, Orantes y colaboradores realizaron un estudio en la Región del Bajo Lempa, en busca de casos de MeN. Reclutaron un total de 375 familias y se estudió a 775 personas (343 hombres, 432 mujeres, edad promedio: 39 años) (88 % de la población total de la región). Se observó una prevalencia elevada de factores de riesgo: diabetes mellitus 10 %, hipertensión 17 %, antecedentes familiares de enfermedad renal crónica 22 %, dislipidemias 63 %, sobrepeso 34 %, obesidad 22 % (dos veces más común en mujeres), síndrome metabólico, 29 %, uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides, 75 %; enfermedades infecciosas, 87 %, ocupación agrícola 41 % (81 % en hombres) y contacto con agroquímicos 50 % (83 % en hombres). La

prevalencia de marcadores de daño renal fue del 16 % (mayor en hombres): microalbuminuria, 6 %; proteinuria, 6 %; hematuria, 4 %; proteinuria-hematuria, 0.3 %. Predominaba la proteinuria de <1 g/L. La prevalencia de enfermedad renal crónica (anormalidad persistente durante 3 meses) fue del 18 % (26 % en hombres; 12 % en mujeres). La distribución por estadios de la enfermedad renal de acuerdo a clasificación KDIGO fue la siguiente: estadio 1, 5 %; estadio 2, 4 %; estadio 3, 6 %; estadio 4, 3 %; estadio 5, 0.6 %. De los casos de ERC en estadio del 1 a 5, el 86 % no tenía diabetes mellitus y el 55 % de los casos de ERC no se asociaba con diabetes ni hipertensión. La prevalencia de insuficiencia renal crónica (estadio ERC 3+) fue del 10 % (17 % en hombres; 4 % en mujeres). (2)

En el 2012, Peraza y colaboradores realizaron un estudio en 256 hombres y 408 mujeres de cinco comunidades. Definieron la ERC como $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Dos comunidades, una rural y la otra semirural, se ubicaban en la costa a menos de 500 msnm, donde se practicaba el cultivo de la caña de azúcar. Las diferencias en la ERC por sexo fueron similares en las dos comunidades: en la comunidad rural la presentaban, el 19% de los hombres y el 8 % de las mujeres y en la comunidad semirural, el 18% y el 8% respectivamente. En una tercera comunidad ubicada a más de 500 msnm, predominaba el cultivo de caña de azúcar, pero solo el 2% de los hombres y el 3 % de las mujeres tenía ERC. Una cuarta comunidad de cafeteros ubicada a 1650 msnm no tenía hombres con ERC y solo el 1 % de las mujeres la padecía. La quinta comunidad era urbana y estaba ubicada a 650 msnm. En esta comunidad, ningún hombre y solo el 2% de las mujeres tenía una ERC con una TFGe por debajo de los $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, aunque el 9 % de los hombres y el 11% de las mujeres tenía una CrS anormal, probablemente no relacionada con la MeN. La alta prevalencia de $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en las comunidades costeras (19 % de hombres de entre 20 y 60 años de edad), indica la gravedad de la epidemia en la región, donde hay poco que ofrecer a los pacientes y donde la ERC con frecuencia avanza hasta la ERT y la muerte. (3)

El último estudio publicado en el 2014 de Orantes *et al.* se realizó en tres comunidades: Bajo Lempa, Guayapa Abajo y Las Brisas. La prevalencia de todas las etapas de ERC fue del 18 % entre 2388 adultos, hombres y mujeres. La prevalencia de ERC, no asociada a diabetes, hipertensión o proteinuria $\geq 1 \text{ g/L}$ (51.9 %), fue del 11% (17% en hombres y 7% en mujeres). La prevalencia de marcadores de daño renal fue del 13% (mayor en hombres): microalbuminuria de 7%; proteinuria ($\geq 0.3 \text{ g/L}$) 2% y hematuria en 1.5%. La ERC se asoció significativamente al sexo masculino, mayor edad, hipertensión, ocupación agrícola y antecedentes familiares de enfermedad renal crónica. (4)

Nicaragua

Aunque hay algunos informes provenientes de este país, se desconoce la carga de la enfermedad. En el 2010 se llevó a cabo un estudio transversal de 1.096 pacientes de 5 comunidades, cuatro a nivel del mar y una de altitud. La ERC se definió como $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. La primera comunidad incluía a personas que trabajaban en la minería y en agricultura de subsistencia; se observó una TFGe baja en el 19 % de los hombres y el 5 % de las mujeres. La comunidad de trabajadores de plantaciones de banano y caña de azúcar presentó la prevalencia de ERC más alta: 22% en hombres y 6 % en mujeres. Una comunidad pesquera tuvo una prevalencia de ERC del 13 % en hombres y 4 % en mujeres. La cuarta comunidad, con trabajadores de servicios, no tuvo casos de ERC y en la quinta comunidad, cafetera de altitud, el 8 % de los hombres y ninguna mujer, tuvo una TFGe baja. (5)

En la municipalidad rural de Quezalguaque, se estudió a 771 miembros de 300 hogares seleccionados de manera aleatoria: el 13 % tenía una $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. De los que tenían una TGFe reducida, el 89 % vivía en las tierras bajas (<500 msnm) con una edad promedio de 55 años; el 61 % eran hombres. Entre los jóvenes de entre 18 y 30 años, el 3 % de los 278 participantes tenían una $\text{TFGe} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. (6)

Otro estudio cerca de la ciudad de Chichigalpa reclutó a 424 personas, de las que 151 eran trabajadores agrícolas. La prevalencia de TFGe baja fue del 42 % en los hombres y el 10 % en las mujeres y se observó microalbuminuria en <10 %. La ERC no estaba asociada a la diabetes, AINE o hipertensión. Entre los factores de riesgo identificados para el desarrollo de la ERC, estaban la cantidad de cortes de caña de azúcar (CP 5.9), inhalación de plaguicidas (CP 3.3) y masticar caña de azúcar (OR=3.2). (7)

Un estudio transversal reciente de 2275 personas de entre 18 y 70 años en la Municipalidad de León (64 % de población urbana), mostró que la prevalencia general de TFGe<60 ml/min/1,73 m² fue del 9 %, 14 % en hombres y 6 % en mujeres. Las áreas rurales tuvieron una prevalencia más alta que las áreas urbanas, 13 % contra 7 %. Los factores de riesgo significativos de ERC fueron: aumento de edad, vivir y trabajar en áreas rurales, bajo nivel educativo e incremento de los años de trabajo agrícola. (8)

Costa Rica

Un estudio publicado en el 2005 informaba una prevalencia nacional de 193 pacientes/millón de habitantes con enfermedad renal terminal (ERT). Las causas principales fueron la nefropatía diabética y la hipertensión, pero apareció un patrón diferente de ERT en la provincia de Guanacaste, donde el número de casos nuevos llegó a proporciones epidémicas: todos los afectados eran hombres jóvenes que trabajaban como zafreiros y con edades entre los 20 y 40 años. El cuadro clínico estaba en concordancia con lo que por lo general se ve en la nefritis intersticial tubular crónica y unos pocos casos en los que se hizo una biopsia confirmaron este patrón histopatológico. (9)

Entre 1970 y el 2012, la mortalidad relacionada con ERC ajustada por edad, se incrementó en la provincia de Guanacaste entre los hombres de 4.4 a 38.5/cien mil habitantes, en comparación con los 3.6 a 8.4 del resto de Costa Rica, y entre las mujeres de 2.3 a 10.7/cien mil habitantes, en comparación con 2.6 a 5.0 del resto de Costa Rica. Durante el periodo del 2008 al 2012,

el índice de mortalidad entre los hombres fue de casi 9 veces más que en el resto de Costa Rica pero, también entre las mujeres se duplicó, en comparación con el resto del país. (10)

Guatemala

Solo hay unos pocos datos sobre la prevalencia de la ERC o la enfermedad renal en etapa terminal (ERT) o mortalidad por ERC en este país. Guatemala presentó datos sobre ERC en una conferencia en el 2013, patrocinada por COMISCA (Consejo de Ministros de Centroamérica y República Dominicana)/OPS (Organización Panamericana de la Salud). La OPS informó una incidencia de ERC y de enfermedad renal en etapa terminal (ERT) de 1.069 casos nuevos en el 2009 y 1.422 en el 2012. La prevalencia de ERC/ERT en el año 2012 fue la más alta en la ciudad capital (1.468 casos), seguida por los departamentos de Escuintla (231 casos), Santa Rosa (173) y Jutiapa (154), todos ubicados en la costa del Pacífico suroeste de Guatemala. En la conferencia de COMISCA/OPS se informaron que los índices de mortalidad asociados con la ERC del 2007 fueron de 6/cien mil habitantes con una proporción de hombres/mujeres de 7/6 y un incremento de 9.6/cien mil, para el 2010. En el 2008, tuvo lugar la mortalidad más alta en toda la costa del Pacífico, especialmente en el Departamento de Retalhuleu con 30.9/cien mil habitantes, seguido por Santa Rosa con 20.36/cien mil habitantes.(11)

Hace poco se realizó una investigación de 3.105 pacientes con ERT con terapia renal sustitutiva (TRS). La inscripción para recibir diálisis se correlacionaba positivamente con el Índice de Desarrollo Humano y las tasas generales de alfabetización, lo que sugiere un mejor acceso a los servicios de diálisis en las regiones con un nivel socioeconómico más alto, pero los mismos datos demostraron que las tasas de diálisis eran las más altas en la región costera pobre del suroeste, donde la diálisis peritoneal y la hemodiálisis eran más comunes en hombres y mujeres – significativamente distintas para quienes se dializaban por vía peritoneal (58 % de hombres). En esta área geográfica se ubican las plantacio-

nes de caña de azúcar y se registran las temperaturas diurnas más altas. En este estudio no se describe la etiología de los casos de ERT, pero muchos podrían ser casos de MeN debido a que la distribución geográfica de los casos de diálisis se asemeja a la situación en Nicaragua y El Salvador, es decir, más alta en regiones de altas temperaturas y de cultivo de caña de azúcar. Por eso es probable que la epidemia de ERCnt se extienda por toda la región mesoamericana. (12)

Mortalidad por Enfermedad Renal Crónica ERC e insuficiencia renal en Centroamérica

La OPS informa que en las dos últimas décadas, se ha observado un desconcertante incremento de ERC en Centroamérica que causó miles de muertes. De acuerdo con la información disponible, los índices de mortalidad >10 muertes/cien mil habitantes por insuficiencia renal crónica (CIE 10, N-18) en el continente americano son, en orden descendente, Nicaragua (42.8), El Salvador (41.9), Perú (19.1), Guatemala (13.6) y Panamá (12.3). Canadá y Cuba han informado los índices de mortalidad más bajos de la región. La mortalidad en Nicaragua y El Salvador fue 17 veces más alta en comparación con la de Cuba, y en esos países, fue tres veces más alta para los hombres que para las mujeres, pero los índices entre las mujeres también fueron más altos que en otros países. (13)

Características clínicas y de laboratorio

El desarrollo de la MeN entre los trabajadores agrícolas se presenta en compañía de manifestaciones clínicas no específicas. Algunos de los síntomas más frecuentes que informaron los trabajadores se relacionan con el estrés por calor y el esfuerzo físico: espasmos musculares, artralgia, disuria, náuseas, vómitos, cefaleas, astenia, sudoración profusa y dificultad para respirar, edema distal y dolores lumbares; sin embargo, estos síntomas no son manifestaciones directas de MeN (14, 15). Las personas afectadas emplean AINE, antibióticos, diuréticos o medicamentos herbarios por propia decisión, o

que le prescriben médicos generales o no médicos, lo que puede agravar la lesión renal (15). En etapas posteriores de la ERC, la situación clínica es idéntica a la que se observa en la mayoría de otras causas de uremia avanzada o ERT.

Los pacientes por lo general están normotensos (1, 3, 16) o levemente hipertensos (2, 4, 5, 17) y los hallazgos bioquímicos más relevantes son: hipopotasemia e hiponatremia (16, 17, 18), hipermagnesuria e hipofosfaturia (17) e hiperuricemia (19, 20). Los pacientes no presentan una proteinuria significativa pero sí se ha informado microalbuminuria (1, 2, 3, 16, 17, 18). Algunos estudios han revelado un incremento en los biomarcadores de lesión tubular: NAG, IL-18 (16,17,18) y microglobulina β_2 (16, 17, 18, 21).

El patrón de comportamiento común, por lo general es lento pero progresivo en la disminución de la función renal. Los estudios por imágenes son escasos, pero algunos han revelado imágenes ecográficas con pérdida de la relación corticomedular y riñones pequeños. (22) Los estudios de la patología inicial demostraron daño glomerular crónico con glomerulosclerosis generalizada y cambios tubulointersticiales crónicos de leves a moderados. (16, 18, 23)

Factores de riesgo

Los factores de riesgo identificados son: trabajo físico extenuante y clima cálido de las áreas costeras a menos de 500 msnm con deshidratación diaria reiterada, trabajo agrícola, en particular en la caña de azúcar y otros cultivos como la banana (5, 22) y la agricultura de subsistencia (5, 16, 23). Otros factores identificados son: género masculino; edad avanzada, nivel socioeconómico bajo; consumo de AINE y medicamentos herbarios y exposición a agroquímicos. (24)

Diagnóstico y tratamiento de la MeN

Como se explicó, la MeN es una nefropatía tubulointersticial que en la mayoría de los casos evoluciona a una ERT sin abundancia de síntomas específicos. Este comportamiento es similar a la mayoría de las otras nefropatías tubulointersticiales, por eso es muy necesario

tener un nivel alto de sospecha en las personas expuestas a factores de riesgo. Es obligatorio hacer evaluaciones clínicas y bioquímicas de quienes están en riesgo, con el objetivo de identificar—tan pronto como sea posible—un patrón de la enfermedad que sugiera la presencia de MeN (16, 18, 22, 23, 24).

La prevención es la mejor acción posible, aunque existe una falta de conocimiento preciso sobre los factores causales específicos. Estamos firmemente convencidos que el mejoramiento en las condiciones de trabajo, incluso una exposición al sol menos continua, áreas sombreadas de descanso y una rehidratación óptima, reducirían la magnitud de esta epidemia. Aunque no se ha demostrado que los plaguicidas provocan ERC, no hay duda que son dañinos para la salud; alentamos enfáticamente la erradicación de los que están prohibidos en otros ámbitos debido a su toxicidad y que quienes están expuestos a agroquímicos utilicen protección adecuada. También es importante la educación relacionada con evitar el consumo excesivo de alcohol, el abuso de AINE y la exposición a medicamentos herbarios. Por último, es de vital importancia visualizar esta temática de manera holística. El mejoramiento de las condiciones sanitarias, económicas y educativas conducirá a un ambiente mejor, para reducir el riesgo del desarrollo de la MeN y otras enfermedades.

Una vez que se presenta la enfermedad, el tratamiento no es distinto de lo que se ofrece a otros pacientes con enfermedades tubulointersticiales, incluso la corrección de la hiperuricemia o la hipertensión, si se presentasen. Se deben individualizar las medidas alimentarias aunque una vez que la enfermedad ha alcanzado las etapas 3 o 4, será necesario reducir la ingesta de proteínas y posiblemente de potasio y sodio. Evitar la exposición a agentes nefrotóxicos es de suma importancia. Cuando el paciente desarrolla ERT, requiere TRS con hemodiálisis, diálisis por vía peritoneal e idealmente un trasplante. Desafortunadamente en casi todos los países, la disponibilidad de un seguimiento adecuado de la TRS es muy limitada, como se comentó anteriormente.

Referencias

1. García-Trabanino R, Dominguez J, Jansá JM, Oliver A. Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors. *Nefrología* 2005; 25:31.
2. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Rev* 2011; 13:14.
3. Peraza S, Wesseling C, Aragon A, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 531.
4. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev* 2014; 16:23
5. Torres C, Aragón A, González M, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:485.
6. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2798.
7. Raines N, González M, Wyatt C, et al. Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC Rev* 2014; 16:16.
8. Lebov JF, Valladares E, Peña R, et al. A population-based study of prevalence and risk factors of chronic kidney disease in León, Nicaragua. *Can J Kidney Health Dis* 2015; 2:6.
9. Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney International*, Vol. 68, Supplement 97 (2005), pp. S31–S33.
10. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Crowe J, Rittner R, Sanati NA, Hogstedt C, Jakobsson K. Mesoamerican nephropathy: geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occup Environ Med*. 2015 Oct;72(10):714-21. doi: 10.1136/occup-2014-102799. Epub 2015 Jul 21.
11. Data presented at COMISCA meeting, April

2013, El Salvador. http://www.paho.org/els/index.php?option=com_content&task=5view&id=5778. Accessed to the presentation 22/7/14. In the present is not available.

12. Laux TS, Barnoya J, Guerrero DR, Rothstein M. Dialysis enrollment patterns in Guatemala: evidence of the chronic kidney disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrol* 2015; 16:54.

13. Pan American Health Organization/ World Health Organization; 52nd directing council 65th session of the regional committee; Washington, DC, USA, 30 september – 4 october 2013. cd52/8 (eng.); 17 july 2013.

14. Crowe J, Nilsson M, Kjellstrom T, Wesseling C. Heat-related symptoms in sugarcane harvesters. *Am J Ind Med* 2015; 58:541

15. Ramírez Rubio O, Brooks D, Amador JJ, Kaufman J, Weiner D, Kangsen Scammell M. Chronic Kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health* 2013, 13:350 p1-9.

16. Wijkström J, Leiva R, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy; a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 908.

17. Herrera R, Orantes CM et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev* 2014; 16:2, 39-48.

18. Wernerson A., Wijkström J, Gonzalez M, et al. Confirmation of renal morphology in Mesoamerican Nephropathy - A kidney biopsy study of sugar cane workers in Nicaragua. ISN World Congress of Nephrology. Cape Town, 2015. ISN: SUN-476.

19. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 506.

20. Carlos A. Roncal Jimenez, Richard J. Johnson, Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2014 Aug; 86 (2):294-302. doi: 10.1038/ki.2013.492. Epub 2013 Dec 11.

21. Michael McClean Juan José Amador Re-

becca Laws BIOLOGICAL SAMPLING REPORT: Investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. Boston University School of Public Health, April 26, 2012

22. Carl-Gustaf Elinder, MD, Annika O Wernerson MD, Mesoamerican nephropathy Uptoday reviewed 9/3/16

23. López-Marín L, Chávez Y, García XA, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev* 2014; 16:49.

24. Mesoamerican Nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>. Pag 24.

CARGA DE NeM EN CENTROAMERICA

GUATEMALA

Incidencia de ERC	Año 2009: 1069 casos; 2010: 1194 casos; 2011: 1383 casos; 2012: 1422 casos (diapositiva 1)
Prevalencia de NeM	Año: 2012: 3269 casos; 567x1,000,000 población (p) (Diapositiva 2)
Mortalidad	Año 2008: Según la clasificación (CIE-10 (N18) 13.6X100,000p; (N17-N19) 27.9X100,000 (1)
TRR (Terapia de Reemplazo Renal)	Laux TS, et al. estudiaron a pacientes en TRR a nivel nacional con n=3105; DP =2352 (hombres 51.1%; mujeres 48.3%); HD n= 753 (hombres 51.7%; mujeres 48.3%). La principal causa de mortalidad en TRR en ese país fue en pacientes en DP, y se focalizan las muertes en la población de la costa sur de Guatemala (muertes de pacientes en DP 79.9% y 58% son del género masculino). La etiología de la ERC en esta publicación no se menciona, pero la prevalencia se incrementa en la región de la Costa Pacífica del país; que se caracteriza pues habitan las comunidades agrícolas más pobres, el principal cultivo es la caña de azúcar y las temperaturas de esa región son las más altas de todo el país. (2)

EL SALVADOR

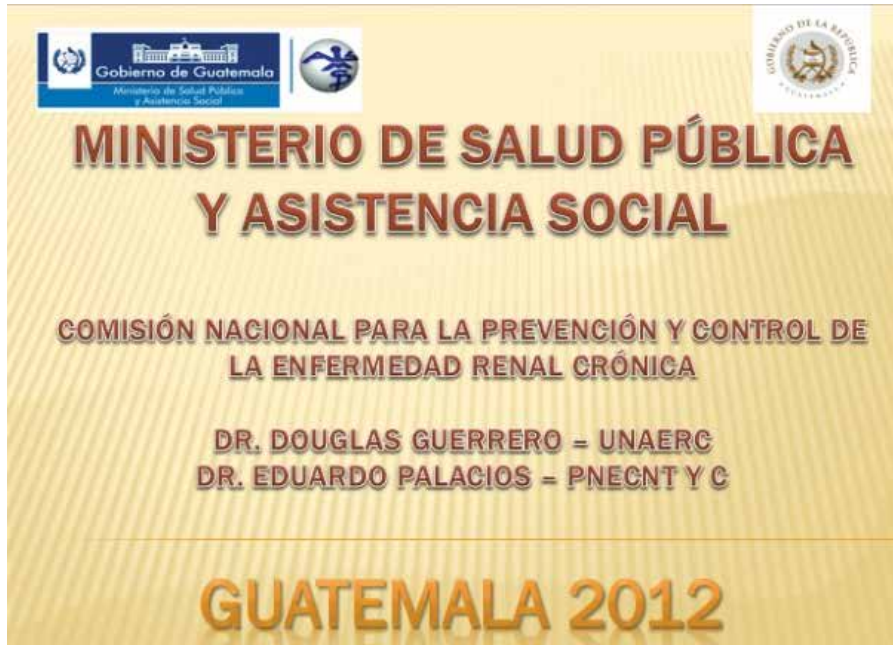
Incidencia de ERC	Año 2011: se reportaron 311 casos de ERC (5X100,000p); Año 2012: 835 casos (13.4x100,000p), el mayor número de pacientes con edades entre 40-59 años, hombres 20,8 x 100,000 p y mujeres 6.7x100,000 h (Diapositiva 3)
Prevalencia NeM	Rango de prevalencia de ERC en todos los estudios de 11 to 17% 2005: García Trabanino et al. n=291 sujetos, prevalencia con ERC (n 37; 12.6%). (3) 2006-2009: Luis Trujillo et al. n=396 sujetos, prevalencia de ERC en trabajadores de la caña de azúcar (n 58; 14.6%). (4) 2009: Orantes CM et al. El estudio incluyó 775 individuos de la región del Bajo Lempa, la prevalencia de ERC (n 139; 17%) y fue mayor en hombres. (5) 2012: Peraza S. et al. Incluyó 5 comunidades a diferentes altitudes y con diferentes ocupaciones; en busca de ERC definido como elevación de la creatinina sérica >1.2 mg/dl; la prevalencia de ERC en la población general fue (n 79; 11.9%). En 2 comunidades cañeras a nivel de la costa la prevalencia se incrementó (n 34;60%). (6) 2014: Orantes CM et al. incluyó a 3 comunidades agrícolas del país n= 2388 con una prevalencia de ERC 11% (hombres 17.1%, mujeres 6.8%). (7)
Mortalidad	2008: OPS en su página oficial muestra a este país como la que tiene alta mortalidad por Enfermedad Renal Crónica según la clasificación CIE-10 (N18) con 41.9 muertes x 100,000 p.; a predominio del género masculino 64.5%. y según CIE-10 (N17-N19) para este año este país también tuvo la mortalidad más alta con 61.6 x 100,000 p.; siempre a predominio de hombres 95.7 x 100,000 p. De acuerdo a OPS la ERC tiene la prevalencia más alta en este país con respecto al resto de los continentes de Latinoamérica. (1)

TRR	Hay 3 reportes de pacientes en TRR: el primero de 2002: García et al. incluyo a pacientes de nuevo ingreso en diálisis y hemodiálisis en el Hospital Nacional Rosales y de ellos n= 202 pacientes; la etiología de ERT no se identificó en (n135; 68%), predomino el género masculino (74.3%), con edades entre 40-59 años en el 65.3%. (8) //2003: OPS realizo una publicación sobre la ERT a nivel nacional con una población de n=830, en el 68% la etiología no se identificó como causa tradicional o conocida, predomino el género masculino 71.3%, con edades entre 50-59 años. (9) // 2014: La Asociación de Nefrología de El Salvador informa sobre una población de pacientes en TRR de n= 3,807 (DP con una tasa de 288.7 ppm, en total n 1848 pacientes (48.5%); DPCA n 660 (35.7%) y diálisis peritoneal intermitentes 1188 (64.3%). HD con una prevalencia de 232.5 ppm (1488, 39.1%), el mayor porcentaje en infra diálisis; la diálisis estándar solo se ofrecía a 4.8% por la alta demanda de pacientes. La media de edad fue 50.42 ± 16 años, hombres 67.5% y etiología no identificada en el 50% of cases. (10)
NICARAGUA	
Incidencia de ERC	No se encontraron datos.
Prevalencia de NeM	<p>2010: Torres et al. Evaluaron 5 comunidades n=1096 sujetos. La prevalencia de ERC fue 254.3 (23.2%). La minería y cultivo de subsistencia tuvo la más alta prevalencia a predominio de hombres 26%/mujeres 6.7%; el segundo grupo fue el de trabajadores de caña de azúcar y banana hombres 21.9%/ mujeres 5.7%. (11)</p> <p>2011: O'Donnell JK et al. Estudio en la comunidad agrícola de trabajadores agrícolas de Quezaltenango n=771; la prevalencia de ERC fue de 98 (12.7%) con una eTFG <60 ml/min/1.73m². (12)</p> <p>2014: Nathan Raines et al. Reclutaron a 424 sujetos 151 trabajaban en la agricultura; la prevalencia de ERC con eTFG <60 ml/min/1.73m². Hombres 41.9% vs. mujeres 9.8% (p <0.0001). (13)</p> <p>2014: Lebov JF et al. Un estudio transversal en residentes de León n 2275; la prevalencia de ERC fue 9.1%; dos veces más alta en hombres (13.8%) que en mujeres (5.8%). (14)</p>
Mortalidad	<p>2008: Datos de OPS reportan 39.5 muertes por 100,000 p de ERC (CIE-10; N18) de los cuales fueron hombres con una tasa 63 x 100,000 p. Enfermedad Renal Aguda y otras (CIE-10 N17-N19) fueron 43.3 x 100,000p a predominio de hombres 66.7x 100,000 p. (1)</p> <p>2009: Daniel Brooks et al. La mortalidad nacional disponible de 1992 to 2005 indica que la tasa de mortalidad por ERC es mucho más alta en los departamentos de León y Chinandega. La mortalidad se incrementó de 4.5 per 100,000p en 1992 a 10.9 por 100,000 en el año 2005. (15)</p>
TRR	No se encontraron datos.
COSTA RICA	
Incidencia de ERC	No se encontraron datos.
Prevalencia de NeM	No se encontraron datos

<p>Mortalidad</p>	<p>Año 2015: Wesseling C, et al. evidencio un incremento significativo de la mortalidad por ERC en Guanacaste CKD de 5.8 por 100,000 p en 1970-75 a 75 por 100,000 p entre los años 2007-2012. (16)</p> <p>Año 2008: Datos de OPS refieren que este país ocupa el puesto 12 en mortalidad a nivel de Latinoamérica por ERC (CIE-10; N18) con 5.5 muertes x 100,000 p. y enfermedad Renal por otras causas (N17-N19) 6.8 x 100,000p.</p>
<p>RRT</p>	<p>Año 2005: Cerdas M, et al. demostró que la causa principal de ERT en ese país es la Nefropatía diabética e hipertensiva; pero hay un patrón diferente en la provincia de Guanacaste. Pacientes en TRR 193 x millón de población. (17)</p>

Apéndice

Datos de la ERC/ERT de Guatemala. Conferencia de COMISCA/OPS, San Salvador, El Salvador. 20 de abril de 2013.



Número de casos nuevos/incidencia de Insuficiencia Renal Crónica (N18 y N19) , últimos 5 años (UNAERC)

- ✘ AÑO 2009: 1069 Casos nuevos
- ✘ AÑO 2010: 1194 Casos nuevos
- ✘ AÑO 2011: 1383 Casos nuevos
- ✘ AÑO 2012: 1422 Casos nuevos

Tasa de mortalidad de ERC x 100 000 hab (por año, sexo, edad) Códigos CIE 10: N18 y N19 Instituto Nacional de Estadística

- ✦ Año 2007: 6 X 100,000 habitantes.
- ✦ Hombres: 7 X 100,000 Hombres.
- ✦ Mujeres : 5 X 100,000 Mujeres.
- ✦ Año 2010: 9.6 X 100,000 habitantes.
- ✦ Mortalidad por edad. Año 2012
- ✦ 17 años 10% del total x ERC
- ✦ 18 - 59 años 39% del total x ERC
- ✦ 60 años a mas 49% del total x ERC



Prevalencia puntual ERC Guatemala



Patología y patofisiología de la nefropatía mesoamericana y comparaciones con la ERC hipertensiva o diabética y con la ERC de causa desconocida fuera de Mesoamérica

Annika Wernerson, División de Medicina Renal, Departamento de Ciencias Clínicas de Intervención y Tecnología, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.

Julia Wijkström, División de Medicina Renal, Departamento de Ciencias Clínicas de Intervención y Tecnología, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.

Información general

Las biopsias renales son un procedimiento importante realizado habitualmente en la investigación clínica de pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) de diagnóstico reciente. Por lo general, la morfología de las biopsias de riñón revela la enfermedad renal subyacente, es decir, el diagnóstico. También proporciona al nefrólogo información relativa a la gravedad de la enfermedad, en qué grado es crónica o activa y, en consecuencia, cómo se la puede tratar y cuál es el pronóstico.

En muchos países de Centroamérica, no es habitual que se efectúen biopsias renales debido a la escasez de nefropatólogos o de recursos para la salud. Como consecuencia, solo hay disponibles unas pocas biopsias de pacientes con nefropatía mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés) y se han publicado únicamente dos estudios sobre la morfología. En Sri Lanka, se han publicado unos pocos estudios que describen la morfología renal de la Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida (ERCu) que afecta a los habitantes de zonas rurales, pero es difícil realizar una comparación directa con los estu-

dios de biopsias efectuados en Centroamérica, debido a las diferencias de criterios de inclusión.

Aquí presentamos un resumen general de los hallazgos de estudios de biopsias correspondientes a tres enfermedades renales endémicas: MeN en Centroamérica, ERCu en Sri Lanka y nefropatía por ácido aristolóquico (nefropatía de los Balcanes o nefropatía por hierbas chinas). Para fines comparativos, también mostramos los hallazgos típicos de biopsias de nefropatía diabética y nefroesclerosis hipertensiva, que son las dos causas más comunes de enfermedad renal terminal en los Estados Unidos, Europa y Latinoamérica.

Morfología en la nefropatía mesoamericana (figura 1A)

En el 2013, nuestro grupo publicó el primer estudio sobre morfología renal en pacientes con MeN (1). Se analizaron biopsias renales de ocho trabajadores agrícolas de sexo masculino de El Salvador, que se sospechaba que padecían de MeN. Los pacientes incluidos tuvieron un índice de filtración glomerular estimado (TFGe) de entre 27 y 79 (media: 46) ml/min/1.73 m², y la morfología fue similar en los ocho hombres. Los cambios observados fueron daño glomerular crónico con glomeruloesclerosis generalizada (entre el 29 y 78 %), hipertrofia de los glomérulos restantes, signos de isquemia glomerular con formación de arrugas en los capilares glomerulares o engrosamiento de la cápsula de Bowman y cambios tubulointersticiales crónicos entre leves y moderados (atrofia tubular, fibrosis intersticial e inflamación intersticial). Los cambios vasculares solo fueron leves. Las enfermedades inmunitarias complejas se excluyeron por inmunofluorescencia. Se observaron los cambios podocíticos mediante microscopio electrónico. A partir de los hallazgos, nuestro grupo sugirió que la glomeruloesclerosis generalizada, no era solo secundaria para los cambios tubulointersticiales observados y que debían investigarse más a fondo los mecanismos que podrían causar daños glomerulares prima-

rios. Recientemente se ha realizado un estudio similar en Nicaragua (manuscrito en preparación).

López-Marín *et al.* publicaron en el 2014, un estudio de biopsias renales de 46 participantes (36 de sexo masculino y 10 de sexo femenino) de El Salvador con Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida (2). La TFGe de los participantes incluidos varió entre 30 y 89 ml/min/1.73 m². Informaron que el 59 % de los participantes (67 % de los de sexo masculino) presentaba glomeruloesclerosis global en, al menos, el 25 % de los glomérulos incluidos y el 40 % presentaba hipertrofia glomerular. Se detectó fibrosis intersticial en el 26 % de los casos (33 % de los de sexo masculino) y la atrofia tubular fue menor o igual al 25 % en el 87 % de los participantes. López-Marín *et al.* llegaron a la conclusión que sus hallazgos muestran nefropatía tubulointersticial crónica con daño vascular y glomerular secundarios. Los estudios de inmunofluorescencia dieron resultado negativo, pero no se efectuaron análisis con microscopía electrónica.

Estos dos estudios de biopsias, informan hallazgos similares sobre los cambios glomerulares y tubulares, pero el estudio de López-Marín *et al.* informa una mayor prevalencia de fibrosis intersticial grave. La ligera diferencia de hallazgos entre estos dos estudios puede deberse a diferencias en la selección de los participantes o a diferencias evaluativas de los patólogos.

Sri Lanka

Aproximadamente en el año 2000, comenzaron a aparecer cada vez más casos de ERC en la provincia Central del Norte de Sri Lanka, sin los factores de riesgo tradicionales. En el 2011, Athuraliya *et al.* (3) presentaron un estudio de prevalencia de la ERC en tres poblaciones rurales de las provincias Central del Norte, Central y Sur. Demostraron que en una de las poblaciones del norte, Medawachchiya, una región seca, el 87 % de los casos de ERC no tenían una causa o factores de riesgo claros. De estos participantes, 26 se sometieron a una biopsia renal y los hallazgos morfológicos arrojaron una enfermedad

tubulointersticial. Nanayakkara *et al.* (4) describieron con mayor detalle la morfología renal: examinaron 64 biopsias de riñón y llegaron a la conclusión de que los hallazgos de la microscopía óptica correspondían a una enfermedad tubulointersticial con fibrosis intersticial y atrofia tubular. Sin embargo, también informaron un alto porcentaje de esclerosis glomerular global (37 %), agrandamiento glomerular (37 %) y formación de arrugas en los capilares glomerulares, es decir, hallazgos que también han sido informados en biopsias renales correspondientes a pacientes con MeN. Ambos estudios de inmunofluorescencia de Sri Lanka dieron resultado negativo, pero no se efectuaron análisis con microscopía electrónica.

En la mayoría de los estudios de Sri Lanka, se ha utilizado la proteinuria o la albuminuria para la detección de ERC y su inclusión en los estudios. Por el contrario, en los estudios de pacientes con MeN, la detección se hizo por creatinina en suero y con frecuencia tienen un grado bajo o nulo de proteinuria. La diferencia de criterios de inclusión dificulta hacer comparaciones entre los hallazgos de los estudios de biopsias realizados hasta el momento.

Nefropatía por ácido aristolóquico (nefropatía de los Balcanes o nefropatía por hierbas chinas)

Se describió una alta incidencia de ERC en algunas aldeas de la península balcánica en la década de 1950 y luego se hizo evidente que estaba asociada estrechamente con carcinomas en las vías urinarias superiores (5). La endemia recibió el nombre de nefropatía endémica de los Balcanes, y la morfología renal muestra fibrosis intersticial y atrofia tubular extensas, mientras que los glomérulos se vieron relativamente poco afectados (6). Sin embargo, pueden presentarse algunas lesiones vasculares y glomerulares secundarias (7). Durante muchos años, la etiología de esta enfermedad fue desconocida. En 1993, se publicó un informe en Bélgica, en el cual se describía que nueve mujeres padecieron fibrosis intersticial e insuficiencia renal después de haber ingerido hierbas para adelgazar, que

contenían ácido aristolóquico (8). Se halló que la morfología renal era similar a la de los casos de nefropatía endémica de los Balcanes; las pacientes belgas también presentaron carcinoma urotelial (7). En la década de 1970, se propuso el ácido aristolóquico como posible etiología de la nefropatía endémica de los Balcanes, porque en los campos de trigo de las zonas endémicas crecía una planta que contenía ácido aristolóquico y ésta pudo haber contaminado la harina. Pero esta hipótesis quedó olvidada durante muchos años hasta la aparición del informe belga. En estudios posteriores, se han detectado aductos de ADN-aristolactam y mutaciones específicas del gen TP53 en el tejido renal de pacientes con nefropatía endémica de los Balcanes (9) y también en pacientes con neoplasias uroteliales malignas, asociadas con el consumo de medicamentos herbarios con contenido de ácido aristolóquico en Taiwán. Por lo tanto, se considera que las enfermedades tienen la misma etiología.

Nefroesclerosis hipertensiva (figura 1B)

Los daños renales debido a la hipertensión pueden dividirse en nefroesclerosis “benigna o crónica” y nefroesclerosis “maligna”. Los pacientes con nefroesclerosis hipertensiva maligna presentan presión arterial muy elevada y en ocasiones hemorragia petequial en los riñones, en la superficie subcapsular y, a veces, se observan zonas de infarto. Una lesión típica de la hipertensión maligna es la microangiopatía trombótica (trombosis en las arteriolas), la necrosis fibrinoide arteriolar y las arterias con fibrosis de la capa íntima (10). En la nefroesclerosis “benigna” o crónica, las lesiones típicas son el engrosamiento de la túnica media (es decir, la capa muscular lisa) en la pared vascular, la fibrosis de la capa íntima y la hialinización de las arteriolas aferentes. Los cambios vasculares hacen que se estrechen las arteriolas aferentes y que, en consecuencia, aumente la resistencia vascular (11). Las lesiones vasculares producen cambios isquémicos de los glomérulos, con glomeruloesclerosis o formación de arrugas en la membrana basal glomerular. En algunos casos, puede presentarse

esclerosis segmentaria focal. También se presenta atrofia tubular y fibrosis intersticial. Por medio del microscopio electrónico, puede observarse pérdida de los pies de los podocitos y expansión de la lámina rara interna en la membrana basal glomerular. Los estudios de inmunofluorescencia tienen resultado negativo.

La nefroesclerosis hipertensiva se diagnostica cuando se presenta una combinación de estas lesiones y no se encuentran otras lesiones indicadoras de enfermedad glomerular primaria.

Nefropatía diabética (figura 1C)

La nefropatía diabética es la causa más común de Enfermedad Renal Crónica en todo el mundo (12, 13). La imagen morfológica, descrita por primera vez por Gellman *et al.* en 1959 (14), es similar en la diabetes tipo I y tipo II, y puede incluir cambios en los compartimientos glomerulares, vasculares y tubulointersticiales. La primera lesión es el engrosamiento de la membrana basal glomerular, que solo se puede detectar mediante microscopía electrónica. Luego, se produce una expansión mesangial en el glomérulo, que se detecta por microscopía óptica. La expansión mesangial, causada por un aumento de la matriz mesangial o de las células mesangiales, puede ser difusa o nodular (denominadas lesiones de Kimmelstiel Wilson) y, por último, produce glomeruloesclerosis global. Lo habitual es que los cambios glomerulares estén acompañados de hialinosis de las arteriolas aferentes. Esta última lesión permite distinguir entre la nefropatía diabética y la hipertensiva. En las arterias, a veces se observa arterioesclerosis no específica con fibrosis de la capa íntima y, a veces, hiperplasia de la túnica media. Los cambios tubulointersticiales no específicos de la nefropatía diabética son, entre otros, atrofia tubular y fibrosis intersticial, a menudo con un componente inflamatorio. Para descartar otras causas de enfermedad renal, se debe realizar inmunofluorescencia de inmunoglobulinas, complemento y cadenas ligeras. En el 2010, se publicó un sistema de clasificación con consenso internacional de los cambios glomerulares

progresivos, con una puntuación aparte para las lesiones vasculares y tubulointersticiales (15). Actualmente, la biopsia renal para la diabetes solo está indicada cuando se sospecha que hay otra enfermedad glomerular que no es la nefropatía diabética. Sin embargo, varios autores sugieren que se deben ampliar las indicaciones de las biopsias renales con el fin de descartar enfermedades renales no diabéticas tratables (16, 17). Se desconoce la patogénesis de la nefropatía diabética. Se la ha considerado una enfermedad microvascular, pero últimamente se ha sugerido que el podocito cumple un papel importante que implica la pérdida de células y alteraciones en las vías de señalización. En una revisión reciente de Reidy *et al.*, se sugieren cambios interrelacionados en los podocitos y en las células mesangiales y endoteliales (18).

Conclusión

Demostramos aquí la morfología de las tres enfermedades renales crónicas endémicas de Centroamérica, Sri Lanka y los Balcanes, y también la morfología en las dos causas más comunes de ERC con cambios en los glomérulos: nefroesclerosis hipertensiva y nefropatía diabética. Esas enfermedades tienen características morfológicas en común, pero también tienen

algunas propias (tabla 1). En la nefropatía diabética, la glomerulosclerosis nodular es típica y no se ha observado en otras enfermedades. La nefropatía por ácido aristolóquico se caracteriza por la presencia de fibrosis intersticial extensa, a menudo con glomérulos no afectados. En la nefroesclerosis hipertensiva se observa isquemia glomerular con formación de arrugas en la membrana basal glomerular, pero también se la observa en las epidemias de ERC esrilanquesa y centroamericana. Sin embargo, en la nefroesclerosis hipertensiva se observan cambios vasculares considerables, pero en la MeN y la ERCd de Sri Lanka, la mayoría de los casos muestran cambios vasculares leves.

Como algunas de las características morfológicas de la nefropatía diabética y de la nefroesclerosis hipertensiva también se encuentran en la epidemia de ERC de Centroamérica, creemos que es importante excluir la diabetes y la hipertensión no controlada, cuando se realizan estudios de biopsias en pacientes con la ERC de causa desconocida en otras partes del mundo.

Una pregunta clave a la que todavía no se le ha encontrado respuesta es si la MeN y la ERCu de Sri Lanka tienen la misma morfología renal y, en consecuencia, una posible etiología conjunta. Hasta la fecha, los hallazgos informados de

Tabla 1: Características morfológicas según la nefropatía

	Isquemia glomerular	Esclerosis glomerular	Cambios vasculares crónicos	Atrofia tubular	Fibrosis intersticial	Inflamación
MeN	++	++	-	+	+	+
ERCu en Sri Lanka	?	+(?)	+	+	+	+
Nefropatía por ácido aristolóquico	+	- (+ tardía)	- (+ tardía)	++	++	+
Nefroesclerosis hipertensiva	++	++	++	+	+	+
Nefropatía diabética	-	+	++	+	+	+

biopsias renales de Centroamérica y Sri Lanka no pueden responder esta pregunta. Para investigar la morfología renal en posibles casos de MeN o ERCu de Sri Lanka, se debe excluir a los pacientes con diabetes o hipertensión no controlada. Por último, queremos hacer hincapié en la importancia de realizar una evaluación completa de las biopsias, por medio de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica, de manera combinada.

Referencias

1. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013 Nov;62(5):908-18. PubMed PMID: 23850447.
2. Lopez-Marin L, Chavez Y, Garcia XA, Flores WM, Garcia YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC review*. 2014 Apr;16(2):49-54. PubMed PMID: 24878649.
3. Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney international*. 2011 Dec;80(11):1212-21. PubMed PMID: 21832982.
4. Nanayakkara S, Komiya T, Ratnatunga N, Senvirathna ST, Harada KH, Hitomi T, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environmental health and preventive medicine*. 2012 May;17(3):213-21. PubMed PMID: 21993948. Pubmed Central PMCID: 3348245.
5. Grollman AP. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2013 Jan;54(1):1-7. PubMed PMID: WOS:000312991300001.
6. Pozdzik AA, Berton A, Schmeiser HH, Misoum W, Decaestecker C, Salmon IJ, et al. Aristolochic acid nephropathy revisited: a place for innate and adaptive immunity? *Histopathology*. 2010 Mar;56(4):449-63. PubMed PMID: 20459552.
7. Gokmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborova M, Phillips DH, Schmeiser HH, et al. The Epidemiology, Diagnosis, and Management of Aristolochic Acid Nephropathy A Narrative Review. *Annals of internal medicine*. 2013 Mar;158(6):469-U132. PubMed PMID: WOS:000316565100015.
8. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet*. 1993 Feb 13;341(8842):387-91. PubMed PMID: 8094166.
9. Jelakovic B, Karanovic S, Vukovic-Lela I, Miller F, Edwards KL, Nikolic J, et al. Aristolactam-DNA adducts are a biomarker of environmental exposure to aristolochic acid. *Kidney international*. 2012 Mar;81(6):559-67. PubMed PMID: 22071594. Pubmed Central PMCID: 3560912.
10. Fogo AB. *Fundamentals of renal pathology*. New York: Springer; 2006. vi, 221 p. p.
11. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar;15(2):130-4. PubMed PMID: 16481878.
12. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003 Sep;18(9):1824-33. PubMed PMID: 12937231.
13. Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, et al. *US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States*. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015 Jun;65(6 Suppl 1):A7. PubMed PMID: 26111994.
14. Gellman DD, Pirani CL, Soothill JF, Muehrcke RC, Kark RM. *Diabetic nephropathy: a clinical*

and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine*. 1959 Dec;38:321-67. PubMed PMID: 13827229.

15. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2010 Apr;21(4):556-63. PubMed PMID: 20167701.

16. Gonzalez Suarez ML, Thomas DB, Barisoni L, Fornoni A. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy? *World journal of diabetes*. 2013 Dec 15;4(6):245-55. PubMed PMID: 24379914. Pubmed Central PMCID: 3874483.

17. Espinel E, Agraz I, Ibernón M, Ramos N, Fort J, Seron D. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of clinical medicine*. 2015;4(5):998-1009. PubMed PMID: 26239461. Pubmed Central PMCID: 4470212.

18. Reidy K, Kang HM, Hostetter T, Susztak K. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease. *The Journal of clinical investigation*. 2014 Jun;124(6):2333-40. PubMed PMID: 24892707. Pubmed Central PMCID: 4089448.

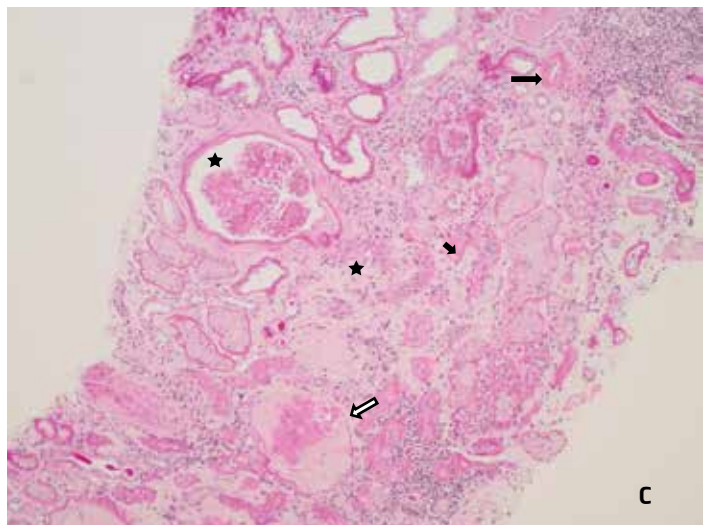
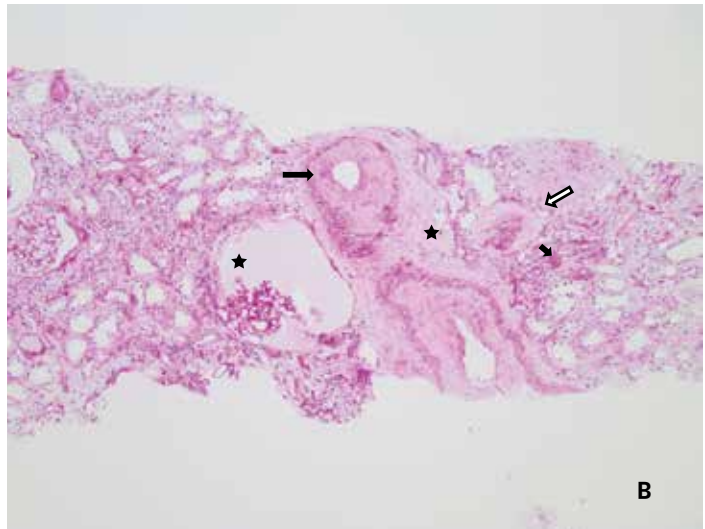
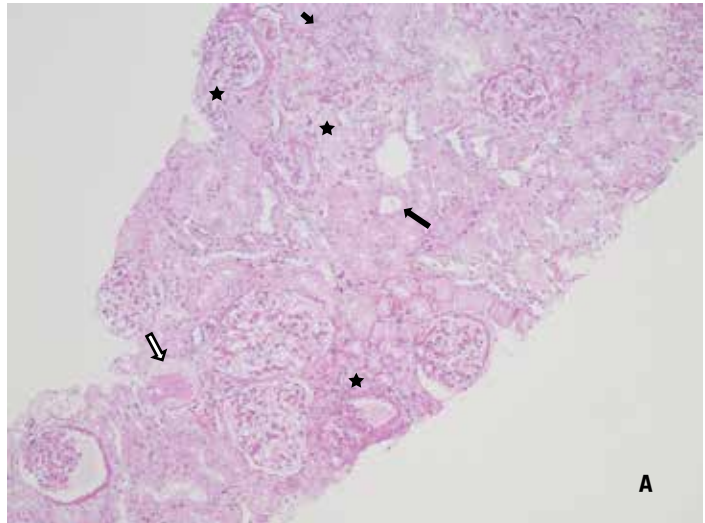
Legenda de la figura:**Figura 1, A-C:**

A. Microscopía óptica, MeN (tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS, por sus siglas en inglés]): se observa glomeruloesclerosis global (flecha blanca). Los glomerulos no esclerosados muestran signos de isquemia crónica con engrosamiento de la cápsula de Bowman y formación de arrugas en los capilares (estrella negra), pese a la normalidad de las arterias (flecha negra larga).

B. Microscopía óptica, nefroesclerosis benigna (PAS): además de glomeruloesclerosis global (flecha blanca), se observa fibrosis de la capa íntima de una arteria (flecha negra larga). Los glomerulos no esclerosados muestran signos de isquemia crónica con colapso del ovillo glomerular y formación de arrugas en los capilares (estrella negra).

C. Microscopía óptica, nefropatía diabética (PAS): se observa la típica glomeruloesclerosis nodular (estrella negra), además de glomeruloesclerosis global (flecha blanca). Una arteriola muestra hialinosis (flecha negra larga).

A-C. En todas las biopsias, se observan diversos grados de atrofia tubular (flecha negra corta) y fibrosis intersticial (estrella azul).



Poblaciones con condiciones precarias: Impactos del contexto político y socioeconómico de la epidemia de MeN

Ilana Weiss y Jason Glaser, Fundación La Isla

La epidemia de nefropatía mesoamericana (MeN), también conocida como enfermedad renal crónica de causas no tradicionales (ERCnT), afecta de manera desproporcionada a los cortadores de caña de azúcar. La prevalencia en varias comunidades dedicadas a la caña de azúcar en Nicaragua alcanza el 41 %¹, con números altos en poblaciones similares, documentados también en Costa Rica, Guatemala y El Salvador.²⁻⁴

La plantación, el mantenimiento y la cosecha de los campos de caña en América Central y México, son tareas arduas realizadas por trabajadores que viven en extrema pobreza. Estas son poblaciones vulnerables que viven en condiciones precarias sin acceso a atención médica, educación, alimentación o viviendas adecuadas. Además de la agobiante pobreza, muchos deben lidiar con algunas de las actividades pandilleras más violentas del mundo⁵. En caso de que el descontento se desbordara en una protesta, la represión violenta por parte de las fuerzas de seguridad tanto privadas como públicas, limita la capacidad de muchas de estas comunidades para abogar por sí mismas.⁶ Los desafíos que estas comunidades afrontan no representan un déficit en la capacidad de los gobiernos, las industrias y las instituciones prestamistas, sino más bien son un reflejo de las desigualdades inherentes a las estructuras socioeconómicas y políticas existentes.

En este documento hablaremos sobre las comunidades más afectadas por la nefropatía mesoamericana y discutiremos la forma en que es esencial entender el contexto político y

socioeconómico en el que viven, a fin de hacer investigaciones significativas sobre la epidemia y lograr intervenciones eficaces. Asimismo, discutiremos el papel que tenemos como investigadores de la epidemia, y cómo esto contribuye a este contexto sociopolítico. Por último, haremos recomendaciones en cuanto a los mecanismos que deben ponerse en marcha a fin de garantizar que nuestro trabajo tenga mayor impacto.

La epidemia es un síntoma de una enfermedad más amplia

Si bien hay un consenso general de que el principal impulsor de la epidemia de nefropatía mesoamericana es ocupacional, se podría deducir que es el síntoma de un problema más amplio: un sistema laboral de explotación que crea un círculo vicioso de pobreza y refuerza las condiciones para que se produzca esta enfermedad.

El corte de la caña de azúcar a mano, es un trabajo duro —que implica doblar el cuerpo, maniobrar el machete para cortar la caña al nivel del suelo y las hojas de la parte superior de la caña, caminar lateralmente, el equivalente a varias millas, para llevar cargas pesadas de cañas cortadas para colocarlas en pilas— en condiciones que frecuentemente exceden los límites de ambiente laboral seguro, según las recomendaciones de la OSHA.⁷ La carga metabólica de los cortadores de caña de azúcar, excede la carga de los corredores de maratones extremas y de los equipos de Fuerzas Especiales en operaciones de varios días.⁸ A diferencia de los corredores de maratones o de los equipos de Fuerzas Especiales, los cortadores de caña de azúcar realizan su trabajo extenuante todo el día, la mayoría de los días, durante seis meses. Mientras que esta élite de atletas y soldados tienen acceso a una excelente alimentación, la mayoría de los cortadores de caña de azúcar no pueden pagar una alimentación equivalente a su consumo metabólico.

La decisión de trabajar en la cosecha de la caña de azúcar, es una decisión que surge de la necesidad. Al igual que en las ciudades manufactureras y mineras, el azúcar es frecuentemente la única opción de trabajo para las poblaciones

pobres con poco o nada de estudios escolares. La caña de azúcar es un monocultivo que ha crecido rápidamente en los últimos 40 años y ha desplazado el cultivo de subsistencia tradicional y desarraigado a las poblaciones agrícolas tradicionales. A medida que las tierras dedicadas a la caña de azúcar se han cuadruplicado, también lo ha hecho la probabilidad de la aparición de la enfermedad renal crónica en los hombres de las áreas que producen caña en Costa Rica.⁴ Hay hallazgos similares en Nicaragua que respaldan esta tendencia observada, pero que también ilustran cómo las otras opciones de empleo se han vuelto limitadas.⁹ Algunos trabajadores migran de lugares con aún menos oportunidades para conseguir trabajo estacional, lo cual los expone a condiciones precarias en las que las protecciones y los servicios sociales básicos son frágiles o no están disponibles. Aquellos con la capacidad económica, emigran o se mudan a centros urbanos, mientras que aquellos que se quedan trabajan para los ingenios de la región. La decisión que deben tomar queda reducida a elegir entre hacer un trabajo peligroso o no poder sustentarse a sí mismos y sus familias.

En la mayoría de las áreas de caña de azúcar, a los trabajadores se les paga por tonelada de caña cortada, aunque en algunos lugares se les paga por *tarea* o área predeterminada. En Nicaragua, a los trabajadores se les paga aproximadamente USD \$0.92/tonelada, tasa que no ha aumentado mucho desde la década de 1970¹⁰, a pesar de la inflación y el creciente costo de vida. Esto no solamente mantiene a los trabajadores en situación de pobreza, sino que también los incentiva a trabajar en exceso. Mientras tanto, debido a acuerdos comerciales entre países de América Central y los EE. UU./la Unión Europea que favorecen a los molinos de azúcar, una tonelada de caña cortada puede resultar en al menos USD \$50 en ingresos brutos para los ingenios. (1 tonelada = 100 kg de azúcar procesada = ~220.5 lb azúcar vendida a 26-28centavos/lb = más de 50 dólares (nivel de precios del TLC DR-CAFTA).

Los bajos salarios hacen necesario que todos los hombres que puedan, trabajen en los campos, y a medida que se van enfermando demasiado

para trabajar, las mujeres y los niños toman su lugar. En comunidades como la de Chichigalpa en Nicaragua, el análisis de los registros municipales de mortalidad indican que hay una tasa de mortalidad por MeN de 300/100 000.¹¹ En el periodo 2002-2012, se perdieron 15 684 años de vida potenciales debido a la MeN¹¹. La edad media de muerte por todas las causas para los hombres es 46 años.¹² Con la muerte del proveedor principal de las familias en su edad más productiva, los hijos pequeños y las viudas se encuentran más desesperados y con menos opciones disponibles. Cuando los investigadores le preguntaron a un hombre joven que comenzaba su primer año de trabajo como cortador de caña de azúcar si tenía miedo, su respuesta fue encoger los hombros y decir “nacimos para morir en los campos de azúcar”.

Los intereses internacionales y multilaterales contribuyen también a la vulnerabilidad de las comunidades azucareras. El Fondo Monetario Internacional (FMI) ha puesto presión a países centroamericanos para que reduzcan su sector público, con el fin de reunir los requisitos para el perdón de deudas y la obtención de préstamos.¹³ Muchos de estos cortes son en los sectores de salud pública y seguridad social.¹⁴ La Corporación Financiera Internacional (IFC) ha invertido en la expansión de la tierra dedicada a la caña, la producción de biocombustible y la mecanización. La IFC ha apoyado esta política a la vez que ha ignorado los riesgos para la salud e intencionalmente usado los datos de los investigadores de manera incorrecta.¹⁵

Por último, la incapacidad del gobierno local para hacer cumplir sus propias leyes laborales refuerza el *status quo*. En Nicaragua y Guatemala, un número reducido de oligarcas son dueños de la tierra dedicada a la caña, los molinos y muchos de los otros pilares económicos de sus países. Las políticas son manipuladas a su favor. Cuando el *status quo* se vuelve insostenible para las poblaciones afectadas, los disturbios en estas poblaciones han sido reprimidos con violencia, a través de las fuerzas de seguridad pública y privada.⁶

Modernización de la industria

Una de las consecuencias inesperadas de explorar la conexión entre la nefropatía mesoamericana, el estrés por calor, la carga laboral y la deshidratación, ha sido la declaración de la industria que afirma que al abordar los derechos laborales básicos, ha sido impulsada hacia la mecanización. Independientemente de la veracidad de estas declaraciones, una agenda de mecanización por sí sola, sin tener en cuenta sus efectos socioeconómicos, dejaría sin trabajo a miles y crearía dificultades sociales más graves.

Por lo tanto, se debe considerar la **modernización** del sistema actual. Esto tiene dos componentes básicos:

1. Hacer que el corte a mano de la caña de azúcar sea lo suficientemente seguro para mantener la salud.
2. Asegurar una transición justa hacia la mecanización, en la que se tenga en cuenta la necesidad de capacitación laboral y de creación de empleos.

Para asegurar a los trabajadores, que un sistema de corte de caña de azúcar a mano que aborde la salud y seguridad ocupacional, es beneficioso y económicamente viable, se requiere educación y concientización. Convencer a los trabajadores de que la mecanización puede ser beneficiosa, es un gran desafío. Esto requiere aprender de procesos de mecanización anteriores, como el programa *Renovoçao* en Brasil,¹⁶ asimismo, requiere la participación de muchas partes interesadas y asegurarse de que se le dé prioridad a las necesidades de la población trabajadora, y por extensión a la salud económica de la región.

La modernización implica mayor competencia, inclusión económica y una realidad política, donde se aborden los derechos laborales y la seguridad social. Nada de esto sucederá de la noche a la mañana. Sin embargo, al dirigirse hacia las oportunidades inherentes a las economías inclusivas y hacia las innovaciones que pueden ampliar el uso y el valor del azúcar en las industrias biomédicas y de materiales biológicos, solamente las figuras más renuentes permanecerán inflexibles.

Un cambio

El trabajo de los investigadores, defensores y reformistas internos dentro de las compañías y los gobiernos de la región, parece estar creando el cambio. Algunos de los cambios notables incluyen:

a. El Programa de Salud y Eficiencia del Trabajador (WE Program, por su abreviación en inglés) es la primera intervención estudiada formalmente y se ha convertido en una asociación creciente de varias partes interesadas, que incluye a representantes de la sociedad civil, del ámbito académico, de compañías privadas y de gobiernos.¹⁷

b. Poderosas figuras de la industria azucarera están abordando el estrés por calor y la deshidratación, en el contexto de la nefropatía mesoamericana, a la vez que coordinan con investigadores independientes, a fin de mejorar sus intervenciones y compartir los hallazgos de sus investigaciones internas.^{18,19}

c. Se le ha solicitado al Departamento de Estado de los Estados Unidos, que asesore al FMI en relación a los cambios que recomienda en las directrices ambientales, de salud y de seguridad, para la fabricación y el agrocomercio del azúcar. Se desea utilizar los datos preliminares del Programa de Salud y Eficiencia del Trabajador, como parte de las recomendaciones. Asimismo, el FMI ha hecho un llamado para recibir opiniones del público.²⁰

d. Uno de los ingenios de azúcar más grandes en El Salvador está en proceso de inscribir a sus trabajadores de campo en el sistema de seguridad social.²¹

e. Con el liderazgo de Costa Rica y El Salvador, otros ministerios de trabajo y salud están comenzando a reconocer y abordar la epidemia de nefropatía mesoamericana.²²

f. El Programa DEGREE es una iniciativa multicéntrica recientemente establecida, a fin de determinar el alcance y la extensión de la prevalencia de la nefropatía mesoamericana alrededor del mundo.²³

Estos cambios no habían sido previstos al momento del Primer Taller Internacional en Nefropatía Mesoamericana en noviembre del

2012. Aunque queda mucho trabajo por hacer, parece haber un entendimiento de que la enfermedad misma debe abordarse directamente y de que la epidemia de nefropatía mesoamericana es un síntoma representativo de males sociales que requieren atención.

Conclusión:

“Most of us, most of the time, act within plays, the lines of which were written long ago, the images of which require recognition, not invention.” (La mayoría de nosotros, la mayor parte del tiempo, actúa dentro de una obra, cuyo guión fue escrito hace mucho tiempo, cuyas imágenes no requieren intervención, sino reconocimiento.)
-Sidney Mintz, *Sweetness and Power*

En la actualidad, en la zona mesoamericana, el corriente sistema agrario se predica a una población empobrecida y vulnerable. Teniendo en cuenta que esta epidemia probablemente se exacerbe con el cambio climático, los investigadores deben permanecer vigilantes de que nuestro trabajo no sea usado indebidamente ni sea malinterpretado por los intereses largamente establecidos, que continúan negando la necesidad para la acción.

En adelante, recomendamos proseguir dos iniciativas a fin de asegurar que lo que concluamos beneficie la mayor cantidad de personas posible:

1. Que se establezca un grupo de trabajo formado por abogados, representantes de la comunidad, profesionales de salud pública y científicos sociales, que se centre en recomendar estrategias para intervenciones a nivel local, nacional y regional, a fin de prevenir los principales factores contribuyentes de la nefropatía mesoamericana.
2. Que se establezca un grupo de trabajo que participe en la emergente plataforma de partes interesadas múltiples mencionada anteriormente, a fin de abordar la modernización de la industria azucarera, facilitar la transición de los trabajadores y garantizar que se tengan en cuenta la salud pública y ocupacional antes, durante y después de que comience el proceso.

CENCAM es una organización que puede apoyar estas iniciativas, mediante el establecimiento de puentes interdisciplinarios e interinstitucionales mientras se forman estos grupos de trabajo, y promoviendo la investigación relacionada a estrategias de intervención.

Mientras que las investigaciones epidemiológicas y fisiológicas son muy importantes, al trabajar juntos y tener en cuenta los determinantes económicos, sociales y políticos de esta epidemia, existe la promesa de que se abordará de manera eficaz.

OBRAS CITADAS:

1. Raines N, Gonzalez Quiroz M, Wyatt C, et al. Risk Factors for Reduced Glomerular Filtration Rate in a Nicaraguan Community Affected by Mesoamerican Nephropathy. *MEDICC Review*. Apr 2014; 16 (2): 16-22.
2. Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531-40.
3. Laux TS, Barnoya J, Guerrero DR et al. Dialysis enrollment patterns in Guatemala: Evidence of the chronic kidney disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrology*. 2015; 16: 54.
4. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Crowe J, et al. Mesoamerican nephropathy: geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occup Environ Med*. Oct. 2015; 72(10): 714-21.
5. Farah D. Central American gangs are all grown up and more dangerous than ever. *Foreign Policy*. 2016 Jan 19.
6. La Isla Foundation. Anatomy of a Riot. Leon, Nicaragua; <https://laislafoundation.org/wp-content/uploads/2013/04/AnatomyOfARiotFullReport.pdf?7a2409> 2013 April 26.
7. Bodin T, Garcia-Trabanino R, Weiss I, et al. Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El

Salvador – Phase 1. Submitted manuscript. 2016 Jan.

8. Lucas RA, Bodin T, Garcia-Trabanino et al. Heat stress and workload associated with sugarcane cutting - an excessively strenuous occupation! *Extreme Physiology & Medicine*. 2015; 4 (Suppl 1): A23.

9. Hutchinson Y and Glaser J. Sickly sweet: Human rights conditions for sugarcane workers in Western Nicaragua. <https://laislafoundation.org/sickly-sweet-report/>. 2014 Aug 20.

10. Authors conversation with former Nicaraguan sugarcane workers during a community meeting in Chichigalpa community 2015 September.

11. Personal communication with Dr. Marvin Gonzalez, 2015.

12. Chichigalpa, Nicaragua municipal records, accessed 2015.

13. International Monetary Fund. Factsheet: Debt relief under the heavily indebted poor countries (HIPC) initiative. <https://www.imf.org/external/np/exr/facts/hipc.htm> 2015 Sep 17.

14. Global Exchange. How the International Monetary Fund and World Bank undermine democracy and erode Human Rights: Five case studies. <http://www.globalexchange.org/sites/default/files/wbimfReport.pdf> 2001 Sep.

15. Wegman D, Glaser J, Johnson RJ, Hogstedt C, Wesseling C. Comment: Mesoamerican nephropathy - new evidence and the need to act now. *Int J Occup Environ Health*. 2015 Jul 23:2049396715Y0000000008.

16. Brazilian Sugarcane Industry Association. <http://www.unica.com.br/renovacao-project/>, 2016.

17. WE Program. www.weprogram.org, 2016.

18. Reported to authors by representatives of Pantaleon, ASUNOZA and Ingenio San Antonio during meetings held at Ingenio El Angel, 2015.

19. International Sugar Organization. ISO Agenda for 2015. <http://www.isosugar.org/Seminar/24Seminar/24th%20ISO%20Seminar%20Programme%20-%20November%202015.pdf>, 2015.

20. International Finance Corporation. http://www.ifc.org/wps/wcm/connect/topics_ext_content/ifc_external_corporate_site/ifc+sustainability/our+approach/risk+management/ehs_guidelines_technical_revision, 2016.

21. Reported to authors by Juan Wright, director of Ingenio El Angel, September, 2015.

22. Chavkin S. Reform in Costa Rica signals new strategy against lethal epidemic. The Center for Public Integrity <http://www.publicintegrity.org/2015/07/29/17716/reform-costa-rica-signals-new-strategy-against-lethal-epidemic>; 29 July 2015.

23. Caplin B, Jakobsson K, et al. International Collaboration for the Epidemiology of eGFR in Low and Middle Income Populations – the Disadvantaged populations eGFR epidemiology study (DEGREE). July 2016. *Pending Publication*

Exploración de biomarcadores en busca de pruebas tempranas de anormalidad de la función renal

LÍDERES DEL GRUPO: Ricardo Correa Rotter, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, México. Carl-Gustaf Elinder, Instituto Karolinska, Suecia.

PONENTE: James Kaufman, Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, Estados Unidos.

PARTICIPANTES:

Magnus Abrahamson

Jenny Appelquist

Cynthia Bonilla

Ben Caplin

Zulma Cruz

Ulf Ekström

Dorien Fabier

Randall Gutiérrez

Wendy Hoy

Rebecca Laws

Julieta Rodríguez

Madeleine Scammel

Mathieu Valcke

Resultados deseados: el mejor consenso posible sobre cuáles biomarcadores utilizar para la detección temprana de anormalidades de la función renal. Prioridad de un único biomarcador o una combinación de biomarcadores que sirvan como criterios de valoración de estudios de campo y de laboratorio sobre nefropatía mesoamericana (MeN) o Enfermedad Renal Crónica (ERC) de causas no tradicionales (ERCnt).

Informe: un biomarcador es un analito en un fluido biológico, que puede utilizarse como marcador de una enfermedad, la presencia de una exposición o para predecir resultados o pronós-

ticos. Ejemplos de biomarcadores de enfermedades son la creatinina en suero o plasma, que se puede utilizar para diagnosticar la ERC, biomarcadores que se pueden emplear para identificar y evaluar o diagnosticar la exposición a un agente químico, contaminante o infeccioso (por ejemplo, el uso de una prueba de anticuerpos) y los que se pueden utilizar para predecir un resultado o sirven como factores de riesgo de enfermedades, como la proteinuria. Sin embargo, no es necesario que los biomarcadores desempeñen un papel fisiológico.

El uso de biomarcadores en la atención clínica y los estudios de vigilancia o prevalencia e investigación es muy amplio. La sensibilidad y especificidad para diagnosticar correctamente enfermedades o anormalidades, son características claves al momento de determinar la utilidad del potencial del diagnóstico de un biomarcador.

Para evaluar la función renal, el actual procedimiento estándar es medir la creatinina en plasma (o suero), para estimar el índice de filtración glomerular (TFGe). Sin embargo, es necesario utilizar métodos calibrados mediante dilución isotópica con espectrometría de masas (IDMS, por sus siglas en inglés) para la determinación de los niveles de creatinina, con el fin de obtener resultados comparables y de una exactitud razonable. La cistatina C es otro marcador útil de la TFGe, en particular, cuando la masa muscular de las personas examinadas es anormal o está sujeta a cambios, dado que esto puede influir en la TFGe obtenida a partir de la creatinina. Analizar tanto la creatinina como la cistatina C en plasma, y utilizar una ecuación combinada para la TFGe, aumenta la precisión (1) (2), pero también el costo.

La proporción albúmina/creatinina (ACR, por sus siglas en inglés) en orina, es otro biomarcador independiente, muy útil para detectar la presencia de la ERC y obtener un pronóstico aproximado. Cuando se utilizan muestras de orina puntuales o matutinas, se recomienda

realizar un ajuste por dilución, mediante el uso de la concentración de creatinina en orina.

En estudios de investigación sobre MeN o ERCnt, el uso de otros biomarcadores en orina podría ser útil e informativo. Lo que se elige depende de la hipótesis que se intenta probar. A continuación, se incluyen algunos ejemplos.

- Para la detección temprana de lesiones tubulares:
 - » lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL, por sus siglas en inglés)
 - » proteína HC
 - » beta-2 microglobulina
- Para la inflamación:
 - » proteína C-reactiva (CRP, por sus siglas en inglés)
 - » IL-6m
- Para el estrés oxidativo:
 - » superóxido dismutasa (SOD)
 - » reducción del glutatión (GSH)
 - » lipoproteína de baja densidad oxidada (ox-LDL, por sus siglas en inglés)
- Para la fibrosis:
 - » angiopoyetina 1 y 2

En el contexto de la nefropatía mesoamericana, se han utilizado, pero no validado, unos pocos de estos biomarcadores urinarios.

Sería muy valioso encontrar biomarcadores de lesión renal aguda subclínica recurrente y su progresión a la ERC. Lamentablemente, todavía no se ha demostrado que los biomarcadores con los que se cuenta en la actualidad, con excepción del ACR y los que se emplean para estimar la TFG, predigan la aparición de la ERC o la progresión a esta enfermedad.

Recomendaciones para los grupos de trabajo relativas a los biomarcadores para el diagnóstico y la vigilancia de la MeN o la ERCnt

- Medir la creatinina en plasma o suero mediante un método validado para estimar la TFG.
- Analizar la orina para determinar la proporción albúmina/creatinina (ACR) en orina como ayuda para evaluar el tipo de ERC o su causa.
- Si se cuenta con los recursos suficientes en un

entorno de investigación, medir la cistatina C en combinación con la creatinina, para obtener valores más exactos de la TFGe.

- Todavía no hay otros biomarcadores bien validados para la detección temprana y el pronóstico de la ERC. Se recomienda investigar más para identificar esos biomarcadores, pero ello requerirá estudios longitudinales.

Referencias

1. Elinder CG, Ahlberg M, Allander SV, Alvestrand A, Asker-Hagelberg C, Bell M, et al. Methods to Estimate and Measure Renal Function (Glomerular Filtration Rate). A Systematic Review. In: (SBU). SCoHTA, editor. Stockholm2013.
2. Elinder CG, Barany P, Heimbürger O. The use of estimated glomerular filtration rate for dose adjustment of medications in the elderly. *Drugs Aging*. 2014 June 2014;31(7):493-9. PubMed PMID: 24902935.

Análisis de la predisposición genética y epigenética

(Este grupo de trabajo no se presentó).

Evaluación de factores de riesgo individuales

LÍDERES DEL GRUPO: Joaquín Barnoya
 Aurora Aragón, Willy Carrillo
 UNAN-León, Nicaragua. Channa Jayasumana
PONENTE: Manuel Randall Lou
Cerdas, Hospital Sally Moyce
 México, San José, Costa Gary Noonan
 Rica. Reyna Pacheco
PARTICIPANTES: Rafael Porras
 Hilda Acosta Clemens Ruepert
 Cynthia Bonilla

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo que deben evaluarse en los estudios, posibles limitaciones y sugerencias para la recolección óptima de cada factor de riesgo.

	Qué necesitamos saber	Posibles limitaciones	Cómo podemos avanzar
AINES	<ul style="list-style-type: none"> - Abastecedores locales. - Frecuencia de consumo. - Modo de consumo (diluidos en líquidos, como agua, jugo, etc. o sumados a un complejo de vitamina B). - Recetas. - Cuándo los toman (antes, durante o después del trabajo; antes de sentir dolor o después). - Por qué los toman, para “prevención” en reemplazo de las vitaminas o como analgésicos - Proveedores (empresas, vendedores o distribuidores locales). - Para entender los niveles de exposición, es recomendable utilizar algunos métodos cualitativos de antemano, con el fin de obtener ideas sobre el tipo, la frecuencia, los modos, la relación o no con el trabajo y los motivos del consumo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sesgo de recuerdo (“recall bias) En la mayoría de los casos, objeto de automedicación. - Posibilidad de no obtener la información debido al temor a que se los relacione con la enfermedad. 	<p>Una manera de obtener más información antes de decidir qué y cómo preguntar, es realizar una investigación participativa en la comunidad junto con personas claves de las comunidades (investigación cualitativa/ antropológica), con el fin de crear un buen ambiente para conseguir la información.</p>

	Qué necesitamos saber	Posibles limitaciones	Cómo podemos avanzar
Nutrición	<ul style="list-style-type: none"> - Debemos considerar que tenemos poblaciones desfavorecidas, con posible bajo peso al nacer, lo cual reduce la cantidad de nefronas. - Estudios de seguimiento desde el parto (otras opciones, la viabilidad podría ser un obstáculo), acceso a registros, obtención de información sobre el peso al nacer. - Otra opción es un estudio de deficiencia del desarrollo físico como sustituto del bajo peso al nacer. <p>Si queremos conocer aspectos generales de la ingesta de alimentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No es conveniente hacer preguntas sobre la ingesta alimentaria el día o la semana anterior, debido al sesgo de recuerdo. - El índice de masa corporal, para conocer el estado nutricional, se obtiene de manera segura en el trabajo de campo con la balanza apropiada. En este caso, la medición debe hacerse por la mañana. 		Si queremos conocer el consumo actual de nutrientes, debemos concentrarnos en lo que deseamos conocer (por ejemplo, consumo de refrescos para la ingesta de fructosa), y no en la frecuencia de consumo de todos los alimentos. ---- Cuestionario
Alcohol	<ul style="list-style-type: none"> - Información sobre abastecedores. - Tipo de alcohol (legal o ilegal). - Patrón de consumo de alcohol, mediante un estudio etnográfico e investigación de acción participativa para que la comunidad comprenda primero los hábitos, la frecuencia de consumo de alcohol y si beben alcohol en el trabajo (a la hora del almuerzo, después de trabajar). - Registro de la información para calcular los gramos de alcohol y hacer posible la comparación. - Consumo de alcohol de elaboración casera. 	Existe un estigma social relacionado con decir cuánto alcohol se consume; indicación de una cantidad inferior debido a la relación con la ERCnt.	Entrevistas grupales, entrevistas con informantes claves, estudios antropológicos.
Otras exposiciones			
Tabaquismo	<ul style="list-style-type: none"> - Hábitos con las preguntas habituales y cálculo de años-paquete. - La medición de la cotinina en orina también podría incluir la exposición a humo de segunda mano. 		

Importante: realizar un estudio regional para poder realizar comparaciones entre países.

	Qué necesitamos saber	Posibles limitaciones	Cómo podemos avanzar
Consumo de fármacos y drogas	Consumo de drogas ilegales entre la población expuesta, uso y abuso de fármacos legales.	<ul style="list-style-type: none"> - Problema de seguridad, en especial, en zonas de alto riesgo con traficantes de drogas. - Sujeto a sesgo informativo y de selección. 	Pruebas de metabolitos en orina para detectar cocaína, marihuana y anfetaminas, cuando sea factible.
Exposición a cenizas de caña de azúcar, distribuidas en el medio ambiente de la vecindad. Dioxinas y sílice.	El potencial de afectar los riñones, en su calidad de contaminante, tanto en el caso de trabajadores como en la vecindad. Es importante evaluar el contenido de las cenizas.	<ul style="list-style-type: none"> - Tiempo para medir el contaminante y la exposición. - Métodos apropiados de análisis de laboratorio. 	Realizar una propuesta de estudio comunitario que incluya a los trabajadores y sus familias durante la temporada de zafra (cosecha).
Uso de medicamentos y remedios (hierbas) caseros.	Hábitos de consumir medicamentos y remedios caseros para mantener el rendimiento y tratar la deshidratación y la insolación.		Recurrir a la observación por medio de antropólogos especialistas.
Hábitos de tratamiento de la insolación.	Automedicación, remedios caseros, consulta al doctor o unidades sanitarias.		Uso de métodos cualitativos.
Hábitos para poder continuar trabajando.	Horas de trabajo, tiempo de descanso, agua para consumo humano, energizantes, alcohol (en especial, consumo de cerveza), si juegan béisbol o fútbol, si toman café para mantenerse despiertos o “tratar” la deshidratación o la insolación.		Uso de métodos cualitativos.
Trabajo infantil	Antecedentes de trabajo infantil, con una pregunta sobre a qué edad comenzaron a trabajar, con o sin remuneración, duración e intensidad.		Hay que incluir este tipo de preguntas en un cuestionario, un estudio poblacional que incluya a todos los grupos etarios posibles.

Evaluación de exposición a plaguicidas y metales

LÍDER DEL GRUPO: Kristina Jakobsson,

Universidad de Gotemburgo, Suecia.

PONENTE: Berna van Wendel de Joode,

Universidad Nacional, Costa Rica.

PARTICIPANTES:

Vivek Bhalla

Sarath Gunatilake

Brian Curwin

Carolina Guzmán

Channa Jayasumana

Jill Lebov

Carlos Manuel Orantes

Clemens Ruepert

Rolvin Salas

Virginia Weaver

144

Objetivos

a. Considerar las pruebas de exposición a plaguicidas y a metales para explicar las epidemias de la ERCnt.

b. identificar los mejores métodos para medir y cuantificar dichas exposiciones, con el fin de utilizarlas en estudios poblacionales y experimentales, y determinar cómo garantizar la validez de las mediciones en el campo y en entornos experimentales.

Resultados

a. Identificar cuáles plaguicidas y cuáles metales son prioritarios para considerarlos en los estudios de la ERCnt.

b. Identificar cómo cuantificar exposiciones.

Metales

¿Qué metales son prioritarios en los estudios de la ERCnt?

En otra parte de este informe, se resume lo que se conoce actualmente sobre la nefrotoxi-

cidad de los metales. En pocas palabras, la exposición a cadmio (Cd), plomo (Pb) y uranio (U) es un potencial factor de riesgo para la disminución de la función renal y, con altos niveles de exposición, también podría causar una enfermedad clínica aguda. A nivel poblacional, el margen entre la exposición a Cd por vía alimentaria y la aparición de sutiles efectos tubulares podría no ser suficiente, especialmente en poblaciones que consumen mucho arroz. Sin embargo, hay una falta de datos iniciales sobre los niveles de exposición a cadmio, plomo y uranio en Centroamérica, tanto para la población general como para la población que trabaja y corre el riesgo de padecer la ERC. No se ha establecido evidencia firme sobre la nefrotoxicidad del arsénico (As) inorgánico que, a diferencia del As orgánico, tiene un perfil de toxicidad muy conocido.

Los presentes escasos datos de poblaciones en riesgo de sufrir de MeN, que provienen de investigaciones de la Universidad de Boston, en trabajadores nicaragüenses de la caña de azúcar y datos sin publicar de zafros de El Salvador presentados durante el taller, no han indicado exposición a Pb y Cd a niveles compatibles con daño renal, si se tiene en cuenta las relaciones existentes entre dosis y respuesta. Asimismo, los datos publicados hasta ahora, de investigaciones realizadas en Sri Lanka, no indican que los metales pesados sean probables factores de riesgo de la epidemia de ERCnt.

Sin embargo, existe una necesidad clara de continuar monitoreando la exposición a metales pesados, tanto en la población general como en grupos de riesgo definidos para la ERC. Ello es especialmente válido para el Cd, el Pb y el As inorgánico. Además, es necesario monitorear los niveles de metal en el agua para consumo humano, especialmente en los lugares en los cuales el lecho de roca podría contener metales que se disuelven en las aguas subterráneas. El principal motivo de esta recomendación es la precaución, porque se sabe bien que la exposición a Cd, Pb y As inorgánico tiene efectos adversos extrarrenales.

¿Cómo puede evaluarse la exposición a metales?

Debe efectuarse un monitoreo medioambiental para determinar las fuentes y las rutas de exposición, en particular, por medio del agua para consumo humano y la comida (por ejemplo, arroz y otros componentes importantes de la dieta). El uso de biomarcadores para metales pesados en fluidos corporales y otros tejidos, es de larga tradición en el monitoreo tanto de la exposición ocupacional como medioambiental. En el presente informe, consultamos la amplia cantidad de publicaciones sobre biomonitorización, en busca de información sobre la consideración de matrices apropiadas y la cinética correlacionada (es decir, qué periodo de exposición refleja el tejido seleccionado), cómo tratar correctamente las muestras para evitar que se contaminen y la exactitud de diferentes métodos analíticos. En particular, existen programas internacionales para el control de la calidad que deben respetarse.

En las investigaciones transversales, que miden la exposición y el efecto de manera simultánea, debe considerarse no solo la comprensión de la cinética de los biomarcadores, sino también el concepto de causalidad inversa. Esto también puede constituir un problema en estudios de casos y controles. Sin embargo, estos estudios pueden ser valiosos para el monitoreo de la exposición inicial y para las investigaciones con tendencia temporal.

Plaguicidas

¿Cuáles plaguicidas son prioritarios para los estudios de la ERC?

Los participantes del grupo de trabajo estuvieron de acuerdo en que es poco probable que los plaguicidas sean la causa de la epidemia de MeN en Mesoamérica. Es posible que la exposición a plaguicidas y agroquímicos cumpla algún papel en la epidemia de la ERCnt observada en Sri Lanka, pero es necesario investigar otros potenciales factores de riesgo relacionados con el trabajo agrícola, como el estrés por calor. Las intoxicaciones con plaguicidas podrían estar

asociadas con la ERC aguda y la crónica, posiblemente debido a mecanismos de acción no específicos, pero no pueden explicar las epidemias actuales.

Sin embargo, es necesario estudiar el uso de plaguicidas y la exposición a ellos en el contexto histórico y actual. Sobre la base de los resultados de estudios recientes, debería estudiarse con mayor detalle la exposición a herbicidas, en particular, los glifosatos, el paraquat y el 2,4-D. También debe tenerse en cuenta que en el pasado se utilizó toxafeno. Además, en la producción de caña de azúcar, se han rociado glifosatos por el aire con el fin de hacer madurar la caña, lo cual es posible que haya causado importantes exposiciones medioambientales. Como los plaguicidas de diferentes productores pueden variar en cuanto a la calidad y las sustancias agregadas, es necesario estudiar no solo los principios activos, sino también la formulación de los plaguicidas y la toxicidad de los aditivos y de posibles contaminantes, como el cadmio.

¿Cómo puede evaluarse la exposición a plaguicidas?

Debe estudiarse el uso histórico y actual de plaguicidas por medio de la construcción de matrices de su uso en cultivos. Para construir dichas matrices, se pueden utilizar, por ejemplo, datos de importación de plaguicidas y entrevistas a agrónomos y administradores de plantaciones. El Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET) tiene muchos años de experiencia que puede compartir. También es probable que las plantaciones grandes lleven registros de uso de plaguicidas. Además, debe recurrirse a la colaboración con organismos oficiales para la recolección de datos. Al establecer correspondencias de datos de cultivos y uso de plaguicidas por cultivo con relación a la prevalencia de la ERC, pueden evaluarse las diferencias a lo largo del tiempo y el espacio.

Es común utilizar cuestionarios a nivel grupal e individual pero, a menudo, los resultados son de calidad limitada y no es posible realizar comparaciones entre estudios.

Debe hacerse un monitoreo de los plaguici-

das ambientales en aire, polvo, biomateriales y agua, según el tiempo de toma de las muestras con relación a las actividades agrícolas. Es necesario que el muestreo sea apropiado y que la calidad analítica sea óptima.

La evaluación de la exposición personal dérmica y aérea puede efectuarse en los entornos laborales. Para una cantidad muy limitada de plaguicidas, también hay biomarcadores de exposición (por ejemplo, metabolitos en orina) que, por lo general, solo reflejan las exposiciones actuales o recientes. Por lo tanto, son válidas las mismas inquietudes, relativas al tiempo de toma de las muestras, a la cinética de los biomarcadores y a los biomarcadores de metales.

En resumen, deben evaluarse las exposiciones de toda la vida a plaguicidas, mediante métodos combinados de recolección de datos (datos de registros, entrevistas y cuestionarios, monitoreo medioambiental, biomonitoreo). Por último, para responder las preguntas acerca de si los plaguicidas desempeñan algún papel en la aparición de la ERC, deben establecerse prioridades de investigación en el plano regional e internacional. Se recomienda desarrollar un módulo troncal para evaluar la exposición a plaguicidas, con el fin de realizar comparaciones regionales, nacionales e internacionales.

Evaluación de la exposición a la carga térmica ambiental/deshidratación y carga de trabajo

LÍDERES DEL GRUPO: Rebekah Lucas, Universidad de Birmingham, Reino Unido.
Esteban Arias Monge, Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica.
PONENTE: Jennifer Crowe
PARTICIPANTES:
Willy Carrillo
Randall Gutiérrez
Rebecca Laws
Magdalena Madero
Michael McClean
Sally Moyce
Sandra Peraza
Rafael Porras
Oriana Ramírez Rubio
Andrés Robles
Julieta Rodríguez
Pedro Vinda

Objetivos

- a. Considerar los componentes esenciales de la evaluación de campo, la cuantificación de la carga térmica/deshidratación y la carga de trabajo en los estudios, tanto a corto como a largo plazo, y determinar cómo garantizar la validez de las medidas en el trabajo de campo y en entornos experimentales.
- b. Proponer las medidas prioritarias de carga térmica/deshidratación y de carga de trabajo, que sean necesarias para los estudios poblacionales o para examinar en las investigaciones de laboratorio.

Exposición al calor

Se analizaron los siguientes métodos para evaluar la exposición al calor. Cada uno tiene ventajas y desafíos que deben evaluarse según el interrogante, el diseño y la población del estudio.

Tabla 1. Métodos y factores de exposición al calor.

Factor	Método	Validez	Idoneidad	Comentarios/recomendaciones
Producción interna de calor	Temperatura gastrointestinal (por medio de un sistema de píldora de telemetría ingerible)	Medida válida y confiable de la temperatura central del cuerpo para mediciones de campo.	Costosa. Algunas personas o poblaciones podrían no aceptarlo. Hay que considerar las contraindicaciones para el uso seguro de la píldora. Por ejemplo, que una persona decida volver a utilizar una píldora, realizarse una prueba de resonancia magnética cuando se ha ingerido una píldora, peligro de asfixia en el caso de niños pequeños y masticar la píldora.	En todos los estudios de campo en los que se utilicen píldoras gastrointestinales, también podría medirse la temperatura timpánica y podrían informarse los hallazgos de manera generalizada, para analizar la validez de las mediciones timpánicas y obtener modelos de cálculos aproximados de la temperatura central del cuerpo (Buller et al., 2013).
	Temperatura timpánica (por medio de termómetro infrarrojo o termistor timpánico)	Actualmente no se aceptan las mediciones de la temperatura timpánica por termómetro infrarrojo como mediciones válidas de la temperatura interna del cuerpo.	Este método es menos invasivo que la píldora gastrointestinal, pero es más difícil obtener lecturas confiables (por ejemplo, debido a la forma del oído o del canal auditivo, la técnica utilizada, etc.).	En esta etapa, la temperatura timpánica no debería utilizarse de manera aislada para describir la temperatura central del cuerpo, pero podría usársela en conjunto con otros métodos para intentar brindar mayor validez a esta medición.

Factor	Método	Validez	Idoneidad	Comentarios/recomendaciones
Clima local	Modelos de cálculos aproximados (índices de estrés por calor como temperatura de globo y de bulbo húmedo [TGBH o WBGT, por sus siglas en inglés], Humidex y el índice de calor del NIOSH)	El TGBH es uno de los índices térmicos más utilizados, pero la medición es costosa y requiere estar en el lugar. Los datos existentes de estudios anteriores permiten comparar con facilidad, los datos con los de otros países o actividades laborales. Para los valores límite “admisibles” del umbral de exposición térmica que se publican, a menudo se utiliza el TGBH.	Humidex y el índice de calor son fáciles de utilizar y resultan más fáciles de comprender por los trabajadores y empleadores. El TGBH es apropiada para los estudios iniciales, pero no es práctica para el monitoreo diario a largo plazo. En todos los casos, es obligatorio medir como mínimo la temperatura y la humedad. Las medidas de temperatura seca por sí solas no son suficientes para calcular un índice significativo de estrés por calor.	Es importante saber e informar las presunciones para calcular el estrés por calor a partir de un índice: es decir, las prendas de ropat, la velocidad del viento. También es importante contar con un cálculo aproximado del índice metabólico de la actividad laboral específica que se examine. El TGBH debe interpretarse de acuerdo con el protocolo estándar (es decir, no interpretarse solo por hora). La aclimatación y la salud cardiovascular son factores importantes que influyen en la tolerancia al calor y se tienen potencialmente en cuenta con algunos índices de estrés por calor.

Factor	Método	Validez	Idoneidad	Comentarios/recomendaciones
Clima local	Estaciones meteorológicas portátiles	Es importante contar con datos meteorológicos completos en las evaluaciones iniciales de exposición al calor, en una población específica de trabajadores.	Algunas estaciones meteorológicas técnicamente “portátiles” son incómodas y, a menudo, costosas. Por lo tanto, no siempre son apropiadas para el monitoreo en campo. Si existe la posibilidad de tener implementada la estación durante un periodo prolongado, podría proporcionar información útil.	Podría ser conveniente realizar estudios a escala relativamente pequeña, para comparar las evaluaciones en campo locales con los datos meteorológicos de aeropuertos. Estos datos son importantes tanto desde una perspectiva histórica como a futuro para comprender la salud de los trabajadores en relación con el cambio climático. Sería útil contar con estudios que describan los cambios de índice térmico a lo largo del tiempo.
	Pequeños captadores de temperatura y humedad portátiles (por ejemplo: captadores de datos HOBO)	Existen limitaciones para usar solo la temperatura y la humedad en el cálculo de la exposición al calor, pero los datos individuales pueden ser muy útiles.	Proporcionarían datos de condiciones de temperatura y humedad durante el transporte hacia y desde el lugar del estudio de campo, y también durante la noche. Estos datos podrían ser importantes para entender plenamente la exposición al calor.	Los datos personales pueden compararse con los datos de la TGBH en campo y con los datos meteorológicos de cuadrícula geográfica disponibles.
Clima general	Estaciones meteorológicas de aeropuertos	Los datos de las estaciones meteorológicas de aeropuertos son precisos y de fácil acceso, pero no necesariamente reflejan las condiciones específicas de un lugar de trabajo en particular.	Son útiles porque se puede acceder a ellos con facilidad y permitirían realizar comparaciones espaciales y temporales a mayor escala (es decir, a lo largo de décadas, entre países o alrededor del mundo).	Los datos meteorológicos de aeropuertos deben compararse con los datos recolectados localmente en un lugar de trabajo antes de utilizarlos para calcular la exposición al calor.
	Bases de datos climáticos mundiales (NOAA)	Datos generalmente precisos y detallados		Serían de utilidad los estudios para comparar los datos climáticos generales con los datos recolectados localmente.

Deshidratación y equilibrio de fluidos

Es esencial entender la cantidad de líquido que consumen los trabajadores afectados por el calor y por las pesadas cargas de trabajo; sin embargo, es algo bastante difícil de evaluar con exactitud. Se ha adquirido cierta experiencia y conocimientos debido a los estudios recientes, que han intentado medir el consumo de líquidos. En este grupo de trabajo, se analizó las dificultades y las posibles soluciones para medir la deshidratación y el equilibrio hídrico.

Tabla 2. Medidas de deshidratación y equilibrio de fluidos.

Medida	Dificultad	Soluciones posibles
Consumo de líquidos	Lo que recuerdan los trabajadores acerca del volumen de líquidos que consumieron es muy inexacto; a menudo, les cuesta determinar la capacidad de sus vasos o botellas de agua.	<p>Utilizar un cuestionario con imágenes de tamaños de vasos y botellas de agua.</p> <p>Por lo general, los trabajadores son capaces de recordar la cantidad en unidades de algo que consumieron. Por ejemplo, es mayor la probabilidad de que recuerden con exactitud que consumieron dos “bols” que la probabilidad de que sepan cuántos litros de agua tomaron. Si los trabajadores usan una botella de agua de tamaño estándar, podrían informar con mayor exactitud la cantidad de líquido que beben. Para aumentar la exactitud, las botellas se pueden inspeccionar visualmente o pesar antes y después del turno, y se pueden observar y registrar los líquidos distribuidos durante el turno.</p>

Medida	Dificultad	Soluciones posibles
Equilibrio hídrico – pérdida de peso	<p>Los cambios de masa corporal representan una medida válida y confiable de la deshidratación y de la pérdida de líquido por transpiración (es decir, en la literatura se utiliza el porcentaje de cambio de masa corporal para describir el nivel de deshidratación). Sin embargo, las balanzas podrían funcionar mal en los pesajes en campo debido al calor, las irregularidades del terreno o la luz directa del sol.</p>	<p>Se ha informado de balanzas más caras que funcionan mejor que otras, cuando hace calor. Los investigadores deben planificar calibrar las balanzas en campo de manera regular.</p>
	<p>Cuando se pese a los trabajadores, deben llevar puesta la misma ropa antes y después del turno. Lo ideal sería que los trabajadores se pesaran desnudos o en ropa interior, pero esto a menudo es imposible debido a cuestiones culturales o a las condiciones del lugar.</p>	
	<p>Con el fin de interpretar los datos sobre cambios de masa corporal, se debe registrar con exactitud el consumo de alimentos y líquidos de todos los participantes. También sería ideal que los investigadores supieran cuánto orinaron los participantes. En algunos de los estudios sobre Centroamérica en los que se ha intentado esto último, se informa que algunos trabajadores no pudieron orinar al final del turno.</p>	<p>Por lo general, los trabajadores no recuerdan ni informan por sí mismos el consumo de alimentos y líquidos con la exactitud suficiente que exigen los estudios. La observación directa es mucho más eficaz.</p>
	<p>En el caso de los zafreros, el hollín, la tierra y el sudor presentes en la ropa, agregan peso después del turno.</p>	

Medida	Dificultad	Soluciones posibles
Equilibrio hídrico – biomarcador	<p>El la gravedad específica de la orina (densidad urinaria) está cuestionado como medida válida de la hidratación, pero continúa siendo un indicador fácil de obtener y de bajo costo. Debe interpretarse con otros biomarcadores. Tampoco es claro si la densidad urinaria de la orina es válido para los trabajadores con reducción de la función renal.</p>	<p>La recolección de datos y “lecciones aprendidas” de estudios de campo, nos permitiría crear un protocolo compartido y “dinámico”, para medir el balance de fluidos.</p>
	<p>Los cambios en el volumen del plasma pueden calcularse de manera aproximada, a partir de los cambios en la concentración de hemoglobina y el hematocrito, mediante el uso de cálculos previamente establecidos (Dill & Costill, 1974).</p>	<p>Cuando se buscan biomarcadores, es útil realizar mediciones antes del turno, después del turno y por la mañana siguiente al turno, hasta que otras investigaciones confirmen cuáles son los momentos ideales para las mediciones. Los datos con los que se cuenta actualmente, sugieren que los biomarcadores podrían dar la mayor cantidad de información por la mañana posterior a un turno (después de dormir).</p>
	<p>También vale la pena realizar una prueba de osmolalidad urinaria y sérica/plasmática. Se pueden utilizar valores de referencia de osmolalidad sérica/plasmática para cuantificar el estado de hidratación y la deshidratación por pérdida de agua.</p>	
	<p>Hay opciones relativamente nuevas, como la presión arterial postural, que podrían resultar útiles. El Ejército de los Estados Unidos tiene datos sobre los cambios previstos en la presión arterial por acostarse, sentarse y ponerse de pie.</p>	<p>La creación de un protocolo estándar y su validación en diferentes poblaciones en estudio, podría ayudar a determinar si esta medida es apropiada y válida.</p>
Pérdida de sodio	<p>La pérdida de electrolitos continúa siendo poco estudiada en las poblaciones de trabajadores. Cabe mencionar que el entrenamiento de resistencia y la aclimatación al calor diluyen el sudor y preservan los electrolitos en el líquido extracelular.</p>	<p>Una posibilidad podría ser medir los electrolitos en el sudor. Ningún grupo de investigación lo ha hecho todavía.</p>

Carga de trabajo

Es esencial saber cuál es la carga de trabajo en las poblaciones afectadas por la ERCnt; sin embargo, los métodos para lograrlo varían. Se analizaron las ventajas, las desventajas y las posibles soluciones para las dificultades comunes. A continuación, se incluye un resumen.

Tabla 3. Medidas de la carga de trabajo.

Medida	Ventajas	Desventajas	Dificultades comunes y posibles soluciones	Preguntas pendientes y futuros pasos
Frecuencia cardiaca	Es una herramienta muy útil para medir la carga de trabajo de manera objetiva.	El estrés por calor produce deriva cardiaca, es decir, la frecuencia cardiaca se eleva más allá de la demanda metabólica, debido al efecto de la temperatura.	Comprar los equipos correctos (por ejemplo, relojes Polar) puede ser muy confuso. Es importante saber si los equipos están codificados o si habrá interferencia de captadores cuando los trabajadores estén cerca entre sí. También es esencial saber con qué frecuencia registran datos y durante cuánto tiempo. Muchos modelos solo indican el mínimo, el máximo y el promedio, pero lo ideal sería que los investigadores registren la frecuencia cardiaca, por lo menos, por hora.	El Ejército de los Estados Unidos tiene un modelo que utiliza la frecuencia cardiaca para hacer cálculos aproximados de la temperatura central del cuerpo. Podría valer la pena investigar esto más a fondo (Buller <i>et al.</i> , 2013).
	Un modelo reciente del Ejército de los Estados Unidos (Buller, 2013) brinda un cálculo aproximado de los cambios de temperatura central del cuerpo a partir de la frecuencia cardiaca.	Este modelo es relativamente nuevo y todavía no se lo ha validado de manera generalizada.	Hasta la fecha, este modelo no ha sido validado en zafreros en relación con medidas más directas de la temperatura interna del cuerpo.	
	Se monitorea con un reloj pulsera y una banda pectoral de fácil uso en campo.	Puede ser costoso y haber interferencias entre los trabajadores, especialmente si el investigador es quien usa el monitor de pulsera.		

Grupos de trabajo - Próximos pasos para resolver las brechas de conocimiento

Medida	Ventajas	Desventajas	Dificultades comunes y posibles soluciones	Preguntas pendientes y futuros pasos
Acelerómetros	Son herramientas objetivas y de bajo costo relativo.	<p>No es habitual colocar acelerómetros para tareas como cortar caña de azúcar. Por ejemplo, la colocación podría determinar si se les puede utilizar para medir con exactitud el momento del corte en relación con el momento en que camina.</p> <p>Los equipos ActiGraph parecen ser los más utilizados.</p>	Compartir experiencias sería útil para estandarizar protocolos.	Podría ser interesante experimentar con la colocación de dos acelerómetros en el machete y uno en el torso o la muñeca del trabajador para obtener información más específica acerca de la tarea de cortar caña.
Observación	Método económico que no requiere comprar equipos.	Las clasificaciones de la carga de trabajo son muy generales, lo que conduce a que haya muchas actividades laborales con la misma carga metabólica.		

Medida	Ventajas	Desventajas	Dificultades comunes y posibles soluciones	Preguntas pendientes y futuros pasos
Productividad (es decir, cantidad de metros cortados, canastas recolectadas o toneladas cortadas).	En teoría, la productividad debería bajar cuando aumenta la exposición al calor y la deshidratación. En trabajos que se pagan por pieza o peso, esto puede ser relativamente fácil de medir.	Se deben hacer suposiciones para poder comparar diferentes días dentro del mismo grupo de trabajo y comparar diferentes grupos de trabajo o diferentes tareas (es decir, si la caña es fácil de cortar un día y difícil el día siguiente, usar la “productividad” como indicador puede ser engañoso).	Cuando se observa el corte de caña, es importante considerar lo siguiente: ¿Qué tan enredada estaba la caña? (Por lo general, los trabajadores pueden decir si la caña estaba buena [fácil], normal o mala [difícil]). Variaciones del peso de la caña: a los trabajadores se les paga por metro cortado y por el peso de la caña cuando se la lleva al molino. El peso varía considerablemente según la variedad de la caña y el tiempo que ha estado en la tierra. Es necesario conocer la edad, el peso y la masa corporal de los trabajadores para interpretar la carga metabólica. Se recomienda grabar el trabajo en video, como ayuda para interpretar los datos de los acelerómetros.	

Investigaciones y medidas prioritarias

Se recomiendan las siguientes medidas e iniciativas de investigación como prioridad máxima:

1. Crear protocolos compartidos e informar, sin demora, los datos y las lecciones aprendidas, especialmente sobre la validación de métodos más económicos o menos invasivos, o sobre el desarrollo o la corrección de modelos para métodos más económicos o menos invasivos.
2. Siempre que sea posible, los investigadores deben utilizar más de una medida para ayudar con la validación (por ejemplo, informar los datos de los monitores de calor individuales y los

datos del TGBH y de aeropuertos, o informar la temperatura timpánica además de la obtenida con la píldora gastrointestinal).

Referencias

1. Buller *et al.*, Estimation of human core temperature from sequential heart rate observations. *Physiological measurement* 2013, 34, 781 [see also: http://www.usariem.army.mil/index.cfm/modeling/cbt_algorithm]
2. Dill and Costill. Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration. *J. Appl. Physiol.* 1974, 37, 247-248.

Consideración sobre agentes infecciosos

LÍDER: Reina Turcios-Ruiz, CDC, Atlanta, Estados Unidos.

PONENTE: Juan José Amador, Universidad de Boston, Estados Unidos.

PARTICIPANTES:

Vivek Bhalla

David Friedman

Ana Leonor Rivera

Gary Noonan

Al grupo de trabajo sobre agentes infecciosos se le encargó considerar pruebas de etiologías infecciosas (bacterianas, parasitarias o virales) para la ERCnt y cómo se podrían evaluar en los estudios de campo. Con base en estas consideraciones, al grupo se le pidió:

Proponer cuáles agentes infecciosos son importantes de evaluar más a fondo, en estudios poblacionales o de laboratorio de la ERCnt, dado el caso de que exista alguno.

Conocimiento y brechas de conocimiento

El grupo analizó la base de pruebas para determinar si interviene algún agente infeccioso en la etiología de la ERCnt y para buscar brechas de conocimiento en la base de pruebas. Antes del inicio de las tareas del grupo de trabajo, se realizó una revisión de publicaciones en PubMed, en la cual se identificaron 462 artículos (39 no estaban redactados en inglés), mediante el uso de las siguientes palabras claves en la búsqueda: infección, “enfermedad/insuficiencia renal crónica”, causa, etiología y adulto. A partir del resumen de los hallazgos de esta búsqueda, se concluye que: a) hay complicaciones infecciosas en personas con insuficiencia renal establecida, debido a una inmunodepresión; b) hay manifestaciones renales de enfermedad infecciosa; y c) hay enfermedades infecciosas asociadas con la insuficiencia renal o que son consecuencia de ella.

En resumen, el grupo determinó que las enfermedades infecciosas deben considerarse una causa poco probable de la ERCnt, pero podrían contribuir al empeoramiento de la progresión clínica en quienes padecen de la ERC. Los agentes que se cree que es más probable que contribuyan al empeoramiento, son la *Leptospira*, el hantavirus, el dengue y el virus del Nilo Occidental. Es necesario investigar más para entender mejor este factor. Esta investigación se vería facilitada por estudios dirigidos de muestras de sangre de personas con la ERC (tanto de suero como de sangre entera) y de muestras de tejido (biopsias de riñón y de médula ósea). Para que estos estudios den buenos resultados, es esencial que se seleccionen buenos grupos de comparación y que se los evalúe de la misma manera.

Recomendaciones para avanzar

1. Las recomendaciones principales del grupo de trabajo

- Se debe fortalecer la colaboración entre grupos de investigadores, tanto de los que investiguen los agentes infecciosos, como de los que dirijan su atención a los estudios etiológicos de la ERCnt.
- Los estudios de agentes infecciosos requieren análisis de sangre, suero, orina y muestras de tejido con cuidado y atención para estandarizar de manera apropiada la recolección, el manejo y el examen de los materiales biológicos.
- Será necesario coordinar con hospitales y familias, con el fin de obtener tejidos y muestras válidas para las pruebas.
- El uso de pruebas de anticuerpos continúa siendo un pilar de esta investigación, pero es necesario seguir esforzándose con el fin de desarrollar y aplicar nuevas herramientas para pruebas biológicas y agentes de detección, que puedan mejorar o ampliar la información disponible a partir de anticuerpos, solamente.
- Los estudios de casos continúan aportando conocimiento, pero debería ser prioritario establecer investigaciones basadas en cohortes, para comprender así, la carga y la historia natural de la función que cumplen los agentes infecciosos en la ERCnt.

Entendiendo el mecanismo de la Nefropatía Mesoamericana - Teoría

LÍDERES DEL GRUPO: Richard J. Johnson, Universidad de Colorado, Estados Unidos.
Annika Östman Wernerson, Instituto Karolinska, Suecia.

PONENTE: Ramón García-Trabanino

PARTICIPANTES:

Magnus Abrahamson

Ben Caplin

Ulf Ekström

Sarath Gunatilake

Claudio Mascheroni

Carlos Manuel Orantes

Madeleine Scammel

Agnes Soares

Elizabeth Whelan

Emily Wright

Resultado

Caracterizar las hipótesis más promisorias y proponer estudios de laboratorio o de campo para confirmarlas o refutarlas.

Informe

Se ha propuesto una amplia variedad de etiologías para explicar la causa de la Nefropatía Mesoamericana en Centroamérica, entre ellas la exposición a herbicidas, plaguicidas, metales pesados (cadmio, arsénico, plomo), toxinas (*Aristolochia*), medicamentos (AINES), infecciones (leptospirosis, hantavirus), causas metabólicas (hipopotasemia, hiperuricemia) y los efectos del trabajo físico extenuante en presencia del estrés por calor y una deshidratación recurrente.

Hasta la fecha, se han identificado como factores importantes el estrés por calor, debido a una temperatura ambiente elevada y el trabajo extenuante. Estos factores, en combinación con la deshidratación, pueden producir una disminución de la perfusión renal e isquemia renal, lo cual podría explicar los hallazgos histopatoló-

gicos de las biopsias renales, los cambios tubulointersticiales crónicos y la isquemia glomerular con glomeruloesclerosis.

Sin embargo, hay varios mecanismos que realmente podrían contribuir a que se produzcan daños renales isquémicos (figura 1):

- *Aumento de la temperatura corporal:* la actividad física genera calor endógeno y aumenta la temperatura corporal, lo cual se suma al calor de la elevada temperatura del ambiente.

- *Ácido úrico:* los niveles de ácido úrico en suero se elevan durante la jornada laboral porque se libera más sustrato (purinas), como consecuencia de la intensa actividad muscular asociada al trabajo extenuante. En conjunto con el estrés por el calor que se siente, esto puede ocasionar uricuria. A ello le sigue un estado transitorio de pérdida de volumen, lo cual produce una reducción en la perfusión renal y una alta demanda de reabsorción tubular, con la consiguiente activación de varios mecanismos de compensación (vasopresina sistémica y activación local de la vía de la aldosa reductasa-fructoquinasa en el túbulo renal). Luego, la uricuria de la orina concentrada y acidificada puede formar cristales de urato.

- *Baja concentración de sodio y activación del RAAS:* el trabajo extenuante con temperatura ambiente alta produce sudoración y pérdida de sales, lo cual, en combinación con la deshidratación, puede activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés) y derivar en vasoconstricción intrarrenal e hipopotasemia. La activación del sistema RAAS es favorecida por los bajos niveles de sodio y potasio que, a menudo, se encuentran en los pacientes de MeN y también se presentan en las personas que realizan trabajos extenuantes en esos entornos.

- *Ingesta de analgésicos:* en pacientes deshidratados, la ingesta de AINES puede dificultar aún más el flujo sanguíneo renal y contribuir a que se agrave la lesión renal.

Estudios recomendados para confirmar la hipótesis

Estudios experimentales: son importantes para evaluar el papel del ácido úrico y la exposición al calor, como mecanismos de aparición de la ERC.

Estudios de intervención: para optimizar la ingesta de agua (estudios en curso en El Salvador), para optimizar la rehidratación (agua, sales y glucosa) y para optimizar la rehidratación y tratar con alcalinización de la orina y bloqueo de la xantina oxidasa. En todos los estudios, debe recomendarse el control del calor por medio del descanso y la sombra. El objetivo fundamental es que se establezca la TFGe. Sería valioso llevar un control de los siguientes parámetros: medicamentos, síntomas de estrés por calor, estado de hidratación, electrolitos en plasma, ácido úrico en plasma y orina, RAAS y biomarcadores de lesión tubular.

Si es posible, los estudios de orina, volumen, osmolalidad de electrolitos/24 h serían informativos.

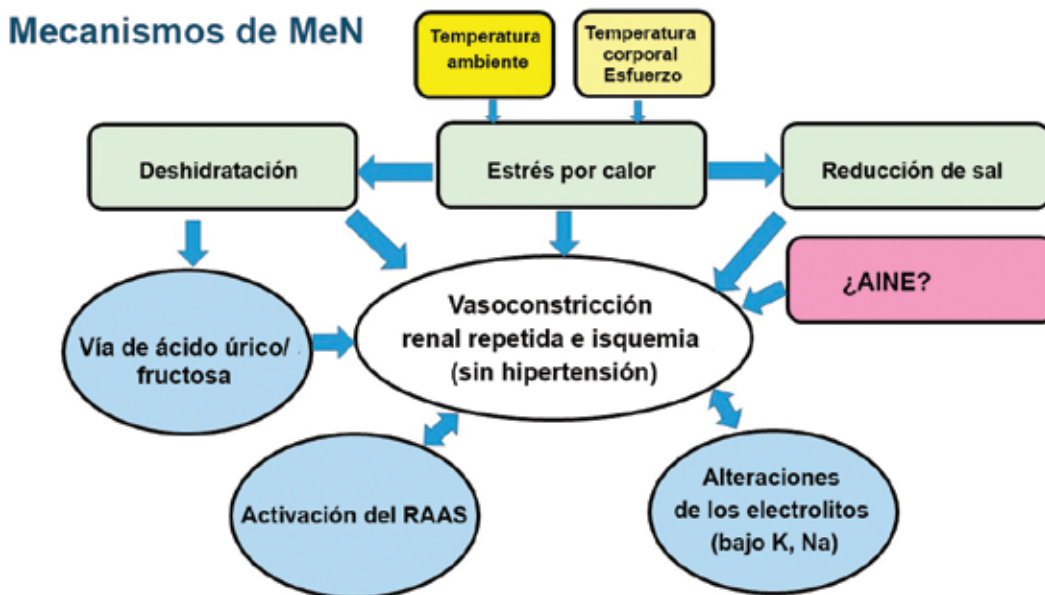
Estudios de biopsias: los estudios de biopsias de las etapas iniciales de la enfermedad renal, si es posible en la fase aguda, agregarían información valiosa acerca de la lesión aguda y la posible presencia de cristales de urato en el tejido.

Estudios necesarios para averiguar si la ERCnt hallada en otras zonas endémicas representa la MeN

El grupo analizó las posibles causas de la ERCnt en Sri Lanka, en donde los investigadores han considerado una combinación de sustancias químicas tóxicas y metales pesados como los factores que más contribuyen a la ERC detectada en esa área.

Es importante efectuar biopsias renales en pacientes cuidadosamente seleccionados, para averiguar si la ERC de etiología desconocida de otras zonas endémicas (por ejemplo, Sri Lanka), es la misma enfermedad que la MeN. Se debe utilizar la disminución de la TFGe (no de la proteinuria) como criterio de inclusión y se debe excluir a los pacientes con diabetes e hipertensión. Deben identificarse las características clínicas y recolectarse muestras de sangre y orina al momento de la biopsia. Sería muy útil contar con cuestionarios estandarizados (véase el resumen del grupo de trabajo sobre desarrollo de los elementos centrales de un cuestionario básico).

Figura 1. Mecanismo propuesto de la lesión renal crónica en la nefropatía mesoamericana.



Desarrollo de los elementos centrales de un cuestionario básico

LÍDERES DEL GRUPO: Daniel Brooks,

Universidad de Boston, Estados Unidos.

PONENTE: Marvin González, Universidad Autónoma Nacional de Nicaragua en León.

PARTICIPANTES:

Hildauro Acosta

Joaquín Barnoya

Jessica Cardaneda

Dorien Faber

Carolina Guzmán

Emmanuel Jarquín

Jill Lebov

Mathew Lozier

Andrés Robles

Vidhya Venugopa

Roy Wong

160

Durante sus discusiones, el grupo de trabajo trató los siguientes áreas:

1. Fundamentos para un cuestionario básico
2. Temas cuya inclusión debería considerarse
3. Métodos de prueba y evaluación
4. Próximos pasos

Fundamentos

Los participantes identificaron varias ventajas de la elaboración de un cuestionario básico, entre ellas, las siguientes:

1. Mejorar las comparaciones entre hallazgos de los estudios de diferentes poblaciones, con la posibilidad de recolectar datos de diversos estudios.
2. Alentar la realización de estudios en las zonas donde se informaron casos de MeN, pero donde hay pocos datos.
3. Iniciar un proceso con el que se obtendrían cuestionarios de mejor calidad porque:

a. Permitirían considerar sistemáticamente los temas a los cuales debería darse prioridad.

b. Identificarían instrumentos y preguntas válidas, cuando fuera posible.

c. Proporcionarían un procedimiento centralizado y eficiente de prueba y evaluación, con especial atención en temas importantes en los cuales ha sido difícil obtener buenos datos a través de cuestionarios. Entre los ejemplos citados está la exposición a agroquímicos, el estrés por calor y la hidratación, y los medicamentos (farmacéuticos y herbarios).

Al mismo tiempo, los participantes del grupo de trabajo observaron que los investigadores podrían estar interesados en diferentes poblaciones y que los cuestionarios podrían responderse en diferentes entornos; ambos factores podrían afectar los tipos de temas que se considerarían más importantes. Los principales grupos que se identificaron fueron los residentes, los trabajadores y los pacientes. No solo las preguntas podrían diferir para esos grupos, sino que también el tiempo disponible para hacerlas podría variar mucho según el entorno. Por ejemplo, los cuestionarios podrían responderse en entre 10 y 15 minutos o menos, en los lugares de trabajo; los cuestionarios comunitarios respondidos en las viviendas de los participantes podrían requerir una hora o más.

Además, los participantes del grupo de trabajo observaron que el diseño del estudio también podría afectar el tipo de información reunida, en particular si se anticipan uno (estudio de cohortes retrospectivo, de casos y controles o transversal) o varios (estudio de cohortes prospectivo) encuentros.

Si bien se reconoció esa variabilidad, hubo acuerdo en que ciertos temas serían de interés común para los distintos grupos y que un cuestionario básico constituiría una plantilla útil, dado que diferentes investigadores podrían querer agregar o modificar ciertas preguntas. En lugar de intentar considerar diferentes usos, los participantes del grupo de trabajo estuvieron de acuerdo en que lo más útil sería comenzar con

los elementos de un cuestionario que se utilizaría en estudios transversales o de casos y controles de residentes de la comunidad, en los cuales sería de interés primordial evaluar los factores asociados con los elevados niveles de creatinina.

Temas

Los participantes del grupo de trabajo tuvieron dificultades para encontrar un equilibrio entre el deseo de brevedad y el de buscar suficiente información. Este conflicto se manifestó tanto en la cantidad de temas como en la cantidad de preguntas para cada tema. Un ejemplo de esta última inquietud fue el tema de los antecedentes de trabajo, que muchos acordaron que era un tema importante. La discusión se centró en qué grado de detalle era necesario, con el fin de obtener una medida de los antecedentes de trabajo que proporcionarían información útil para evaluar la relación con los elevados niveles de creatinina. Los participantes no llegaron a una conclusión, pero esta pregunta se reconoció como una cuestión importante para su futura consideración.

Por las limitaciones de tiempo y el hecho de que esta reunión fue la primera vez que la mayoría de los participantes del grupo de trabajo tuvo la oportunidad de considerar la idea de elaborar un cuestionario básico, se decidió que lo más útil sería que los participantes se enfocaran en sugerir una amplia variedad de temas posibles y que no intentar reducir la lista. Se incluye la lista de temas sugeridos en la tabla al final de este resumen.

Pruebas y evaluación

Los participantes del grupo de trabajo reconocieron que era poco probable que se efectuaran estudios de validación formales, pero deberían esforzarse para que las preguntas fueran lo más exactas y útiles posibles. Las sugerencias fueron:

1. Utilizar preguntas validadas siempre que sea posible, reconociendo la importancia de tener en cuenta la población en la cual se han validado las preguntas, puesto que la validez depende de cada población.

2. Hacer circular preguntas borrador dentro del Consorcio para la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM) para que la experiencia y la perspectiva de la comunidad de investigadores en general, tenga la oportunidad de ser incorporada en el cuestionario.

3. Deben realizarse pruebas piloto del cuestionario con miembros de la comunidad, en diferentes lugares, para comprobar su confiabilidad. Además, debe emplearse la técnica de indagación mediante entrevista, para evaluar cómo entendieron la pregunta los participantes de la comunidad, con el fin de determinar problemas de expresión o redacción.

También se reconoció que todo cuestionario básico necesitaría igualmente ser adaptado con base al conocimiento de los investigadores y en consulta con los participantes del estudio, con el fin de explicar las diferencias de terminología y cultura entre los diferentes países y dentro de ellos.

Próximos pasos

Los participantes del grupo de trabajo sugirieron los siguientes pasos:

1. Establecer un equipo de trabajo en CENCAM.
2. Enfocarse primero en una situación común: cuestionario de referencia y de una sesión para adultos que trabajan o que pertenecen a una comunidad. Considerar que haya versiones más largas y más cortas.

3. Realizar un inventario de los cuestionarios empleados hasta la fecha, en estudios de MeN y obtener opiniones de investigadores sobre cuáles fueron las preguntas que mejor o peor resultado dieron.

4. Buscar otros cuestionarios que puedan proporcionar ayuda sobre temas sobre los cuales se haya demostrado la dificultad para obtener buenos datos.

5. Formular, hacer circular, someter a pruebas de campo y corregir, los elementos básicos propuestos para el cuestionario.

Tabla 1. Sugerencias de elementos para un cuestionario básico.

Tema	Elementos potenciales	Consideraciones
Datos demográficos	Sexo, edad, altura, peso, posición socioeconómica, acceso a atención de la salud.	¿Cuáles son las medidas de la posición socioeconómica más apropiadas? El cuestionario de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID, por sus siglas en inglés) utiliza el índice de agua corriente, materiales del techo.
Información de residencia	Años, migración, fuente de agua, instalaciones sanitarias, uso de agroquímicos.	
Ocupación	Sector/cultivo/empleo/tarea (actual, anteriores), edad en la que empezó a trabajar, migración laboral, años, horas, días a la semana, relación laboral, forma de remuneración (por hora, por pieza), equipo de protección personal.	
Estrés por calor	Nivel de esfuerzo/sudoración, síntomas (hora, duración, frecuencia, ocasionales o crónicos)	
Hidratación	Tipo (en el trabajo/fuera del trabajo, cantidad)	Pueden utilizarse recursos visuales para determinar las cantidades. ¿Cuál es un periodo de recuerdo apropiado?
Agroquímicos	Ubicación (trabajo/fuera del trabajo); años, días al año, edad de inicio; si alguna vez se intoxicó; fumigación por avión.	¿Solo hay que enfocarse en los agroquímicos ya identificados como potencialmente nefrotóxicos?
Historial médico / síntomas	ERC (personal y familiar), diabetes, hipertensión.	
Medicamentos	AINES, otros analgésicos, antibióticos nefrotóxicos, piridío; uso crónico vs. ocasional.	Pueden utilizarse recursos visuales para determinar los medicamentos farmacológicos. ¿Cuál es un periodo de recuerdo apropiado? ¿Los medicamentos herbarios son importantes para la etiología de la MeN? ¿Cómo se los puede establecer en un cuestionario breve (pregunta para responder con “sí” o “no”, seguida de una pregunta abierta para nombres específicos)?
Comportamientos	Tabaquismo, consumo de alcohol.	

Métodos de intervención

LÍDERES DEL GRUPO: Theo Bodin, Instituto Karolinska, Suecia.

PONENTE: Ilana Weiss, Fundación Isla, Nicaragua.

PARTICIPANTES:

Brian Curwin

Randall Gutiérrez

Christer Hogstedt

Emmanuel Jarquin

Michael McClean

Sandra Peraza

Oriana Ramírez Rubio

Andres Robles

David Rodríguez

Vidya Venugopa

Introducción

A medida que nos acercamos a identificar la causa subyacente de la epidemia de Nefropatía Mesoamericana, llegamos a un punto en el cual ya no hay duda razonable sobre si el problema radica en el entorno de trabajo. Independientemente de ello, todos coinciden en que el corte de caña es un trabajo de alto riesgo, con exposiciones peligrosas ambientales y ocupacionales, que podrían abordarse mediante intervenciones. Los participantes de este grupo de trabajo estuvieron de acuerdo en que no tenemos que esperar a que se publiquen las investigaciones para mejorar las condiciones de trabajo.

Las intervenciones pueden tener lugar en varios niveles de la sociedad y la actividad comercial. También podrían tener objetivos a largo y a corto plazo. Es importante intentar detener la epidemia cuanto antes y también necesitamos averiguar cómo afrontar las implicaciones a largo plazo. La reforma estructural de la actividad comercial está en marcha, y las estrategias de intervención deben dirigirse a varios niveles de la sociedad. En la figura 1, se describe

Niveles de intervención



el nivel macro, meso y micro de intervención y su efecto potencial. En el ámbito internacional, las intervenciones podrían apuntar a acuerdos comerciales, programas de comercio justo, etc., que puedan cambiar la vida laboral de muchos trabajadores de varios países, al mismo tiempo. En el ámbito nacional o a nivel de la industria, las regulaciones de políticas y la participación de organismos oficiales nacionales, como el Ministerio de Trabajo, Salud y Medio Ambiente, etc., podrían derivar en una intervención por medio de legislación sobre prácticas de trabajo, el trabajo infantil, plaguicidas, sueldo mínimo, etc. La industria azucarera nacional y regional también podría ser objeto de intervenciones relacionados al modelo comercial, que apunten a identificar la ventaja competitiva e invertir en modernización. Si no se logran cambios en toda la industria azucarera, algunas compañías podrían ponerse al frente de manera individual y demostrar cómo la modernización, las intervenciones a lo largo de la cadena de valor, la capacitación vocacional de los trabajadores durante el proceso de transición y otras intervenciones, podrían aumentar la productividad y las ganancias. Por último, a nivel del trabajador, hay varias intervenciones que podrían ser muy valiosas si demostraran dar buen resultado y se difundieran a un público más general. Podría ser importante la educación y la sensibilización sobre los plaguicidas, el calor y la ergonomía, aunque individualizar estos problemas no tendrá gran efecto.

Prioridades de las intervenciones

1. Mitigar el estrés por calor

Desarrollar y evaluar de manera más profunda los componentes “Agua.Sombra.Descanso” y diferentes modos del programa, con el fin de evaluar las mejores prácticas en cada situación. También es necesario desarrollar fórmulas de rehidratación adecuadas y elaborar protocolos comunes para evaluar el estrés por calor y la hidratación.

2. Innovación y educación

Plaguicidas: cómo y cuándo aplicarlos, buenas prácticas.

Ergonomía: llevar a ingenieros de campo.

Estrés por calor o deshidratación: tejidos inteligentes, telas que refrescan.

Salud integral de los trabajadores: medicamentos, intervenciones nutricionales.

3. Intervención de políticas

Legislación completa sobre importación y exportación de plaguicidas.

Programas educativos y de capacitación para facilitar la transición, cuando se produzca la mecanización.

4. Reinversión de modelos comerciales e impacto económico

El CENCAM carece de economistas especializados en salud y comercio, que puedan evaluar la relación costo-beneficio de las intervenciones tanto a nivel de empresas como de la sociedad.

Componentes claves para el éxito de las intervenciones

- Buena planificación y comunicación con todas las partes interesadas.
- Intervención en varios lugares como protección contra acontecimientos imprevistos, como quiebra o cambios repentinos de parecer en empresas o gobiernos.
- Realizar pruebas de las metodologías antes de su implementación. Desarrollo de un laboratorio “vivo”, en el cual podrían someterse a prueba las intervenciones y las partes interesadas podrían probar la intervención en vivo.
- Utilizar como punto de partida, los conocimientos de otras disciplinas, como la medicina deportiva, la ingeniería, la sociología, etc. Es clave que la investigación sea interdisciplinaria.

Tabla 1. Posibles intervenciones en varios niveles diferentes de la sociedad.

	Trabajador	Compañía	Nacional/ Sector	Internacional
Legislación			X	X
Modernización		X	X	X
Higiene y servicios sanitarios	X	X	X	
Economía		X	X	
Salarios		X	X	
Pesticidas	X	X	X	X
Tecnología nueva	X	X	X	X
Calor/deshidratación	X	X	X	X
Eficiencia	X	X	X	
Capacitación vocacional	X	X	X	
Educación	X	X	X	
Supervisión médica	X	X		
Ergonomía	X	X		
Nutrición	X	X		

Cómo entender los macrofactores

LÍDER DEL GRUPO: Donna Mergler,

Universidad de Quebec en Montreal (UQAM, por sus siglas en francés).

PONENTE: Neil Pearce, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres.

PARTICIPANTES:

Jessica Candanedo

Jason Glaser

Christer Hogstedt

Wendy Hoy

Reyna Lizette Pacheco

Claudio Mascheroni

Julietta Rodríguez-Guzmán

David Saúl

Emily Wright

Objetivos

Dado que las epidemias se dan en un contexto social, consideramos cómo podemos estudiar el contexto social en el cual se produce la MeN, incluidos el estatus socioeconómico, patrones de mano de obra migrante y otros factores que afectan la salud de la comunidad.

Resumen

Las exposiciones y la aparición de la MeN ocurren en un contexto que abarca las condiciones de trabajo y el entorno biogeoquímico, como así también el contexto inmediato, local y mundial, y las realidades económicas y políticas. Comprender el contexto y la interacción de los diferentes factores que influyen en la aparición de la MeN, puede conducir a que se mejore el diseño de los estudios, sus interpretaciones y las recomendaciones de cambios. Por ejemplo, conocer las presiones sociales y económicas particulares que influyen en las condiciones de trabajo y empleo, en la aparición de la MeN, nos ayuda a hacer las preguntas más apropiadas sobre las causas y las políticas.

Macrofactores

El grupo de trabajo estudió diversos factores que podrían considerarse macrofactores. En el presente informe están agrupados desde el más próximo al trabajador hasta el más distante o global. Debido a la alta prevalencia de la MeN entre trabajadores de la caña de azúcar, utilizamos esta actividad como ejemplo, pero se puede aplicar a otras ocupaciones o condiciones medioambientales en las que pueda aparecer la MeN.

- **El trabajador.** Si bien la mayoría de los trabajadores son hombres, cada vez hay más mujeres que trabajan la caña de azúcar. Además de las diferencias biológicas que pueden influir en la aparición de la MeN, las mujeres y los hombres tienen diferentes roles sociales y, posiblemente, diferentes coexposiciones, trayectorias de vida y antecedentes médicos que podrían ser relevantes para la MeN.

- **El entorno hogareño de los trabajadores.** La vivienda del trabajador constituye el entorno físico y social más inmediato. El entorno físico próximo puede ser beneficioso o dañino para la salud, según cuáles sean los materiales de construcción, si está situado en un área propicia para la reproducción de insectos o a la que llegue mucho humo durante la quema de la caña y según su acceso a agua potable y alimentos saludables. Los factores sociales inmediatos determinantes de la salud también cumplen un papel importante en la capacidad de recuperarse del esfuerzo realizado en el lugar de trabajo y superar la enfermedad en desarrollo: entre ellos, se incluyen el apoyo físico y psicológico de la familia, el hacinamiento, las relaciones entre sexos, los ingresos y el estilo de vida. Por ejemplo, después de un día de trabajo arduo, tener a otra persona que se encargue de las necesidades de uno (por lo general, aunque no siempre, una mujer [madre, hija, hermana] que cuida tanto de los trabajadores varones como de las mujeres) podría mitigar, al menos de manera parcial, el daño que sufre el cuerpo en su intento por adaptarse a las condiciones extremas.

▪ **Situación de los trabajadores.** Los trabajadores pueden ser fijos o por contrato en una empresa, autónomos o pertenecer a una cooperativa, con estatus regular o migrante. En algunos casos, hay un capataz que contrata a los trabajadores de manera diaria o semanal, de entre un grupo que busca empleo. Aquellos que están en mejor estado físico o parecen estarlo tienen mayor probabilidad de ser seleccionados.

▪ **Organización del trabajo y coexistencias.** La organización del trabajo incluye el lugar de trabajo (a menudo determinado por el tipo de remuneración: por pieza, por cuota o salario), el sector asignado para agua, descanso y sombra, las dimensiones físicas y la organización del área de trabajo, que en el caso de la caña de azúcar puede facilitar, o no, el corte. La contaminación debido al uso de plaguicidas, al sílice y a la quema, también puede influir en la salud general y en la función renal. Por cierto, tanto los factores ocupacionales directos como los indirectos, pueden contribuir potencialmente a que se presente la enfermedad o a que se acelere su desarrollo.

▪ **Ecosistema local.** Para el trabajo al aire libre, el ecosistema local, que depende del ecosistema mundial, afecta la humedad y la temperatura ambiente. El cambio climático mundial, que en las regiones costeras tropicales produce aumento de las temperaturas medias y máximas, intensifica el estrés por calor; en particular, cuando el cuerpo funciona en sus límites de adaptación y la producción de calor interno es elevada debido al esfuerzo físico.

▪ **Servicios de salud y acceso a ellos.** En muchas zonas, los servicios de salud son mínimos y, a veces, inexistentes. El personal de la salud local podría no tener muchos conocimientos sobre la MeN, pero sí contar con información útil relativa al tipo de signos y síntomas que observa. En algunos ca-

sos, también podría haber proveedores de medicina tradicional con conocimiento de dolencias y del uso de remedios tradicionales. La dificultad de acceso a los servicios de salud ocasiona que la gente espere hasta no poder trabajar antes de consultarlos.

▪ **Leyes locales, reglamentación e implementación.** También determinan las condiciones de trabajo y las consecuencias en la salud. El informe de la Red Mundial de Información Agrícola (GAIN, por sus siglas en inglés) del Servicio Agrícola Extranjero del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA)⁹ contiene el siguiente texto: *“Una ley azucarera nacional para la comercialización, la producción y la distribución del azúcar es un componente importante para el proceso de reingeniería, que ha atravesado el sector. Además, debido (principalmente) a lo atractivo de los precios y al mayor acceso al mercado estadounidense, el sector parece estar recuperándose en el aspecto económico, después de haber tenido complicaciones por deudas debido a catástrofes naturales, elevados costos de transporte y falta de políticas gubernamentales que apoyen a los cultivadores de caña de azúcar. En última instancia, el éxito de esta industria dependerá de que todas las partes interesadas cumplan la ley azucarera, que continúe aumentando el rendimiento de la caña de azúcar y del azúcar y que se incremente la diversificación hacia proyectos de cogeneración de energía y una ley de etanol que estimule la inversión. Sin embargo, el aumento de los índices delictivos, incluidas las extorsiones, es una de las principales preocupaciones del sector”.* Conocer qué tanto la industria local cumple las leyes y los reglamentos, y cómo se implementan, nos ayuda a entender las condiciones de trabajo y de empleo, y a mejorar las observaciones ergonómicas o la elaboración de cuestionarios.

▪ **Fuerzas económicas y políticas.** Las

9. http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Sugar%20Annual_San%20Salvador_El%20Salvador_4-18-2015.pdf

fuerzas económicas y políticas que impulsan las economías locales, nacionales y mundiales también influyen en la salud de los trabajadores. Las materias primas, como la caña de azúcar, están sujetas a las presiones y fluctuaciones del mercado, las cuales a su vez afectan los precios, la producción y las condiciones de trabajo y empleo. Por ejemplo, el informe antes mencionado indica lo siguiente: *“El desarrollo de variedades de caña de azúcar de mayor rendimiento, la diversificación de la industria hacia la producción de alcohol/etanol, la inversión en molinos para mejorar el rendimiento del azúcar y el mayor acceso al mercado estadounidense debido al Tratado de Libre Comercio entre la República Dominicana, Centroamérica y Estados Unidos de América (TLC), son factores que continuarán beneficiando a la industria azucarera de El Salvador en los próximos tres a cinco años. La disminución de los precios internacionales y las condiciones climáticas que se prevén con El Niño podrían crear condiciones tempestuosas”.*

- **Acuerdos internacionales.** Los acuerdos internacionales aportan voces de todo el mundo, incluidos los consumidores que consideran las condiciones de trabajo y de salud de los trabajadores parte de las políticas de “comercio justo”. Por ejemplo, en noviembre del 2013, Centroamérica firmó un acuerdo de asociación comercial con la Unión Europea, que brinda acceso a hasta cien mil toneladas métricas de azúcar libre de impuestos de la región¹. Además, Centroamérica está negociando un tratado de libre comercio con Canadá que también podría afectar a la industria azucarera¹. Conocer los factores que hay en juego, puede ser útil para pensar cómo dichos factores afectan las condiciones de trabajo (y, por lo tanto, constituyen información útil para nuestros cuestionarios sobre condiciones de trabajo y empleo) y las demandas de niveles de producción (y, por consiguiente, la interpretación de los resultados y las posibles recomendaciones). Para los zafreros,

los acuerdos internacionales sobre mitigación del cambio climático pueden tener un efecto directo en sus condiciones de trabajo.

- **Antecedentes.** Entender los diferentes antecedentes, incluidos los del trabajador, la comunidad, la región y el país, como así también los de la enfermedad en esta zona y en otras, puede ser otro aporte para entender mejor los macrofactores que influyen en la aparición de la MeN.

Recomendaciones

El taller propuso las siguientes recomendaciones:

- Más investigación interdisciplinaria enfocada, que incorpore de manera no hegemónica las ciencias naturales, las ciencias sociales, las políticas y las investigaciones económicas, así como también las ciencias de la salud en estudios clínicos y de campo en curso y propuestos, sobre la MeN.
- Un enfoque ecosistémico, basado en el análisis de sistemas, puede ser útil para trazar las vías de cómo los diferentes macrofactores y sus interacciones, podrían influir en el desarrollo de la enfermedad en diferentes puntos de todo el proceso, desde el estado de salud hasta el de enfermedad.
- Diseños de estudios que sean iterativos e incorporen un lugar para intervenciones y evaluaciones de aceptación y eficiencia (por ejemplo, agua/descanso/sombra y tratamientos de bajo costo relativo).
- Enfoques sensibles hacia sexo y género que identifiquen aspectos tales como coexposiciones, roles, condiciones de vida y de trabajo, estado de salud, cuidados en el hogar y fuera de él, y que sean específicas o similares para hombres y mujeres.
- Investigación participativa de donde podemos aprender de los conocimientos de las comunidades y las partes interesadas, y proporcionarles los medios para cambiar su situación (empoderamiento).
- Un enfoque ecosistémico, basado en el análisis de sistemas, puede ser útil para trazar las diversas influencias y sus interacciones.

- Necesitamos desarrollar: (i) una visión general de los elementos esenciales del contexto social, que deben tenerse en cuenta en los estudios de campo; (ii) una visión general del papel que pueden desempeñar los investigadores en su mejora; y (iii) recomendaciones sobre cómo avanzar para eliminar esas brechas de conocimiento.

Cómo entender el contexto

Como la MeN es principalmente una enfermedad ocupacional aquí ponemos al trabajador en el centro. La vivienda del trabajador constituye el entorno físico y social más inmediato. El entorno físico próximo puede ser beneficioso o dañino para la salud, según sean los materiales de construcción, si está situado en un área propicia para la reproducción de insectos o a la que llegue mucho humo durante la quema de la caña, y según su acceso a agua potable y alimentos saludables. Los factores sociales inmediatos determinantes de la salud, también desempeñan un papel importante en la capacidad de recuperarse del esfuerzo realizado en el lugar de trabajo y superar la enfermedad en desarrollo: el apoyo físico y psicológico de la familia, el hacinamiento, las relaciones entre sexos, los ingresos y el estilo de vida. Por ejemplo, después de un día de trabajo arduo, tener a otra persona que se encargue de las necesidades de uno, por lo general, aunque no siempre, una mujer (madre, hija, hermana), que cuida de los trabajadores, tanto hombres como mujeres, puede contrarrestar, al menos de manera parcial, el daño que sufre el cuerpo en su intento por adaptarse a las condiciones extremas.

Una buena parte del día se pasa en el lugar de trabajo, donde los principales determinantes de la MeN son la situación ocupacional y la organización del trabajo. Los trabajadores pueden ser fijos o por contrato en una empresa, autónomos o pertenecer a una cooperativa, con estatus regular o migrante. En algunos casos, hay un capataz que contrata a los trabajadores de manera

diaria o semanal de entre un grupo que busca empleo. Aquellos que están en mejor estado físico o parecen estarlo, tienen mayor probabilidad de ser seleccionados. La organización del trabajo incluye: el lugar de trabajo (a menudo determinado por el tipo de remuneración: por pieza, por cuota o salario), el sector asignado para agua, descanso y sombra, las dimensiones físicas y la organización del área de trabajo, que en el caso de la caña de azúcar puede facilitar, o no, el corte. La contaminación debido al uso de plaguicidas, al sílice y a la quema, también puede influir en la salud general y en la función renal. Por cierto, tanto los factores laborales directos como los indirectos, pueden contribuir a que se presente la enfermedad o a que se acelere su desarrollo.

Para el trabajo al aire libre, el ecosistema local, que depende del ecosistema mundial, tiene una influencia fundamental en la humedad y la temperatura ambiente. El cambio climático mundial, que en las regiones costeras tropicales produce aumento de las temperaturas medias y máximas, intensifica el estrés por calor, en particular, cuando el cuerpo funciona en sus límites de adaptación.

Las fuerzas económicas y políticas que impulsan las economías locales, nacionales y mundiales, también influyen en la salud de los trabajadores. Las materias primas, como la caña de azúcar, están sujetas a las presiones y fluctuaciones del mercado, las cuales a su vez afectan los precios, la producción y las condiciones de trabajo. Por ejemplo, el informe de la Red Mundial de Información Agrícola (GAIN, por sus siglas en inglés) del Servicio Agrícola Extranjero del USDA¹⁰ expresa que: “El desarrollo de variedades de caña de azúcar de mayor rendimiento, la diversificación de la industria hacia la producción de alcohol/etanol, la inversión en molinos para mejorar el rendimiento del azúcar y un mayor acceso al mercado estadounidense debido al TLC, son factores que continuarán beneficiando a la industria azucarera de El Salvador en

los próximos tres a cinco años. La disminución de los precios internacionales y las condiciones climáticas que se prevén con El Niño, podrían crear condiciones tempestuosas”. Conocer los factores que hay en juego puede ser útil para pensar cómo dichos factores afectan las condiciones de trabajo (y, por lo tanto, los cuestionarios sobre condiciones de trabajo y empleo) y las demandas de niveles de producción (y, por consiguiente, la interpretación de los resultados y las posibles recomendaciones).

Los acuerdos internacionales traen consigo voces de países consumidores, incluyendo los consumidores que consideran que las condiciones trabajo y la salud de los trabajadores forman parte de las políticas de “comercio justo”.

En noviembre de 2013, Centroamérica firmó un acuerdo de asociación comercial con la Unión Europea, que brinda acceso a hasta 100.000 toneladas métricas de azúcar libre de impuestos de la región¹. Además, Centroamérica está negociando un tratado de libre comercio con Canadá, que también podría beneficiar a la industria azucarera¹.

Las leyes locales, la reglamentación y la implementación también determinan las condiciones de trabajo y empleo, y las consecuencias en la salud de los trabajadores. El informe antes citado para la industria azucarera de El Salvador indicó lo siguiente: “Una ley azucarera nacional para la comercialización, la producción y la distribución del azúcar, es un componente importante para el proceso de reingeniería que ha atravesado el sector. Además, debido (principalmente) a lo atractivo de los precios y al mayor acceso al mercado estadounidense, el sector parece estar recuperándose en el aspecto económico, después de tener complicaciones por deudas debido a catástrofes naturales, elevados costos de transporte y falta de políticas gubernamentales que apoyen a los cultivadores de caña de azúcar. En última instancia, el éxito de esta industria dependerá de que todas las partes interesadas cumplan la ley azucarera, que continúe aumentando el rendimiento de la caña de azúcar y del azúcar, y del incremento de la diversificación de proyectos de cogeneración

de energía y una ley de etanol que estimule la inversión. Sin embargo, el aumento de los índices delictivos, incluidas las extorsiones, es una de las principales preocupaciones del sector”. Conocer qué tanto la industria local cumple las leyes y los reglamentos, y cómo se implementan, nos puede ayudar a entender las condiciones de trabajo, y a mejorar las observaciones ergonómicas o la elaboración de cuestionarios.

Antecedentes

- Roles y relaciones de género.
- Servicios de salud y acceso a ellos.
- Seguro social.

Métodos de vigilancia de la MeN

LÍDERES DEL GRUPO: David Wegman,

Universidad de Massachusetts Lowell,
Estados Unidos.

PONENTE: Ineke Wesseling, Instituto
Karolinska.

PARTICIPANTES:

Lars Barregård

Randall Lou

Mathew Lozier

Ana Leonor Rivera

Agnes Soares

Virginia Weaver

Elizabeth Whelan

Roy Wong

170

Al grupo de trabajo sobre vigilancia se le encargó preparar lo siguiente:

Proponer medidas administrativas, hospitalarias o comunitarias para realizar las mediciones de la MeN en casos y en la población, y posibles maneras de colaborar entre gobiernos, y entre el ámbito gubernamental y el académico.

El grupo analizó los objetivos de vigilancia en general y aplicados al problema de ERC presente en Centroamérica. Se aceptó la definición de “vigilancia” de los CDC: “recolección, análisis e interpretación sistemática y continua de datos de salud esenciales para planificar, implementar y evaluar prácticas de salud pública, que están íntimamente integradas con la oportuna difusión de esos datos a quienes necesiten conocerlos (CDC, 1988)”. Puede considerarse “la piedra angular de la práctica de la salud pública”, que representa la base sobre la cual elaborar programas de prevención exitosos.

La vigilancia es sistemática; se lleva a cabo mediante el uso de métodos coherentes a lo largo del tiempo. Es a menudo continua, pero también puede ser periódica. Sin embargo, no debe confundirse con los esfuerzos de investigación

realizados en las encuestas de una sesión. En segundo lugar, y probablemente lo más importante, es que la vigilancia conlleva la responsabilidad de la acción de salud pública. Aunque el límite exacto entre la vigilancia y la intervención está sujeto a debate, es ampliamente aceptado que el último eslabón en la cadena de la vigilancia sea la aplicación de los datos a la prevención.

En el entorno relacionado con la MeN, se consideró que la vigilancia es esencial para:

» Documentar la magnitud total del problema.

» Caracterizar las poblaciones (definidas por edad, sexo, raza u origen étnico) en riesgo, que ameritan atención especial.

» Identificar el trabajo o las tareas particulares en las cuales más se necesita intervención. Identificar lugares de trabajo individuales (o áreas dentro de lugares de trabajo) en los cuales se justifique la intervención.

» Caracterizar las enfermedades, sus causas y los factores de riesgo conocidos, que sean necesario abordar.

» Identificar factores de riesgo potenciales, sin documentar anteriormente, que requieran más investigaciones etiológicas.

Con frecuencia es muy difícil la vigilancia en el ámbito de todo el país, en particular en aquellos países con recursos limitados. La vigilancia debe centrarse solo en los casos establecidos o podría incluir aquellos en los cuales solo se sospecha que haya un caso. Según los objetivos especificados, la vigilancia puede basarse en diferentes niveles de información, desde la sospecha de un caso (no requiere información clínica), hasta la certeza de un diagnóstico médico. Si las definiciones de vigilancia están bien especificadas, pueden utilizarse selectivamente, según se las necesite para hacer un cálculo de la carga, informar las características de casos de acuerdo con distintas definiciones, describir las poblaciones con probabilidad de estar en riesgo, hacer el seguimiento de casos individuales o identificar “focos” en los cuales haya una concentración fuera de lo común de una enfermedad de interés. Cuando sea posible, la infor-

mación sobre vigilancia puede estratificarse de acuerdo con los criterios específicos que satisfacen los casos, desde posibles y probables hasta definitivos.

Brechas de conocimiento

El grupo de trabajo analizó las brechas de conocimiento y determinó que el principal problema que la vigilancia de la ERC debe emprender, no se debía a las brechas de conocimiento. En cambio, hay brechas en sistemas críticos que interfieren con la posibilidad de recolectar, recopilar y analizar correctamente la información disponible en diferentes sistemas de datos. Hubo acuerdo general en que la vigilancia pasiva (utilizar los sistemas de datos existentes), era mucho más factible que desarrollar y mantener una vigilancia activa que necesite recolectar datos originales para sus fines. Los sistemas pasivos tratados (tabla) fueron:

Mortalidad. Este es el criterio de valoración más claro, pero se sabe que el grado de completitud de los informes de muertes y la calidad de los registros de mortalidad, varían de un país a otro, e incluso dentro de un mismo país. Un problema especial que se resaltó es la ausencia de una categoría de ERCnt dentro de la clasificación CIE 10. Las muertes debido a la ERC están clasificadas primero como diabetes, hipertensión u otras afecciones como lupus sistémico, si estas son afecciones asociadas. Si bien hay una subserie de códigos (N18) que se pueden utilizar para asignar la etapa de la ERC, esta serie no indica ninguna causa específica. Se debe mejorar la capacitación en el diagnóstico y registro de la ERC, tanto de los médicos como del personal a cargo de los registros médicos.

Centros de terapia renal sustitutiva (TRS). Cada vez hay más centros de TRS que, mediante el uso de un formato común, podrían proporcionar información que sirva como registro de los casos anteriores a la muerte y de factores de riesgo determinados. De esta manera, es mayor la oportunidad de identificar la ERCu/ERCnt. Sin embargo, no hay formularios estándar de

informe o registro, por lo cual es probable que la recopilación de los detalles de cada caso sea engorrosa si hay que efectuar comparaciones. Los actuales registros de TRS en Centroamérica, están en etapas iniciales de desarrollo o no hay.

Registros hospitalarios o de atención ambulatoria. Estas fuentes podrían proporcionar datos mucho más específicos y detallados sobre los casos de ERC, lo cual permitiría especificar mejor la causa y, sin duda, podría incluir información más completa sobre el trabajo. Sin embargo, se sugirió que esta promesa de mayor detalle sobre los casos registrados por los médicos responsables de los pacientes no es necesariamente así, en especial en la atención ambulatoria. Y se suma el problema de la variabilidad del diagnóstico, debido a que los médicos podrían no tener buena capacitación sobre el diagnóstico o la especificación de etapas de la ERC, en especial en las etapas iniciales. No parece que haya todavía en Centroamérica registros electrónicos de pacientes ambulatorios u hospitalizados. Esta podría anticiparse como un área para el desarrollo, a medida que los registros de salud electrónicos vayan ganando terreno en el sistema de atención de la salud.

Encuestas de hogares o equivalentes. Estas fuentes tienen el potencial de brindar una comprensión amplia de la ERC, basada en la población. Si están bien diseñadas, podrían dar cuenta de las diferentes causas de la ERC y ser utilizadas para calcular la carga de la MeN. Dichas encuestas requieren mucha mano de obra y son bastante costosas de organizar y administrar. Un ejemplo es la Encuesta Centroamericana de Condiciones de Trabajo y Salud. La primera encuesta no incluyó preguntas suficientemente específicas como para que contribuyeran a la vigilancia de la MeN. La segunda encuesta, que está en etapa de planificación, se prevé que mejore la información sobre ocupaciones de riesgo y sobre la ERC. Esta encuesta es para toda la región. Sin encuestas específicas de cada país, es probable que la información proporcionada sea bastante general.

Información sobre ocupación u otros riesgos.

Hasta donde se sabe, no hay ninguna recolección sistemática de datos individuales que se pueda utilizar para atribuir la información sobre ocupación u otros tipos de riesgos a casos individuales y que sea útil para la vigilancia pasiva. La ventaja obvia de estos datos sería examinar patrones de la ERC, según diferentes grupos de ocupaciones.

Varios. Se hizo mención de sistemas de datos que se adaptarían para emplear en la vigilancia. Se mencionaron específicamente: i) los sistemas de información geográficos (GIS, por sus siglas en inglés) diseñados para recolectar, analizar y presentar todo tipo de datos espaciales y geográficos; y ii) los sistemas de atención de la salud o de pagos por discapacidad. Cualquiera de estos sistemas o ambos podrían vincularse electrónicamente con la información específica de salud antes mencionada para proporcionar nuevos conocimientos de los patrones de la MeN.

Recomendaciones para avanzar (ver tabla)

1. La principal recomendación para el grupo de trabajo fue averiguar qué se estaba haciendo en cada país. Esto establecerá un punto de referencia claro para las prácticas de vigilancia. Debe hacerse hincapié en la calidad y el potencial de los sistemas de vigilancia pasiva, dado que los recursos son escasos. Pueden compartirse las lecciones aprendidas en cada país de modo que no se repitan los errores y que se puedan documentar bien los métodos ingeniosos.

El grupo observó que es probable que se diseñen diversos sistemas de datos electrónicos, en un futuro cercano, que tendrán una amplia variedad de usos en las diferentes instituciones. A medida que esos sistemas se desarrollen y adopten en cada uno de los países mesoamericanos, es importante que haya un censo inicial de referencia de sistemas, para que puedan tomarse en cuenta los componentes esenciales de los nuevos sistemas electrónicos, con el fin de aportar conocimientos que permitan compren-

der la ERC y la MeN. En el censo de capacidades de vigilancia del país, debe incluirse la siguiente información:

- » Calidad de los datos de mortalidad y presentación oportuna de informes.
- » Calidad de las altas hospitalarias y grado de especificidad de los diagnósticos.
- » Principales centros de TRS, según un formato de informe de caso estándar.
- » Grupos identificados de la ERC o MeN.
- » Encuestas nacionales de hogares y otras existentes o planeadas.
- » Cobertura de seguros para la ERC.
- » Recursos actuales para tareas de vigilancia.

2. Esfuerzos intensivos inmediatos de vigilancia pasiva, mediante la selección de los sistemas de datos más confiables y exactos. Éstos se pueden ampliar y mejorar cuando haya recursos disponibles.

3. Aunque la vigilancia activa tiene muchas ventajas teóricas, consume muchos recursos y es costosa. Se deben buscar oportunidades de vigilancia activa, cuando sea posible, complementando las encuestas existentes. Hay que tener presente que puede haber encuestas útiles no relacionadas directamente con la salud (encuestas de hogar de rutina, sistemas de pago, sistemas de empleo, sistemas para discapacitados, etc.).

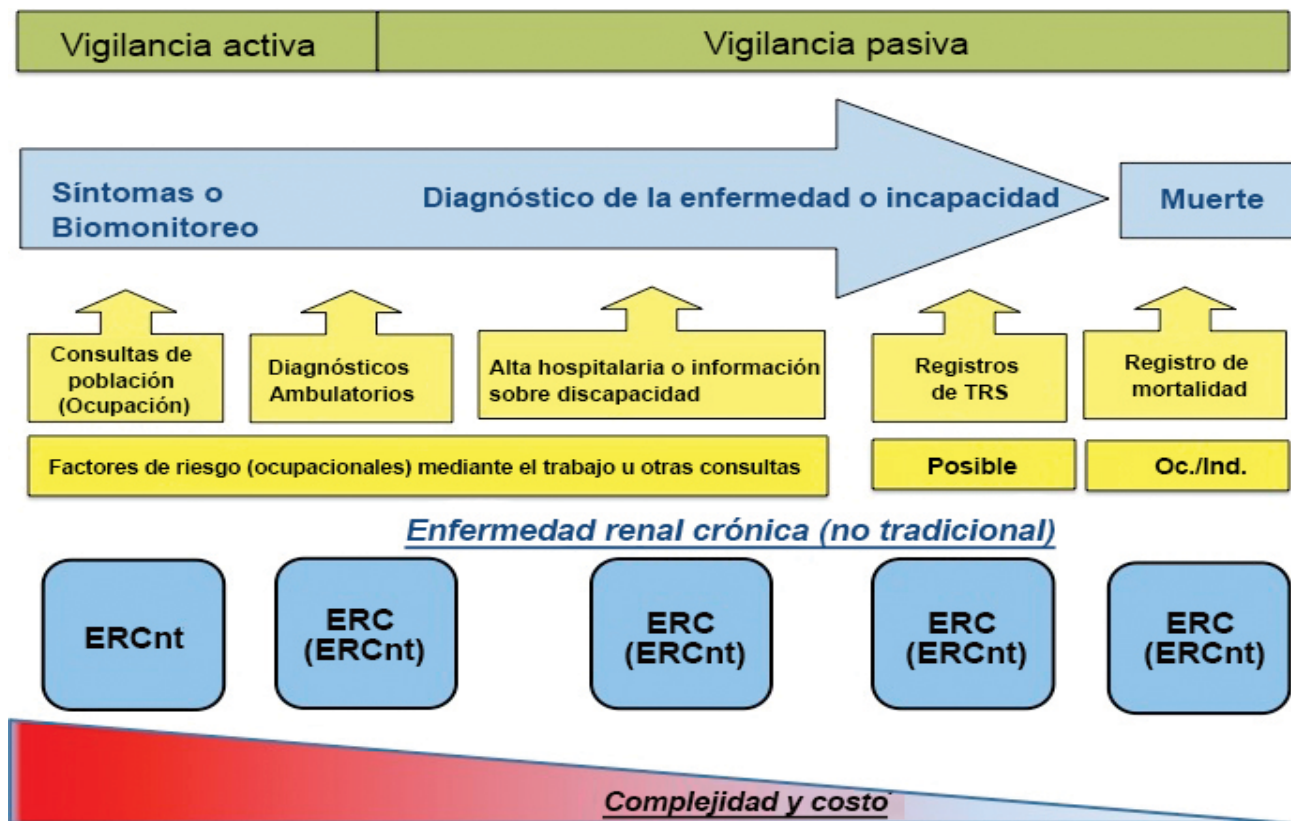
4. Considerar maneras innovadoras de utilizar el GIS, aprovechando las bases de datos medioambientales y laborales, que podrían prestarse a un análisis del GIS dirigido a la ERC o a los factores de riesgo de la ERC.

5. Examinar señales de “puntos críticos” de vigilancia mediante el esfuerzo activo de dar seguimiento a estas señales, con el fin de mejorar la comprensión donde y como sea posible.

Tabla 1. Resumen de cuestiones pertinentes a la vigilancia de la ERCnt.

Objetivo	Ventajas	Desventajas	Necesidad de recursos	Prioridad	Acciones necesarias
Mortalidad	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración claro. • Facilidad de acceso. • Es posible que sea subnacional. • Datos demográficos básicos. 	<ul style="list-style-type: none"> • No incluye la ERCu/ERCnt. • Incompleto. • Calidad de preguntas. • Datos demográficos limitados. 	La más baja.	La más alta.	<ul style="list-style-type: none"> • Abordar las desventajas. • Capacitar a los médicos y al personal a cargo de los registros médicos. • Es necesaria una reclasificación en la CIE 10.
TRS	<ul style="list-style-type: none"> • Criterio de valoración claro. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cobertura limitada. • Depende de la capacidad de los TRS; las opciones de tratamiento podrían ser limitadas. 	Baja	Alta	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Registro? • El subcomité del CENCAM con la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) podrían llevarlo adelante.
Atención ambulatoria o con hospitalización	Puede haber diagnósticos más completos	Variabilidad de los diagnósticos.	Moderada-intensiva	Media	Establecer sistemas de registros electrónicos.
Encuesta de hogar o equivalente	<ul style="list-style-type: none"> • Apunta a las preguntas de manera específica. • Representa a nivel nacional. 	Poca probabilidad de ser subnacional.	Intensiva	Baja	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar discusiones. • Vinculación con encuestas existentes.
Sistemas de información sobre ocupación u otros riesgos	Información sobre exposición o trabajo para que sea vinculado con los datos del sistema de salud.	Pocas fuentes pertinentes.	Baja	Media	Acceso al Ministerio de Trabajo y otras fuentes afines.

Figura 1. Resumen esquemático de vigilancia de la ERCnt.



ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN NIÑOS GUATEMALTECOS

Alejandro Cerón, Meredith P. Fort, Chris M. Morine
y Randall Lou-Meda

Síntesis

Información general. La información epidemiológica sobre la Enfermedad Renal Crónica (ERC) infantil es limitada en el ámbito internacional. En el presente estudio, se analizó el registro del único centro de Nefrología Infantil de Guatemala. El objetivo fue describir la distribución de la ERC infantil, calcular la incidencia y la prevalencia de la enfermedad renal terminal (ERT) infantil y hacer un cálculo aproximado del tiempo de progresión de la ERT.

Métodos. Se calculó la incidencia y prevalencia para periodos anuales. Se utilizó el índice de Moran de autocorrelación espacial, para determinar la trascendencia de la distribución geográfica de la incidencia. Se calculó el tiempo de progresión de la ERT y los factores de riesgo asociados mediante regresión de Cox multivariada.

Resultados. De 1.545 registros de pacientes, 432 pacientes

tenían la ERC. La prevalencia y la incidencia de la ERT fueron de 4.9 y 4.6 por millón de habitantes relacionados por edad. La incidencia fue mayor en la costa del Pacífico y en la Ciudad de Guatemala. La causa de la ERC fue indeterminada en el 43 % de los pacientes. El promedio del tiempo de progresión de la ERT fue de 21.9 meses; los factores asociados con la progresión fueron: edad avanzada, diagnóstico de glomerulopatías y ERC en etapa avanzada al momento de la consulta.

Conclusiones. La prevalencia y la incidencia de la ERT son más bajas que en otros países. Esto podría reflejar carencia de acceso al diagnóstico. Las zonas con mayor incidencia y una alta proporción de la ERC de causa indeterminada son compatibles con otros estudios de la región. **Palabras claves.** Enfermedad Renal Crónica, enfermedad renal terminal, epidemiología, factores de riesgo, nefrología pediátrica, FUNDANIER.

ENFOQUE INTEGRAL DE LAS ENFERMEDADES RENALES INFANTILES EN GUATEMALA

Randall Lou-Meda, MD, MSc, MA; Servicio de Nefrología, Hipertensión, Diálisis y Trasplante; Hospital Roosevelt/Fundación para el Niño Enfermo Renal (FUNDANIER); Guatemala.

Sinopsis. La Fundación para el Niño Enfermo Renal (FUNDANIER) ha sido la fuerza impulsora que ha facilitado los cambios en el sistema de salud guatemalteco, con el fin de establecer un programa integral de nefrología infantil. Describimos con anterioridad la creación y las fases iniciales del proyecto de la FUNDANIER. En el presente artículo, se describen los logros recientes del proyecto con la intención de compartir un modelo, que podría ser aplicable en otros países en vías de desarrollo.

Palabras claves. Enfermedad Renal Crónica, prevención, fundación renal, FUNDANIER, nefrología infantil.

APLICACIÓN DE UNA METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN CUALITATIVA PARA CARACTERIZAR A PACIENTES JÓVENES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSA DESCONOCIDA EN LA ARGENTINA. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.

Claudio Mascheroni¹, Adriana Dawidowsky², Adriana Peñalba¹, Natalia Pereiro³, Jimena Vicens², Gustavo Greloni¹, Analía Ferloni³, Flavia Vidal⁴, Guillermo Rosa Diez¹. ¹Sociedad Argentina de Nefrología; ²Departamento de Investigación, ³Área de Epidemiología y ⁴Área de Toxicología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública grave de alcance mundial. Se ha atribuido la etiología de esta enfermedad a "factores tradicionales", como diabetes e hipertensión y a "factores no tradicionales", muchos de los cuales se categorizan como ERC de causa desconocida. En los últimos años, varias publicaciones han informado una alta prevalencia de la ERC de causa desconocida en países centroamericanos, principalmente en zonas rurales y en trabajadores agrícolas de sexo masculino de menos de 60 años de edad, lo que motivó que diferentes grupos de investigación estudiaran sus causas. En la Argentina, los

datos obtenidos del Registro Nacional de Diálisis mostraron una alta prevalencia de la ERC en la provincia de Tucumán, en comparación con el resto del país, con una elevada frecuencia de la ERC de causa desconocida. En esta provincia, se prevé que en el 2016 habrá 60 nuevos casos (20 mujeres y 40 hombres) de ERC de causa desconocida en la población de entre 20 y 44 años de edad. Esta proyección requiere que se estudien más estos casos, para profundizar el conocimiento de sus causas.

Objetivo. Caracterizar los determinantes clínicos, medioambientales y sociales de la población menor de 45 años con Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida,

que comienza el tratamiento de diálisis en la provincia de Tucumán, en la Argentina.

Métodos

Enfoque metodológico. Estudio exploratorio de una serie de casos de pacientes con Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida a partir de una metodología cualitativa y mediante investigación biográfica-narrativa.

Población. Personas de menos de 45 años de edad con Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida que comiencen el tratamiento de diálisis durante el 2016 en la provincia de Tucumán, en la Argentina.

Fuente de los datos. Entrevistas individuales detalladas para investigar los antecedentes socioambientales de los pacientes.

Análisis. Se registran textualmente los materiales cualitativos recolectados durante entrevistas y se procesa la información por

medio del análisis de contenido, para generar una lista de factores y dimensiones con poder explicativo de la situación sanitaria de la población, de los factores de riesgo no tradicionales y de las relaciones postuladas entre dichos factores.

Cuestiones éticas. El proyecto cumplirá con las pautas éticas internacionales redactadas en la Declaración de Helsinki. Cumplirá con lo estipulado en la Ley Nacional No. 25 326 de Protección de Datos Personales (Ley de Habeas Data) para proteger la identidad y garantizar de ese modo el anonimato y la confidencialidad de la información. Para realizar las entrevistas, se exigirá un consentimiento informado.

Resultados esperados. Facilitar una comprensión sistémica de los factores de riesgo no tradicionales de la Enfermedad Renal Crónica de causa desconocida, que incluya a las propias partes interesadas en un proceso iterativo de conocimiento contextual.

ENFERMEDAD RENAL TERMINAL DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA EN UNA REGIÓN DE CULTIVO DE CAÑA DE AZÚCAR EN ARGENTINA

Claudio Mascheroni¹, Silvana Figar², Adriana Peñalba¹, Ana Gómez Saldaño³, Gustavo Greloni¹, Soledad Aragone³, Valeria Aliperti³, Guillermo Rosa Diez¹. ¹Sociedad Argentina de Nefrología; ²Departamento de Investigación, ³Área de Epidemiología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción. En los últimos años, se ha venido observando una incidencia creciente de la enfermedad renal en estado terminal (ERT) que afecta a los trabajadores agrícolas jóvenes, de varios países. La etiología desconocida en personas jóvenes se considera una falla de las medidas preventivas en cuanto al control de los factores de riesgo y la vigilancia de los daños iniciales. En Argentina, es obligatorio registrar los tratamientos de diálisis y los trasplantes porque los financia el Estado; por lo tanto, el registro público argentino abarca a más del 95 % de la población con la ERT.

Métodos. En este estudio en curso, aspiramos a describir el índice de casos nuevos de la ERT de etiología desconocida en hombres de entre 20 y 44 años de edad en los últimos 10 años, comparando el índice de casos nuevos de una de las principales regiones productoras de caña de azúcar (Tucumán), con el nacional. Los índices en bruto y ajustados se expresan por millón de habitantes y con un intervalo de confianza del 95 %. La tendencia temporal se analizará mediante probabilidad conjunta.

Resultados preliminares. Para el año 2013, el índice total de casos nuevos ajustado a la ERT correspondiente a Tucumán fue de 225 (IC 95 %: 201-252) en comparación con 160 (IC 95 %: 156-164) del índice nacional ($p = 0.001$). En Tucumán, el índice bruto de la ERT para mujeres fue de 167 (en comparación con 128 del índice general) y para hombres, de 237 (general: 193). El 17 % del total de casos nuevos fue de etiología desconocida, y parece ser la etiología principal entre las personas jóvenes (de 20 a 44 años de edad). El índice nacional de la ERT de etiología desconocida correspondiente a 2011-2013 fue de 25, mientras que en Tucumán fue de 31.4, por lo que fue la segunda provincia de mayor incidencia bruta. Este estudio está en proceso de calcular el índice ajustado de la etiología desconocida y otras etiologías por edad y sexo, en otras regiones de la Argentina.

Conclusión. Los estudios preliminares muestran que la región de cultivo de caña de azúcar es una de las regiones de Argentina con mayor índice de etiología desconocida en pacientes nuevos de diálisis. Los resultados finales ayudarán a comprender si en alguna región de Argentina también hay una epidemia de ERT de etiología desconocida en personas jóvenes.

PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES Y NO TRADICIONALES DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN EL HOSPITAL ROOSEVELT DE GUATEMALA

Dr. José Loaiza¹, Dr. Joaquín Barnoya², Lic. Violeta Chacón², Dr. Pablo García¹
¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt, Guatemala. ²Departamento de Investigación, Unidad Cardiovascular de Guatemala, Guatemala.

Introducción. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la Enfermedad Renal Crónica (ERC) una epidemia mundial. Las causas tradicionales de la ERC son la diabetes mellitus (DM) (40 %) y la hipertensión (HT) (30 %). En Centroamérica, en los últimos veinte años ha aumentado la prevalencia de la ERC no asociada con causas tradicionales (ERCnt). Se ha detectado la ERCnt en hombres y trabajadores agrícolas jóvenes de varias poblaciones del sur de Nicaragua y de El Salvador. Algunas posibles causas de la ERCnt son la exposición a plaguicidas, el estrés por calor, el uso indiscriminado de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y las infecciones. En el Hospital Roosevelt, el mayor hospital de referencia de Guatemala, la ERC es la principal causa de hospitalización. Sin embargo, todavía se desconocen las características de los pacientes de la ERC y la prevalencia de la ERCnt.

Objetivos. Determinar la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales de la ERC y de la ERCnt en el Hospital Roosevelt de Guatemala.

Métodos. Estudio transversal en el Hospital Roosevelt de la Ciudad de Guatemala. Se entrevistaron a todos los pacientes con la ERC, independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Se incluyeron a los pacientes de más de doce años de edad y de ambos sexos. Utilizamos una encuesta validada con anterioridad que incluye 83 preguntas que evalúan factores demográficos y del trabajo, y factores de riesgo tradicionales y no tradicionales de la ERC. La diabetes y la hipertensión se consideraron factores de riesgo tradicionales. Los factores de riesgo no tradicionales son la ocupación, la duración de la jornada laboral y la hidratación durante el día, el uso de AINES y antibióticos, el peso al nacer, los remedios caseros y la fuente de agua para consumo.

Resultados. Entrevistamos a 249 pacientes, de los cuales 128 (51 %) eran de sexo masculino. Sus edades variaban entre 12 y 84 años. La edad promedio por sexo fue de 48 ± 17.91 para los hombres y de 46 ± 19.36 para las mujeres. El 54 % era de la Ciudad de Guatemala, seguida del departamento

sureño de Escuintla (20 %). Como consecuencia, la mayoría de los pacientes viven en un clima templado y a más de 1000 metros sobre el nivel del mar. Menos de la mitad (103, o 41 %) son pacientes nuevos y el resto ya habían tenido un diagnóstico anterior ($p = 0.004$). Entre los que tenían factores de riesgo tradicionales, 170 (68 %) eran hipertensos y 103 (41 %) eran diabéticos ($p < 0.001$). Una cuarta parte (61) de los pacientes no tenían factores de riesgo tradicionales. Cuatro (1.5 %) fueron excluidos debido a enfermedades concomitantes que derivaron en la ERC. Los 57 pacientes sin factores de riesgo tradicionales ni enfermedades concomitantes resultaron ser, en promedio, significativamente más jóvenes en comparación con los que tenían factores de riesgo tradicionales (35 ± 18.5 años frente a 50 ± 17.3 años de edad, $p < 0.001$). La frecuencia de uso de AINES y remedios caseros fue significativamente mayor ($p < 0.05$) entre los pacientes con factores de riesgo no tradicionales, en comparación con quienes tenían factores de riesgo tradicionales. El porcentaje de pacientes que trabajaba en agricultura no fue diferente entre los que tenían factores de riesgo no tradicionales y tradicionales

(33 % y 37 %, respectivamente). El cultivo de maíz fue la actividad declarada con mayor frecuencia en ambos grupos y la mayoría tuvo contacto con plaguicidas. La jornada laboral en el grupo con factores de riesgo no tradicionales fue de entre 8 y 16 horas, y el consumo de agua durante las horas de trabajo fue de entre 2 y 5 litros (sin diferencia significativa respecto al grupo con factores de riesgo tradicionales). La mayor fuente de agua para todos los pacientes de la ERC es pozo, tubería y río.

Conclusión. En el hospital público de referencia más grande de Guatemala, una cuarta parte de los pacientes no se vieron expuestos a los factores de riesgo tradicionales de la ERC. De los posibles factores de riesgo propuestos, no encontramos ninguna prevalencia mayor en los pacientes con factores de riesgo no tradicionales en comparación con los pacientes con factores de riesgo tradicionales. La posible etiología de la ERCnt merece investigarse más antes que se realice el diagnóstico de la ERC.

Palabras claves. Enfermedad Renal Crónica, enfermedad ocupacional, epidemiología, Centroamérica.

EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES NEFROTÓXICOS EN LA COMUNIDAD DE LAS BRISAS, EL SALVADOR

Alejandro López¹, Alexandre Ribó¹, Roberto Mejía¹, Edgar Quinteros¹, Wilfredo Beltetón³, Carlos M. Orantes¹, Dina L. López².

¹Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud de El Salvador. ²Departamento de Ciencias Geológicas, Universidad de Ohio, Estados Unidos. ³Laboratorio Nacional de Referencia, Instituto Nacional de Salud.

Introducción. En la antigua planta formuladora de plaguicidas AGROJELL S.A. de C.V., ubicada en la municipalidad de San Miguel de El Salvador, se almacenaron de manera incorrecta 92 barriles de toxafeno, un pesticida obsoleto con propiedades nefrotóxicas, desde principios de la década de 1990 hasta el 2010. San Miguel es una ciudad cercana al volcán Chaparrastique y situada al oeste del Río Grande de San Miguel, uno de los principales ríos del país. En los alrededores de la antigua fábrica, se encuentran las comunidades de Las Brisas, en donde algunas familias se abastecen de pozos poco profundos, algunos de los cuales tienen toxafeno, de acuerdo con el análisis que efectuó el Ministerio de Medio Ambiente en el 2011. Las Brisas tiene una alta prevalencia de Enfermedad Renal Crónica de causas no tradicionales (ERCnt), una afección cuyos principales factores de riesgo se relacionan con las condiciones de trabajo de los jornaleros agrícolas y con la exposición a sustancias tóxicas, como plaguicidas y metales pesados. Examinamos la presencia de contaminantes nefrotóxicos comunes en el agua de El Salvador, como arsénico (los materiales volcánicos y las aguas termales son fuentes importantes de arsénico en El Salvador) y paraquat (el pesticida más utilizado en El Salvador).

Métodos. Se tomaron muestras de agua de pozos de la comunidad (aguas subterráneas) y de ríos cercanos (aguas superficiales) durante la temporada seca en el 2014. El Laboratorio Nacional de Referencia del Ministerio de Salud de El Salvador obtuvo valores fisicoquímicos del agua in situ y efectuó análisis químicos

para identificar arsénico (absorción atómica del horno de grafito) y paraquat (espectrofotometría UV-VIS).

Resultados. De acuerdo con el análisis de muestras llevado a cabo en este estudio, las aguas superficiales y subterráneas de las comunidades de Las Brisas se pueden describir como duras y muy duras (entre 136 y 419 mg/l). El contenido de arsénico alcanza valores máximos de 0.01 mg/l (0.01 es la norma propuesta en las Pautas de Calidad del Agua para Consumo de El Salvador) y, en algunos pozos, la contaminación con paraquat alcanza valores máximos de 1.69 mg/l (0.62 mg/l es la norma propuesta en las Pautas de Calidad del Agua para Consumo de El Salvador).

Conclusión. Mediante la ingesta de agua de pozos domésticos, la población de Las Brisas se ha visto expuesta a una carga nefrotóxica constituida principalmente por toxafeno, arsénico y paraquat. Esta exposición crónica podría explicar la alta prevalencia de la ERCnt en Las Brisas, cuyos habitantes en general no están relacionados con la agricultura. La identificación de un alto grado de dureza en el agua de los pozos para consumo humano, también podría considerarse un factor de riesgo de la ERCnt, según las recientes hipótesis propuestas por los investigadores de Sri Lanka.

Palabras claves. ERC de causas no tradicionales, plaguicidas obsoletos, arsénico, toxafeno, paraquat, dureza del agua, El Salvador.

TENDENCIAS METEOROLÓGICAS EN UN INGENIO AZUCARERO DEL NOROESTE DE NICARAGUA, 1973-2013

Oriana Ramírez-Rubio¹, Kai Zhang², Xiao Li², Rebecca L. Laws¹, Michael D. McClean¹, Madeleine K. Scammell¹, Juan José Amador¹, Daniel R. Brooks¹

¹Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston. ²Escuela de Salud Pública, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas en Houston.

Información general. En las últimas dos décadas, se ha identificado una epidemia de Enfermedad Renal Crónica de etiología no tradicional (ERCnt), también denominada nefropatía mesoamericana (MeN), como emergencia de salud pública en Centroamérica. Los trabajadores de la caña de azúcar se encuentran entre las poblaciones más afectadas. Si bien siguen sin conocerse las causas de la MeN, se ha identificado el estrés por calor, una preocupación creciente debido al calentamiento del clima, como causa potencial o factor modificador de los efectos de otras exposiciones nefrotóxicas, incluidas las exposiciones a agroquímicos, metales pesados y agentes infecciosos. Analizamos las condiciones meteorológicas a lo largo de cuatro décadas, en una región

de alta incidencia de la ERCnt, para evaluar el promedio de cambios de temperatura anual, los cambios en la variabilidad de la temperatura y los datos climáticos relacionados.

Métodos. Utilizamos datos meteorológicos diarios, reunidos entre 1973 y el 2013, en una estación meteorológica situada en un ingenio azucarero de la región de Chinandega, en el noroeste de Nicaragua (en el epicentro de la epidemia de la MeN), incluida la temperatura mínima, promedio y máxima (°C); la humedad relativa mínima, promedio y máxima (%); las horas de luz por día; la velocidad del viento (km/24 h); la evaporación (pulgadas); y la precipitación (pulgadas). Utilizamos indicadores de condiciones meteorológicas

extremas, basados tanto en valores medios absolutos diarios como en valores expresados en percentiles e indicadores de umbral, desarrollados por el equipo de expertos en detección e índices de cambio climático del Programa Mundial de Investigaciones Climáticas. Ajustamos los modelos de regresión lineal por cada variable de condiciones meteorológicas extremas, en función del año calendario y calculamos tendencias decenales (como cambios por década) sobre la base de los coeficientes de regresión derivados anteriormente.

Resultados. Los resultados preliminares muestran que, en cada década, el promedio de temperatura máxima anual aumentó $0.26\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.04$), y el promedio de temperatura máxima durante la temporada seca (de noviembre a abril aprox.) aumentó $0.30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.01$). También aumentó un cuarto de grado en abril, el mes más cálido del año. En un año dado, la temperatura mínima disminuyó $0.46\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($p = 0.005$) por década, tanto si se considera la temporada seca como todo el año. Hallamos un aumento estadísticamente significativo de la desviación estándar de la media de temperaturas diarias,

tanto en la temporada seca como a lo largo de todo el año. Este es un indicador de la variabilidad de la temperatura a largo plazo, y dicho aumento indica que los días se hacen más cálidos y las noches más frescas. Todavía siguen realizándose análisis.

Conclusión. Hallamos pruebas de que tanto el promedio de temperaturas máximas como la variabilidad a largo plazo de las temperaturas, se han incrementado en las últimas tres décadas. Esto es particularmente importante durante las temporadas secas (cuando se realiza la cosecha). Dichos cambios podrían constituir una carga para la capacidad de los trabajadores de adaptarse a las condiciones climáticas. Si el estrés por calor, efectivamente desempeña un papel clave en la epidemia de la MeN según la hipótesis, la población en riesgo continuará aumentando con incrementos previstos tanto de temperatura como de intensidad y duración de las olas de calor debido al cambio climático. Además, los modelos climáticos han mostrado que las regiones tropicales de bajas latitudes exhiben los primeros calentamientos significativos y también son las más vulnerables debido a la poca capacidad de adaptación.

INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL TERMINAL EN UN FOCO DE NEFROPATÍA MESOAMERICANA EN EL SALVADOR: REGISTRO DE 10 AÑOS SOBRE LA COMUNIDAD

Dr. Ramón García-Trabanino^{1,2}, Dra. Carolina Hernández^{2,3}, Dr. Adrián Rosa^{2,4}, Dr. Jesús Domínguez Alonso^{2,5}. En nombre del Fondo Social de Emergencia para la Salud de Tierra Blanca, Usulután, El Salvador. ¹Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador, San Salvador, El Salvador. ²Fondo Social de Emergencia para la Salud de Tierra Blanca, Usulután, El Salvador. ³Sistema Básico de Salud Integral (SIBASI), Usulután, Ministerio de Salud, Usulután, El Salvador. ⁴Unidad Médica Puerto El Triunfo, Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), Usulután, El Salvador. ⁵Atención primaria, Distrito Sanitario Jaén Nordeste, Andalucía, España.

Sinopsis. El Bajo Lempa es una región costera rural pobre de El Salvador afectada por una epidemia de Enfermedad Renal Crónica, denominada nefropatía mesoamericana. El Fondo Social de Emergencia para la Salud, una organización comunitaria local, ayuda a combatir la epidemia en 42 comunidades de la región (N = 19 223; media de edad = 26.7 años; 51.5 % de sexo femenino, 48.5 % de sexo masculino; 40.2 % < 18 años).

Objetivos. Informar los índices anuales de incidencia de la enfermedad renal terminal (ERT), la mortalidad de los pacientes en estas comunidades durante un periodo de 10 años (2004-2013) y la prevalencia de pacientes que recibieron terapia renal sustitutiva (TRS) en 2013.

Métodos. El Fondo Social de Emergencia para la Salud registró nuevos casos de la ERT, los antecedentes básicos de dichos pacientes, la modalidad de la TRS si la recibieron y sus muertes.

Resultados. En 10 años, registramos 271 nuevos casos (promedio anual = 27.1; 11 % de sexo femenino, 89 % de sexo masculino; media de edad = 55.6 años, cuatro pacientes menores de 18 años). Índice de incidencia anual promedio de la ERT: 1409.8 por millón de habitantes (pmh). Noventa y cuatro pacientes recibieron la TRS (34.7 %): 58 en el Ministerio de Salud, 9 en el seguro social, 1 en el sistema de salud militar y 26 en servicios privados. Murieron 246 pacientes (promedio anual = 24.6; 10.6 % de sexo femenino, 89.4 % de sexo masculino; media de edad = 56.1 años; 92.3 % en sus hogares). Índice de mortalidad anual promedio: 128/100 000 habitantes. Prevalencia de pacientes que recibieron la TRS en el 2013: 1300.5 pmh (N = 25; 16 % de sexo femenino, 84 % de sexo masculino; media de edad = 51 años). Conclusiones. La región tiene una incidencia alta de la ERT. Pocos reciben la TRS. La mortalidad de los pacientes es elevada, tanto con la TRS como sin ella. La mayoría son de sexo masculino (proporción 9:1). Los determinantes sociales tienen influencia en la elevada mortalidad.

PREVALENCIA NACIONAL DE PACIENTES CON LA ENFERMEDAD RENAL TERMINAL, BAJO TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA EN EL SALVADOR, AÑO 2014

Ramón García-Trabanino^{1,2}, Zulma Trujillo³, Ana Verónica Colorado⁴, Salvador Magaña Mercado⁵ y Carlos Atilio Henríquez⁶. En nombre de la Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador (ANAHES).

¹Asociación de Nefrología e Hipertensión de El Salvador, San Salvador, El Salvador. ²Fondo Social de Emergencia para la Salud, Usulután, El Salvador. ³Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Rosales, San Salvador, El Salvador. ⁴Servicio de Nefrología, Hospital General de Especialidades, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador. ⁵Servicio de Nefrología, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador. ⁶Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador. En nombre de la Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador (ANAHES).

Sinopsis. El Salvador, con una superficie de 21 041 km² y 6401.240 habitantes para el 2014, sufre la epidemia denominada nefropatía mesoamericana (MeN) y tiene el índice más alto de mortalidad por insuficiencia renal, del continente americano. Cinco proveedores de atención a la salud ofrecen terapia renal sustitutiva (TRS). Nunca se ha reportado la prevalencia nacional exacta de la TRS.

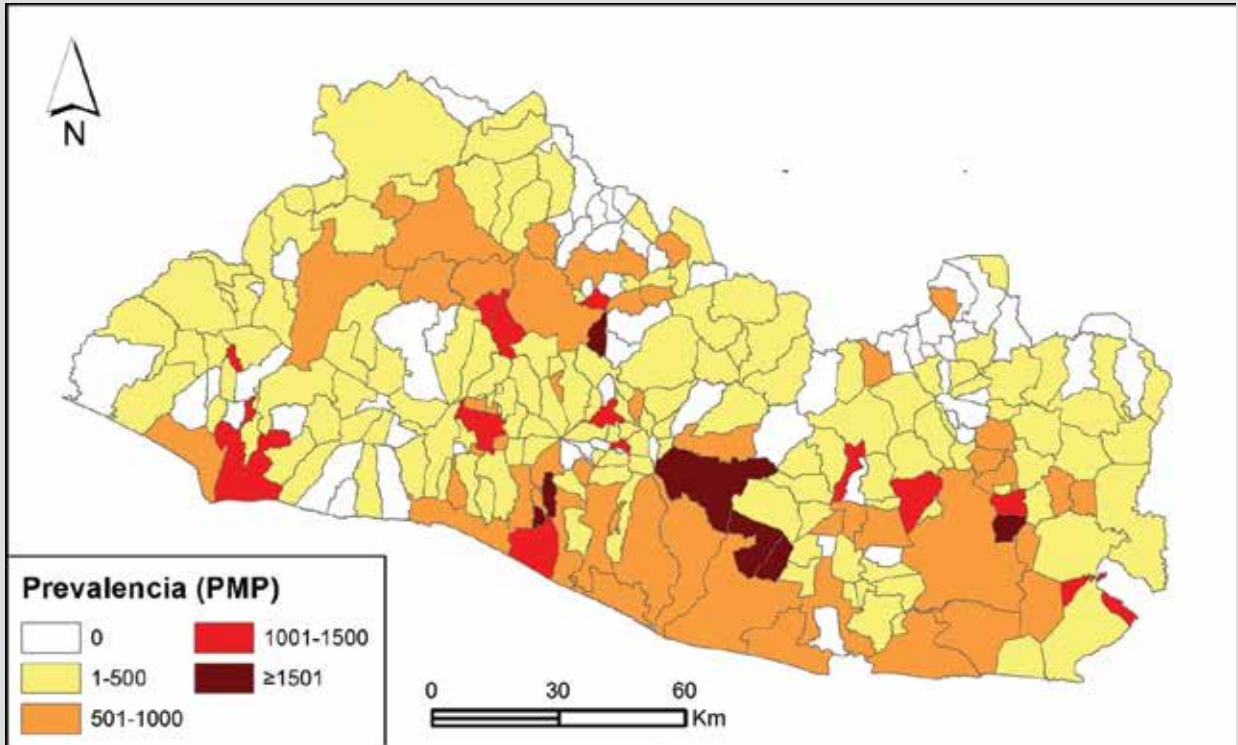
Objetivos: reportar la prevalencia de la TRS durante el tercer trimestre de 2014 y las características básicas de los pacientes.

Métodos: la asociación de nefrología coordinó un instrumento estandarizado mediante el cual registró pacientes en los 31 centros de TRS de todos los proveedores de atención a la salud en todo el país.

Resultados: durante el 2014, 3.807 pacientes recibieron la TRS, con una media de edad de 50.42 años y el 67.5 % fue de sexo masculino. La etiología de la enfermedad renal terminal era: sin informar o indeterminada = 50 %, hipertensión = 21.1 %, diabetes = 18.9 %, glomerulonefritis = 6.7 %, causas obstructivas = 1.2 %, tubulointersticial = 0.9 %, poliquística =

0.4 %, congénita u otras = 0.7 %. El seguro social es el principal proveedor de TRS y atiende al 49.7 % de los pacientes. La prevalencia nacional en el 2014 fue: total de TRS = 595 por millón de habitantes (pmh), diálisis peritoneal = 289 pmh, hemodiálisis = 233 pmh, trasplante de riñón = 74 pmh (solo donantes vivos). En general, las municipalidades de la costa y las tierras bajas, mostraron una prevalencia mayor. Solo el 4.8 % de los pacientes de hemodiálisis la reciben tres veces a la semana. Solo el 40.9 % de los pacientes de diálisis peritoneal, forma parte de un programa continuo ambulatorio o automatizado, y el 25.4 % todavía utiliza un catéter rígido.

Análisis: pese al considerable aumento de servicios de TRS en los últimos años, la prevalencia nacional de TRS es todavía insuficiente, más baja que el promedio de Latinoamérica (660 pmh). Tres cuartas partes de los pacientes de hemodiálisis y de diálisis peritoneal están infradiálizados. Todavía se utilizan técnicas anticuadas de TRS. Los pacientes que reciben la TRS son más jóvenes de lo previsto y predomina el sexo masculino, lo cual coincide con el patrón epidemiológico de la MeN.



LA EXPOSICIÓN AL CALOR, LA PÉRDIDA DE VOLUMEN Y LA LESIÓN RENAL AGUDA EN TRABAJADORES AGRÍCOLAS DE CALIFORNIA

Moyce S., Joseph J., Tancredi D., Mitchell D., Armitage T., Schenker M., Universidad de California en Davis

Sinopsis

Objetivo. La Enfermedad Renal Crónica en Centroamérica, sugiere que el trabajo agrícola es potencialmente dañino para los riñones. Investigamos la incidencia acumulada de lesión renal aguda en un turno de trabajo entre trabajadores agrícolas de California, y calculamos las relaciones con la exposición al calor y la pérdida de volumen, en los casos nuevos de lesión renal aguda.

Métodos. Se recolectaron mediciones de creatinina en suero, antes y después de un turno de trabajo, para estimar la lesión renal aguda. Se calculó la exposición al calor mediante el índice de sobrecarga fisiológica con el uso de las medidas de temperatura interna del cuerpo y frecuencia cardíaca. La pérdida de volumen se calculó mediante el cambio de masa corporal después del turno de trabajo. Las relaciones entre los casos nuevos de lesión renal aguda con la exposición al calor y la pérdida de volumen, se sometieron a prueba mediante regresión logística.

Resultados. De entre 295 trabajadores agrícolas, en 35 participantes (11.8 %) se detectó lesión renal aguda después de un turno de trabajo. Los análisis preliminares muestran que la pérdida de peso está relacionada con el doble de la probabilidad de casos nuevos de lesión renal aguda (índice de probabilidades ajustado = 2.11, intervalo de confianza del 95 % = 1.15-3.90). (Todavía están pendientes los resultados de la exposición al calor, pero se los presentará en el afiche definitivo).

Conclusiones. Es alarmante la incidencia acumulada de la lesión renal aguda después de un solo día de trabajo agrícola, debido al aumento del riesgo de daño renal a largo plazo y de la mortalidad. La relación con la pérdida de volumen sugiere que las lesiones renales agudas pueden prevenirse con la hidratación apropiada durante el turno de trabajo. Estos resultados también indican que la lesión renal aguda que presentan los trabajadores californianos, podría estar vinculada con la nefropatía mesoamericana.

INCIDENCIA ACUMULADA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS TRABAJADORES AGRÍCOLAS DE CALIFORNIA

Sally Moyce, Jill Joseph, Daniel Tancredi, Diane Mitchell, Marc Schenker
Universidad de California en Davis.

Síntesis

Objetivo. La Enfermedad Renal Crónica en Centroamérica sugiere que el trabajo agrícola es potencialmente dañino para los riñones. Investigamos la incidencia acumulada de lesión renal aguda en un turno de trabajo entre los trabajadores agrícolas de California.

Métodos. Se midió la creatinina en suero antes y después de un turno de trabajo, para estimar la lesión renal aguda. Se analizaron las relaciones entre los casos nuevos de lesión renal aguda y los factores de riesgo tradicionales y de trabajo, mediante pruebas de chi cuadrado y de tendencias y mediante regresión logística.

Resultados. De 295 trabajadores agrícolas, se detectó lesión

renal aguda después de un turno de trabajo en verano en 35 participantes (11.8 %). El trabajo por pieza estuvo relacionado con 4.52 veces la probabilidad ajustada de lesión renal aguda (intervalo de confianza del 95 % = 1.61-12.70).

Conclusiones. Es alarmante la incidencia acumulada de la lesión renal aguda después de un solo día de trabajo agrícola en verano, debido al aumento del riesgo de daño renal a largo plazo y de la mortalidad.

Moyce S., Joseph J., Tancredi D., Mitchell D. y Schenker M. (2016). Incidencia acumulada de la lesión renal aguda en los trabajadores agrícolas de California. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 58 (4), 391-397.

LOS BIOMARCADORES URINARIOS KIM-1 Y NGAL PARA LA PREDICCIÓN TEMPRANA DE LA NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA EN LAS COMUNIDADES AGRÍCOLAS DE SRI LANKA

K. S. Mohammed Abdul¹, C. Jayasumana², S. H. Siribaddana², S. S. Jayasinghe³, H. B. Asanthi⁴, G. G. T. Chaminda⁵, E. P. S. Chandana¹, P. Mangala C. S. De Silva¹

¹Facultad de Ciencias, Universidad de Ruhuna, Matara, Sri Lanka. ²Facultad de Medicina, Universidad de Rajarata, Saliyapura, Sri Lanka. ³Facultad de Medicina, Universidad de Ruhuna, Galle, Sri Lanka. ⁴Facultad de Ictiología y Ciencias y Tecnología Marinas, Universidad de Ruhuna, Matara, Sri Lanka. ⁵Facultad de Ingeniería, Universidad de Ruhuna, Hapugala, Sri Lanka.

Se informa una alta incidencia de nefritis intersticial crónica en las comunidades agrícolas (CINAC, por sus siglas en inglés) de las zonas rurales de Sri Lanka. Las víctimas no exhiben factores causativos comunes, como hipertensión, diabetes o glomerulonefritis. En estudios anteriores, se han identificado como potenciales factores de riesgo las actividades agrícolas (uso de herbicidas y fertilizantes con fosfatos), la deshidratación repetida y la predisposición genética. Si bien la CINAC es una enfermedad tubular, todavía se utilizan la albúmina en orina o la proporción albúmina/creatinina como herramientas de detección.

Las células epiteliales tubulares proximales expresan la molécula de lesión renal (KIM-1) y la lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), como respuesta a la lesión renal. La KIM-1 y la NGAL

son consideradas biomarcadores urinarios para la predicción temprana de lesiones tubulares. Sin embargo, no se las ha utilizado para la predicción temprana de la CINAC en Sri Lanka. En el presente estudio, informamos el uso de marcadores rápidos, no invasivos y sensibles al daño de las células epiteliales tubulares (KIM-1 y NGAL), para el diagnóstico temprano de la CINAC en Sri Lanka.

Para determinar los niveles de KIM-1 y NGAL, se recolectaron muestras de orina y sangre de controles no endémicos, que vivían en una zona húmeda (Matara-M) y en dos lugares de estudio, que representaban a las comunidades agrícolas situadas en una zona seca (es decir, Angunakolapelessa: H-A y Bandagiriya: H-B). Se midieron la creatinina en orina y la creatinina en suero, mediante el método de determinación cinética de la creatinina de Jaffe, y se calculó la

TFGe por medio de las ecuaciones ERC-EPI y MDRD. Se midieron los niveles de KIM-1 y NGAL en orina mediante el uso de los kits de Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) específicos para KIM-1 (Cusabio, China) y NGAL (Ray Biotech, Estados Unidos). Los sujetos H-A y H-B se subdividieron en dos grupos según la proporción albúmina/creatinina (ACR) y los niveles de creatinina en suero. Los sujetos con la ACR mayor o igual a 30 mg/g y el nivel de creatinina en suero mayor que 1.3 mg/dl, fueron considerados pacientes de CINAC después de excluir otros factores de riesgo, y al resto se los consideró controles endémicos.

En el grupo M (N = 27), no hubo casos de CINAC. Las concentraciones urinarias de KIM-1 ($\mu\text{g/g Cr}$) y NGAL (ng/mg Cr) ajustadas por creatinina en el grupo M fueron (2.885 ± 0.524 , media \pm EEM; mín. = 0.208; máx. = 8.943) y (0.568 ± 0.108 , media \pm EEM; mín. = 0.024; máx. = 2.234), respectivamente.

Las concentraciones urinarias de KIM-1 ($\mu\text{g/g Cr}$) ajustadas por creatinina en el grupo de control endémico H-A (16.852 ± 4.766 , media \pm EEM; mín. = 0; máx. = 73.391; N = 20; $p < 0.05$) fueron 5 veces mayores que en los controles no endémicos. Sin embargo, las concentraciones de NGAL en el grupo de control endémico H-A (0.797 ± 0.161 , media \pm EEM; mín. = 0; máx. = 2.499; N = 20; $p > 0.05$) no fueron significativamente diferentes de las del grupo de control

no endémico. En comparación con los grupos de control (M y H-A), las concentraciones urinarias de KIM-1 ($\mu\text{g/g Cr}$) y NGAL (ng/mg Cr) ajustadas por creatinina, fueron significativamente más altas en el grupo de CINAC H-A (60.165 ± 11.414 , media \pm EEM; mín. = 2.552; máx. = 176.113; N = 15, $p < 0.05$) y (2.310 ± 0.586 , media \pm EEM; mín. = 0.136; máx. = 8.785; N = 15, $p < 0.05$).

Las concentraciones urinarias de KIM-1 y NGAL en el grupo de control endémico H-B, fueron (10.507 ± 2.477 , media \pm EEM; mín. = 0; máx. = 42.903; N = 26) y (1.158 ± 0.14 , media \pm EEM; mín. = 0.179; máx. = 2.78; N = 26), respectivamente. Las concentraciones urinarias de KIM-1 en el grupo de CINAC H-B (43.881 ± 9.589 , media \pm EEM; mín. = 1.961; máx. = 87.476; N = 10; $p < 0.05$) fueron 15 veces más altas que en el grupo de control M no endémico, mientras que las concentraciones urinarias de NGAL (6.297 ± 2.284 , media \pm EEM; mín. = 0.394; máx. = 24.123; N = 10; $p < 0.05$) fueron 11 veces más altas que en el grupo de control M no endémico. Las concentraciones urinarias de KIM-1 y NGAL también fueron significativamente más altas en los casos de CINAC en H-B, en comparación con los grupos de control ($p < 0.05$), lo cual indica que dichas concentraciones pueden utilizarse como biomarcadores predictivos tempranos para pacientes de CINAC en Sri Lanka.

Agradecimiento: este proyecto fue financiado mediante un grant TURIS;TURIS/PhD/02.

PLANTAS DE TRATAMIENTO DE AGUA POR ÓSMOSIS INVERSA: UNA SOLUCIÓN EXITOSA A CORTO PLAZO PARA LA CINAC EN SRI LANKA

Sarath Gunatilake, Channa Jayasumana y Sisira Siribaddana

La nefritis intersticial crónica en comunidades agrícolas (CINAC) es un problema de salud que avanza rápidamente en la zona seca de Sri Lanka. La hipótesis es que la nefrotoxicidad química sinérgica que causan el glifosato, el paraquat, los surfactantes de herbicidas, los metales pesados, el estrés por calor y la repetida deshidratación crónica son los principales factores etiológicos de la enfermedad. Es muy probable que una combinación de estos factores intervenga en la patogénesis de la enfermedad, en lugar de que sea un único factor el responsable. La CINAC es una enfermedad irreversible. Por lo tanto, es imprescindible identificar los factores de riesgo e implementar todas las estrategias conocidas para hacer más lenta la progresión de la epidemia. Una de las principales estrategias de prevención impulsadas por nosotros, fue tomar medidas sociales y políticas para garantizar agua potable libre de nefrotóxicos y asegurar una hidratación adecuada. Suministrar suficiente agua limpia

aborda ambas posibles etiologías. Las principales fuentes de agua para beber y para irrigación en la zona seca de Sri Lanka eran grandes estanques artificiales. Estos estanques pertenecen al sistema de irrigación en cascada, los cuales fueron construidos inicialmente en la época de los antiguos reinos (del siglo III a. C. al siglo XII d. C.) y renovados durante el último siglo. Sin embargo, con la introducción de la agricultura con productos químicos en las décadas de 1960 y 1970, se cree que el agua de los estanques fue contaminada con agroquímicos, incluidos plaguicidas y fertilizantes de superfosfato triple. Esta situación forzó a muchas familias a utilizar pozos de poca profundidad como fuente principal de agua para beber. No obstante, cuando las lluvias monzónicas inundaron el terreno de estos pozos poco profundos año tras año, los pozos también se contaminaron con agroquímicos. El agua fue cada vez más dura y de sabor más desagradable. Ello pudo haber ocasionado también que se

ingiriese menos agua. Los análisis posteriores que se realizaron en los laboratorios de la Universidad del Estado de California en Long Beach de esta agua de pozo, mostraron la presencia de residuos agroquímicos. Si bien no tenemos datos para comparar la ingesta de agua de un periodo anterior a la década de 1960 con la de ahora, sí hay evidencia anecdótica de que la ingesta se redujo principalmente debido al sabor desagradable resultante del alto contenido de Ca, Mg y F. Por consiguiente, era imperioso introducir una estrategia para purificar el agua subterránea y mejorar su calidad con el fin de regularizar la cantidad de agua que consumen los trabajadores agrícolas. La solución fue la tecnología de ósmosis inversa. La ósmosis inversa es un proceso de desmineralización o desionización del agua, que implica hacerla pasar a presión por una membrana de ósmosis inversa semipermeable, que permite que pasen las

moléculas de agua, pero no la mayoría de los iones inorgánicos, las moléculas orgánicas, las bacterias y los pirógenos. Aunque mantener una máquina de ósmosis inversa en una zona rural presenta enormes dificultades, se han instalado más de 25 máquinas grandes (más de 10 000 l/día, costo: \$ 20 000), 250 máquinas medianas (500-10 000 l/día, costo: \$ 2000) y 25 000 máquinas hogareñas (100 l/día, costo: \$ 300) en los últimos 5 años, en las regiones endémicas de la CINAC. La mayoría de las plantas grandes y medianas fueron financiadas por el gobierno y por donantes privados, y se establecieron por medio de organizaciones comunitarias. Las máquinas hogareñas las compran los propios usuarios. Nuestra experiencia, hasta el momento, ha demostrado que esta podría ser una medida temporal viable para tratar los problemas de suministro de agua para consumo humano en las zonas afectadas por la CINAC.

EXPOSICIONES A ESTRÉS POR CALOR Y SU RELACIÓN CON LA DISFUNCIÓN RENAL: ESTUDIO EXPLORATORIO EN UNA PLANTA SIDERÚRGICA

Vidhya Venugopal, Rekha S., Latha P. K., Manikandan K. Departamento de Ingeniería de la Salud Ambiental, Universidad Sri Ramachandra, Chennai, India.

Información general y finalidad. Es probable que el aumento de las temperaturas y la fluctuación de la humedad a causa del cambio climático, incrementen el estrés por calor para los trabajadores que realizan actividades físicamente extenuantes y a muy altas temperaturas, como en la industria siderúrgica, con potenciales riesgos de perjudicar la función renal. Para poner a prueba esta hipótesis, hemos realizado un estudio exploratorio en una planta siderúrgica del sur de la India.

Metodología. Llevamos a cabo un estudio transversal con 342 trabajadores siderúrgicos que trabajaban en ambientes de alta temperatura realizando tareas pesadas, durante más de cinco años, en el sector. Se evaluaron los TGBH (n = 218) del área para determinar las exposiciones al calor y se evaluaron parámetros fisiológicos tales como la temperatura interna del cuerpo, los índices de sudoración y el peso específico de la orina como indicadores de fatiga térmica. Se efectuó un estudio de riñón por ultrasonido en un subconjunto de participantes (n = 91), según sus síntomas e historial clínico. **Hallazgos.** Las exposiciones al calor en el lugar de trabajo, superaron el valor límite del umbral de seguridad para el trabajo manual, en 156 lugares (promedio de WBGT de $33.4\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3.76\text{ }^{\circ}\text{C}$). Se registró un aumento en la temperatura central del cuerpo,

superior a $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ en aproximadamente el 14 % de los trabajadores (n = 48) y un índice de sudoración mayor que 1.0 l/h en el 15 % de los trabajadores. El peso específico de la orina fue mayor de 1.02 en el 8.8 % de los trabajadores, lo cual indicó deshidratación moderada. De los 91 trabajadores con antecedentes clínicos de síntomas reportados con sensación de ardor, micción vacilante y dolor en la espalda y los costados, 39 trabajadores tuvieron resultados positivos de anomalía renal en el estudio por ultrasonido. El 70 % de esos trabajadores realizaban tareas en lugares de muy alta temperatura, como sectores de hornos, con altas exposiciones al calor durante más de cinco años.

Conclusión. Los resultados preliminares de este estudio apuntan al estrés por calor, las altas cargas de trabajo manual y la deshidratación crónica como los principales factores de riesgo para la aparición de la enfermedad en la población estudiada. Realizar una vigilancia periódica mediante el uso de marcadores urinarios y la mejora de los centros de salud para los trabajadores es esencial para evitar consecuencias negativas en la salud, a medida que continúe el cambio climático.

Palabras claves. Índice de sudoración, estrés por calor, peso específico de la orina, disfunción renal.

LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS Y LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Jill Lebov, Investigador Epidemiólogo, RTI International, Research Triangle Park, Carolina del Norte, Estados Unidos.

Se han realizado estudios experimentales que sugieren que existe una relación entre la exposición a plaguicidas y la insuficiencia renal, pero hay una cantidad limitada de estudios epidemiológicos sobre los efectos a largo plazo de la exposición crónica a plaguicidas de bajo nivel y, a corto plazo, de alto nivel en el riesgo de contraer la enfermedad renal. El afiche describe brevemente las pruebas actuales de la relación entre la exposición a plaguicidas y la enfermedad renal, incluidos los resultados de un estudio poblacional que se llevó a cabo en Nicaragua y en el cual se observó una mayor prevalencia de la Enfermedad Renal Crónica, a medida que se trabajaba más años en actividades agrícolas. El afiche también describe los hallazgos de un estudio reciente de aplicadores de plaguicidas

en los Estados Unidos, en el cual se asoció un elevado riesgo de Enfermedad Renal Terminal (ERT) con el uso prolongado de los herbicidas alaclor, atrazina, metolaclor, paraquat y pendimetalina, y el insecticida permetrina. Además, hubo una relación significativa con la ERT entre haber consultado más de una vez al médico, debido al uso de plaguicidas (proporción de riesgos = 2.13; IC 95 % = 1.17-3.89), y la hospitalización por la misma causa (proporción de riesgos = 3.05; IC 95 % = 1.67-5.58). Nuestros hallazgos respaldan la hipótesis de que podría haber una relación entre el riesgo de ERT y la exposición crónica a ciertos plaguicidas, y sugiere que las exposiciones a plaguicidas que requieren atención de la salud podrían aumentar el riesgo de la ERT.

El taller fue organizado por SALTRA en colaboración con la Junta Directiva de CENCAM y el Comité Organizador de "MeN 2015". Su realización fue posible gracias a la dedicación de mucho individuos, incluyendo a los que participaron. Extendemos nuestra gratitud profunda a las personas quienes dedicaron su tiempo y talentos:

Raquel Campos Calvo
Marta Castillo Sevilla
Fabio Chaverri Fonseca
Leo Córdoba Gamboa
Noemy Gómez Castro
Sara González Bonilla
Diego Gutiérrez Herrera
Diego Hidalgo Barrantes
Claudio Monge Hernández
Laura Ortiz Cubero
Marianela Rojas Garbanzo
Marianela Sibaja Quesada
Adriana Umaña Vargas

BECAS

El financiamiento para becas fue brindado por:

- Universidad Nacional de Costa Rica (Programa de Profesores Visitantes)
- Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental (NIEHS, por sus siglas en inglés) mediante un subsidio a la Universidad de Boston y la Universidad Nacional de Costa Rica
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)
- Sociedad Internacional de Nefrología (ISN, por sus siglas en inglés)

Todos los demás participantes cubrieron sus propios gastos u obtuvieron fondos externos para asistir. Sabemos que muchos participantes hicieron enormes esfuerzos para poder asistir y ello es un reflejo de su disposición para trabajar en el hallazgo de las causas y las soluciones de la MeN.

APOYO ADICIONAL

El programa SALTRA brindó apoyo logístico, infraestructura y financiamiento para la organización del taller. La Vicerrectoría de Investigación de la Universidad Nacional en Costa Rica brindó apoyo para la organización del Taller, y el IRET brindó apoyo administrativo y académico.

El Segundo Taller Internacional de Nefropatía Mesoamericana y esta publicación, recibieron el apoyo del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental de los Institutos Nacionales de la Salud con el número de otorgamiento R13ES026050. El contenido es de responsabilidad exclusiva de los autores

y no representa necesariamente las opiniones oficiales de los Institutos Nacionales de la Salud. El Instituto Nacional de Salud y Seguridad de los Estados Unidos (NIOSH) realizó la traducción de este documento a español. Apoyo para la edición en español fue brindado por:

- La Organización Panamericana de Salud (OPS) particularmente Beatriz Afanador y Julietta Rodríguez Guzmán.
- Ricardo Correa-Rotter
- Adriana Umaña Vargas
- Jennifer Crowe

La Organización Panamericana de Salud (OPS) contribuyó con tiempo profesional y apoyo para la organización del Taller.

SEGUNDO TALLER INTERNACIONAL DE NEFROPATÍA MESOAMERICANA

18 al 20 de noviembre del 2015

Objetivos del taller

La Enfermedad Renal Crónica de causas no tradicionales es un problema de salud pública de tal magnitud y gravedad en Mesoamérica, que el Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica ha reclamado, recientemente, que se tomen medidas urgentes. “MeN 2015” es una respuesta a esta convocatoria a la acción y generará una revisión más completa y actualizada de los aspectos científicos, la dilucidación de las potenciales causas de la epidemia, recomendaciones de investigación y posibles soluciones para la prevención y mitigación. El taller tiene varios objetivos ambiciosos. Esos objetivos son:

- 1 **Actualizar el progreso en la comprensión de la epidemia y las preguntas de investigación del Primer Taller Internacional.**
- 2 **Compartir los estudios en curso de la región e identificar las actuales brechas de conocimiento.**
- 3 **Articular las hipótesis claves y el grado de solidez de las pruebas actuales, con la intención de centrar las futuras investigaciones en las hipótesis más prometedoras.**
- 4 **Promover y constituir nuevas relaciones y colaboraciones entre los investigadores y los profesionales clínicos.**
- 5 **Identificar los datos y las fuentes de datos para informar al público, a los profesionales clínicos, a los socios comerciales de trabajo y a los legisladores, con el fin de comprender la base de pruebas de las intervenciones y las soluciones para la prevención y el tratamiento de la ERCnt.**
- 6 **Fortalecer la comunicación y la estructura de apoyo para los investigadores de la región.**
- 7 **Publicar procedimientos y artículos revisados por expertos externos, que resuman el progreso y las brechas en la investigación, y celebrar una reunión presencial del CENCAM.**

El taller reúne a investigadores de todo el mundo, que trabajan en la epidemia para que compartan conocimientos, técnicas, datos, hipótesis y planes para llevar la investigación a la práctica.

Miércoles 18 de noviembre

08:00-9:00	Inscripción
09:00-10:00	Inauguración
10:00-10:15	Receso

Tema: ¿Qué sabemos?

10:15-12:15	<p>Avances en los conocimientos sobre la ERCnt Coordinador: Daniel Brooks, Universidad de Boston, Estados Unidos</p>
	<p>• ¿Qué ha ocurrido desde el Primer Taller de Nefropatía Mesoamericana? Catharina Wesseling, Presidenta del CENCAM, Instituto Karolinska, Suecia</p>
	<p>• ¿En qué países y ocupaciones se ha informado una cantidad excesiva de casos de ERCnt y cómo se ha estudiado en los lugares donde no hay informes? Agnes Soares da Silva, OPS/OMS, Washington D. C. Kristina Jakobsson, Universidad de Gotemburgo, Suecia</p>
	<p>• ERC en Sri Lanka Channa Jayasumana, Universidad de Rajarata, Sri Lanka</p>
	<p>• Intervenciones, regulaciones y respuestas de los sistemas de salud en Centroamérica Julietta Rodríguez-Guzmán, OPS/OMS, Washington D. C.</p>
	<p>• Discusión con moderador</p>

12:15-13:30 Almuerzo

13:30-15:30	<p>Revisiones de pruebas de la ERCnt en relación con las hipótesis</p>
	<p>Coordinadora: Kristina Jakobsson, Universidad de Gotemburgo, Suecia</p>



	<ul style="list-style-type: none"> • Calor y deshidratación Daniel Brooks, Universidad de Boston, Estados Unidos Jennifer Crowe, Universidad Nacional de Costa Rica Rebekah Lucas, Universidad de Birmingham, Reino Unido
	<ul style="list-style-type: none"> • ¿La exposición a metales tóxicos tiene alguna relación con el desarrollo de nefropatía mesoamericana (MeN)? Carl-Gustav Elinder, Instituto Karolinska, Suecia Channa Jayasumana, Universidad de Rajarata, Sri Lanka
	<ul style="list-style-type: none"> • La Enfermedad Renal Crónica de etiología indeterminada y la exposición a plaguicidas: actualización de datos recientes Mathieu Valcke, Instituto Nacional de Salud Pública, Canadá Carlos Orantes, Instituto Nacional de Salud Pública, El Salvador
	<ul style="list-style-type: none"> • Mecanismos propuestos para la Enfermedad Renal Crónica de etiología incierta observada en Centroamérica (nefropatía mesoamericana) Richard J. Johnson, Universidad de Colorado, Estados Unidos Ramón García-Trabanino, Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador
	<p>Discusión con moderador</p>

15:30-16:00

Receso

16:00-17:30

Experiencias de estudios en curso

Coordinadora: Catharina Wesseling, Presidenta del CENCAM, Instituto Karolinska, Suecia

- **Intervención piloto del programa WE 2014-2015: Lecciones aprendidas**

Theo Bodin, Instituto Karolinska, Suecia
Ramón García-Trabanino, Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador
David H. Wegman, Universidad de Massachusetts Lowell, Estados Unidos

- **Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston: Estudios sobre los factores de riesgo ocupacionales y no ocupacionales de la Enfermedad Renal Crónica**

Michael McClean, Universidad de Boston, Estados Unidos
David Friedman, Universidad de Boston, Estados Unidos

	<ul style="list-style-type: none"> • Obtención de conocimientos sobre la evolución de la ERCnt a partir de estudios de seguimiento comunitarios Ben Caplin, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido Neil Pearce, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido Marvin González, Universidad Autónoma Nacional de Nicaragua en León (UNAN-León)
	<ul style="list-style-type: none"> • Discusión con moderador
17:30-18:00	<ul style="list-style-type: none"> • Resumen del día Carolina Guzmán Quilo, Universidad de San Carlos de Guatemala Madeleine Scammell, Universidad de Boston, Estados Unidos

Jueves 19 de noviembre

08:00-8:30	Anuncios y explicación de las actividades del día
08:30-09:30	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadros clínicos y patología Coordinador: Ramón García-Trabanino, Asociación de Nefrología e Hipertensión de El Salvador
	<ul style="list-style-type: none"> • ¿Qué se conoce acerca de la carga y las características clínicas de la nefropatía mesoamericana? Ricardo Correa Rotter, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, México Zulma Cruz de Trujillo, Hospital Nacional Rosales, El Salvador
	<ul style="list-style-type: none"> • Patología y patofisiología de la nefropatía mesoamericana y comparaciones con la Enfermedad Renal Crónica hipertensiva o diabética y con la Enfermedad Renal Crónica de causas no tradicionales fuera de Mesoamérica Annika Östman Wernerson, Instituto Karolinska, Suecia Julia Wijkström, Instituto Karolinska, Suecia
	<ul style="list-style-type: none"> • Discusión con moderador

9:30-9:45

Receso



Tema: ¿Qué necesitamos saber y comprender?

9:45- 11:15

Grupos de trabajo (A) – Próximos pasos para resolver las brechas de conocimiento

Al momento de la inscripción, se pedirá a cada participante que establezca la prioridad (cinco como máximo) de los once grupos de trabajo que más le interesan. El Comité Organizador utilizará esas prioridades para asignar a los participantes a un grupo de trabajo (A) y a un grupo de trabajo diferente (B) para equilibrar los intereses de los participantes y la cantidad de participantes en cada grupo.

1. Exploración de biomarcadores en busca de pruebas tempranas de anormalidad de la función renal

a. Objetivos. Analizar las ventajas y limitaciones de los biomarcadores, la evolución temporal de su aparición en poblaciones no enfermas y la prioridad de biomarcadores únicos o combinaciones de ellos, como criterios de valoración de estudios de campo y de laboratorio.

b. Resultado. El mayor consenso posible sobre qué biomarcadores deberían considerarse prioritarios.

i. Líderes del grupo: Carl-Gustaf Elinder, Instituto Karolinska, Suecia; Ricardo Correa Rotter, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, México.

ii. Ponente: James Kaufman, Universidad de Boston, Estados Unidos.

2. Análisis de la predisposición genética y epigenética

a. Objetivos. Analizar pruebas de predisposición, medición de marcadores genéticos o epigenéticos, potencial de uso en estudios de campo y de laboratorio.

b. Resultado. Proponer marcadores de predisposición que puedan ser apropiados para utilizar en estudios de campo cuando sea posible o marcadores que deberían ser de interés prioritario para la investigación de laboratorio.

i. Líder del grupo: David Friedman, Universidad de Harvard, Estados Unidos.

ii. Ponente: Joseph Kupferman, Hospital Diaconisa de Beth Israel, Boston, Estados Unidos.

201

3. Evaluación de factores de riesgo individuales

a. Objetivos. Analizar pruebas sobre la importancia de factores como AINES, nutrición, alcohol y exposición, el potencial para calcular los niveles de exposición y los métodos para garantizar la validez de las medidas en entornos experimentales y de campo.

b. Resultado. El mayor consenso posible sobre qué factores es más importante considerar en los estudios de campo.

i. Líder del grupo: Aurora Aragón, UNAN-León, Nicaragua

ii. Ponente: Manuel Cerdas, Hospital de México, San José, Costa Rica

4. Evaluación de exposición a plaguicidas y metales

a. Objetivos. Considerar las pruebas de exposición a plaguicidas y a metales para explicar la epidemia de la ERCnt, identificar los mejores métodos para medir y cuantificar dichas exposiciones, con el fin de utilizarlas en estudios poblacionales y experimentales, y determinar cómo garantizar la validez de las mediciones de campo y en marcos experimentales.

b. Resultado. Identificar qué plaguicidas y qué metales son prioritarios para considerarlos en los estudios de la ERCnt, y cómo cuantificar las exposiciones.

i. Líder del grupo: Kristina Jakobsson, Universidad de Gotemburgo, Suecia

ii. Ponente: Berna van Wendel de Joode, Universidad Nacional de Costa Rica

5. Evaluación de la exposición a la carga térmica ambiental/deshidratación y carga de trabajo

a. Objetivos. Considerar los componentes esenciales de la evaluación de campo, la cuantificación de la carga térmica/deshidratación y la carga de trabajo, en los estudios tanto a corto como a largo plazo, y determinar cómo garantizar la validez de las medidas en el trabajo de campo y en entornos experimentales.

b. Resultado. Proponer las medidas prioritarias de carga térmica/deshidratación y de carga de trabajo que sean necesarias para los estudios poblacionales o para examinar en las investigaciones de laboratorio.

i. Líderes del grupo: Rebekah Lucas, Universidad de Birmingham, Reino Unido; Esteban Arias Monge, Instituto Tecnológico de Costa Rica, Costa Rica

ii. Ponente: Jennifer Crowe, Universidad Nacional de Costa Rica

6. Consideración de agentes infecciosos

a. Objetivos. Considerar pruebas de etiologías infecciosas (bacterianas, parasitarias o virales) para la ERCnt y cómo se las podría evaluar en los estudios de campo.

b. Resultado. Proponer qué agentes infecciosos es importante evaluar más a fondo en estudios poblacionales o de laboratorio de la ERCnt, si es que hay alguno.

i. Líder del grupo: Reina Turcios-Ruiz, CDC, Atlanta, Estados Unidos

ii. Ponente: Juan José Amador Velázquez, Universidad de Boston, Estados Unidos

Jueves 19 de noviembre (continuación)

7. Cómo entender el mecanismo de la MeN (teoría)

a. Objetivos. Examinar los mecanismos propuestos para la etiología de la MeN y la ERCnt, y considerar tanto las pruebas epidemiológicas como las de laboratorio que los respaldan.

b. Resultado. Caracterizar las hipótesis más prometedoras y proponer estudios de laboratorio o de campo para confirmarlas o refutarlas.

i. Líderes del grupo: Rick Johnson, Universidad de Colorado, Estados Unidos; Annika Östman Wernerson, Instituto Karolinska, Suecia

ii. Ponente: Catharina Wesseling, Presidenta del CENCAM, Instituto Karolinska, Suecia

8. Desarrollo de los elementos centrales de un cuestionario básico

a. Objetivos. Mejorar la comparación de hallazgos, de estudios realizados en diferentes poblaciones, y establecer la prioridad de preguntas básicas comunes que se podría acordar incluir en los estudios futuros.

b. Resultado. Proponer un cuestionario básico en el que se incluyan preguntas de instrumentos ya estandarizados (si los hubiera) y preguntas que deban validarse para que se utilicen en el estudio de la MeN.

i. Líder del grupo: Daniel Brooks, Universidad de Boston, Estados Unidos

ii. Ponente: Marvin González, Universidad Autónoma Nacional de Nicaragua en León (UNAN-León)

9. Métodos de intervención

a. Objetivos. Debatir métodos de intervención a la luz de los conocimientos actuales, analizar aquellos que ameriten acción inmediata y proponer diseños de estudios factibles para evaluar su valor preventivo de la MeN.

b. Resultado. Proponer intervenciones que deban implementarse ahora y cuál es la mejor manera de evaluar la eficacia y la efectividad a corto y largo plazo.

i. Líder del grupo: Theo Bodin, Instituto Karolinska, Suecia.

ii. Ponente: Ilana Weiss, Fundación Isla, Nicaragua

10. Cómo entender los macrofactores

a. Objetivos. Dado que las epidemias se dan en un contexto social, cómo podemos estudiar el contexto en relación con el estatus socioeconómico, los patrones de mano de obra migrante, la salud de la comunidad, etc.

b. Resultado. Proponer los elementos esenciales del contexto social que deben tenerse en cuenta en los estudios de campo y el papel que pueden desempeñar los investigadores en su mejora.

i. Líder del grupo: Donna Mergler, Universidad de Quebec en Montreal (UQAM, por sus siglas en francés)

ii. Ponente: Neil Pearce, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres

11. Métodos de vigilancia de la MeN

Objetivos. Cómo evaluar de manera óptima la carga transnacional de la MeN, identificar puntos críticos geográficos o demográficos, y hacer un seguimiento de las tendencias de la MeN a lo largo del tiempo.

Resultado. Proponer medidas administrativas, hospitalarias o comunitarias para realizar las mediciones de la MeN en casos y en la población, y posibles maneras de colaborar entre gobiernos y entre el ámbito gubernamental y el académico.

i. Líder del grupo: David H. Wegman, Universidad de Massachusetts Lowell

ii. Ponente: Ramón García-Trabanino, Hospital Nacional Rosales, El Salvador

Jueves 19 de noviembre (continuación)

11:15-12:30

Exhibición de afiches

Presentaciones de tres minutos, preguntas y tiempo para la revisión individual de afiches

12:30-14:00

Almuerzo

Tema: ¿Cómo podemos avanzar?

14:00-15:30

Grupos de trabajo (B) sobre “Próximos pasos para resolver las brechas de conocimiento”

Los participantes asistirán a su otro grupo de trabajo asignado para este segundo periodo de reuniones. Los líderes de los grupos y los ponentes serán los mismos en ambas sesiones de los grupos de trabajo.

15:30-16:30

Receso (y discusión sobre afiches)

16:30-17:30

Observaciones en el contexto de la epidemia de MeN

Coordinadora: Donna Mergler, Universidad de Quebec en Montreal (UQAM, por sus siglas en francés)

• Poblaciones precarias: efectos del contexto político y socioeconómico en la epidemia de MeN

Ilana Weiss, Fundación Isla, Nicaragua
Jason Glaser, Fundación Isla, Nicaragua

205

Viernes 20 de noviembre

08:15-08:30

Anuncios y explicación de las actividades del día

Tema: ¿Cuáles son las principales iniciativas de investigación?

08:30-10:30

Informes de los grupos de trabajo y análisis de las propuestas concretas para cada tema

Coordinador: Christer Hogstedt, Instituto Karolinska, Suecia

Informes de cada uno de los líderes de los grupos de trabajo

Discusión con moderador

10:30-10:45

Receso

10:45-12:00	<p>De cara al futuro: prioridades para una agenda de investigación Resumen y marco del taller, con discusión general de una agenda de investigación Coordinador: David Wegman, Universidad de Massachusetts Lowell, Estados Unidos Agnes Soares, OPS/OMS, Washington D. C. Christer Hogstedt, Instituto Karolinska, Suecia Catharina Wesseling, Presidenta del CENCAM, Instituto Karolinska, Suecia Ricardo Correa Rotter, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, México</p>
	<p>• Discusión con moderador</p>
12:00-12:15	<p>Cierre del taller Catharina Wesseling, Presidenta del CENCAM, Instituto Karolinska, Suecia</p>
12:15-13:30	Almuerzo

13:30-15:00	Asamblea general del CENCAM

A los organizadores de este taller les gustaría reconocer y agradecer a las muchas instituciones y organizaciones que han aportado de manera tan generosa, tanto en tiempo como en fondos, para que la actividad fuera posible.

- Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET)
- Programa de Salud, Trabajo y Ambiente en Centroamérica (SALTRA)
- Consorcio para la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM)
- Sociedad Internacional de Nefrología
- Organización Panamericana de la Salud
- Universidad Nacional de Costa Rica
- Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental de los Estados Unidos
- Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional de los Estados Unidos

La financiación de esta conferencia fue posible (en parte) por el subsidio 1R13ES026050-01 del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental. Los puntos de vista expresados en las publicaciones o materiales escritos de la conferencia y por los oradores y moderadores, no reflejan necesariamente las políticas oficiales del Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS, por sus siglas en inglés); además, las menciones de marcas, prácticas comerciales u organizaciones, no implica que estén avaladas por el Gobierno de los Estados Unidos.

Parte del apoyo recibido para este taller y para los participantes del mismo, fue proporcionado por la Universidad Nacional de Costa Rica.

Parte del apoyo para los participantes del taller fue proporcionado por la Asociación Panamericana de la Salud y por la Sociedad Internacional de Nefrología.

**Christer Hogstedt
Marvin González
Carolina Guzmán
Aurora Aragón
David Wegman
Kristina Jakobsson
Mathieu Valcke
Carlos Manuel Orantes
Andrés Robles
Esteban Arias
Pedro Vinda
Donna Mergler
Cinthya Bonilla
Sandra Peraza
Emmanuel Jarquin
Ramón García Trabanino
Magdalena Madero
Zulma Cruz
Richard Johnson
Daniel Brooks
Ilana Weiss
Jason Glaser
Carl-Gustav Elinder
Annika Östman Wernerson
Ben Caplin
James Kaufman
David Friedman
Neil Pearce
Agnes Soares
Dorien Fabier
Lars Barregard
Joseph Kupferman
Virginia Weaver
Rebecca Laws
Oriana Ramírez Rubio
Juan José Amador
Wendy Hoy
Sally Moyce
Michael McClean
Elizabeth Whelan**

**Jill Lebov
Joaquín Barnoya
Magnus Abrahamson
Ulf Ekstrom
Jenny Apelqvist
Jessica Candanedo
Randall Lou
Julieta Rodriguez
Vivek Bhalla
Paul Wise
Rebekah Lucas
Vidhya Venugopa
Hildaura Acosta
Jennifer Crowe
Ineke Wesseling
Claudio Mascheroni
Sarath Gunatilake
Dorian Santana Castillo
Reyna Lizette Pacheco
Roy Wong
David Rodríguez
Ricardo Correa Rotter
Manuel Cerdas
Randall Gutiérrez
Rafael Porras
Channa Jayasumana
Berna Van Wendel
Brian Curwin
Ana Leonor Rivera
Willy Carrillo
Clemens Ruepert
Matt Lozier
Madeleine Scammell
Gary Noonan
Reina Turcios Ruiz
Emily Wright
Fabio Chaverri
Mario Cruz Peñate
Theo Bodin**



TEC | Tecnológico
de Costa Rica



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala