

## **MESA ESPONTÁNEA**

### **Epidemia de enfermedad renal crónica de causas desconocidas en Centroamérica: una grave crisis de salud pública**

*Jueves, 5 de septiembre de 2013. 09:30 a 10:30 h*  
Aula 8

*Moderan: Fernando G. Benavides y Oriana Ramírez Rubio*

---

#### **310. INFECCIÓN POR LEPTOSPIRA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSA DESCONOCIDA**

A. Riefkohl, O. Ramírez-Rubio, J.J. Amador, M. McClean,  
R. Laws, J. Kaufman, D. Weiner, M. Sánchez, D. Brooks

*Universidad de Boston; Universidad Autónoma de Madrid;  
Universidad Anáhuac.*

**Antecedentes/Objetivos:** La enfermedad renal crónica (ERC) de causa desconocida en Centroamérica se caracteriza por manifesta-

ciones túbulo-intersticiales y afecta predominantemente a hombres jóvenes agricultores. Una de las hipótesis causales es la leptospirosis, una zoonosis bacteriana que puede causar daño renal, y aunque se cree que la recuperación es completa, la evidencia científica en esta área es limitada. Es importante explorar si infecciones recurrentes por *Leptospira* pueden causar múltiples episodios de daño renal agudo subclínico, provocando fibrosis renal y eventualmente ERC. La Universidad de Boston, junto con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), ha llevado a cabo un estudio en trabajadores de la caña de azúcar y otras industrias para determinar si la leptospirosis se asocia a marcadores de daño renal.

**Métodos:** La población del estudio incluye 282 trabajadores de la industria de la caña de azúcar (7 categorías laborales distintas); 47 solicitantes de trabajo en dicha industria con una creatinina sérica elevada en el examen previo a la contratación; y 160 trabajadores de otras industrias, que incluye a mineros, albañiles y estibadores. La exposición a *Leptospira* se determinó utilizando la prueba de microaglutinación, ELISA IgM y PCR de orina. Se utilizó la creatinina sérica para estimar la tasa de filtrado glomerular. Los marcadores urinarios de daño renal consisten en albúmina, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) e interleucina 18.

**Resultados:** La infección pasada, reciente y aguda por *Leptospira* fue de 24%, 9% y 1% en los trabajadores de la caña de azúcar; 32%, 4% y 6% en los solicitantes; 22%, 4% y 6% en los mineros; 9%, 4% y 0% en los albañiles; y 8%, 0% y 0% en los estibadores, respectivamente. La PCR de orina para *Leptospira* fue negativa en todos los individuos.

**Conclusiones:** La infección pasada por *Leptospira* es frecuente y la infección reciente es común, excepto en los estibadores. La infección aguda afecta únicamente a los cortadores de la caña de azúcar, solicitantes y mineros, y probablemente representa enfermedad subclínica adquirida en el entorno laboral; estas ocupaciones también son en las que se han descrito las prevalencias más elevadas de ERC. Los resultados negativos de la PCR de orina argumentan en contra de la colonización crónica de los túbulos renales por leptospirosis. El siguiente paso es determinar si existe una correlación entre la exposición a *Leptospira* y elevación de los marcadores de daño renal. Estos resultados serán importantes para determinar si la infección por *Leptospira* se asocia a daño renal subclínico y su posible papel en la epidemia de ERC de causa desconocida.

#### 463. MARCADORES DE DAÑO RENAL EN ADOLESCENTES NICARAGÜENSES EN UNA REGIÓN EPIDÉMICA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

O. Ramírez Rubio, J.J. Amador, J.S. Kaufman, D.E. Weiner, M. McClean, R. Laws, C.R. Parikh, U. Khan, D.R. Brooks

*Universidad Autónoma de Madrid; Universidad de Boston; Sistema de Salud Veteranos NY; Universidad de Tufts; Universidad de Yale.*

**Antecedentes/Objetivos:** Recientemente se ha descrito una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC) de causas desconocidas que parece concentrarse en la costa del Pacífico de América Central. En algunas de estas comunidades agrícolas y costeras, la ERC es la primera causa de muerte en la población trabajadora (en su mayoría hombres). La mayoría de los estudios se han centrado en factores de riesgo ocupacionales, pero el hecho de que esta enfermedad crónica se centre en población joven sugiere un daño renal inicial que podría

comenzar en la niñez. El objetivo de este estudio fue evaluar el daño renal tubular en población adolescente.

**Métodos:** En este estudio piloto se estudiaron marcadores de daño renal en 200 estudiantes (edades 12-18), sin antecedentes laborales, en 4 escuelas de diferentes regiones de Nicaragua (Jinotega, Masaya, Norte de Chichigalpa y Sur de Chichigalpa), seleccionadas para representar un orden creciente de riesgo a priori basándose en datos de mortalidad por ERC o prevalencia en adultos. Las muestras de orina fueron analizadas con tiras reactivas y para los siguientes marcadores: razón albúmina-creatinina (RAC), NGAL, NAG e IL-18. Cada biomarcador urinario (transformado previamente al logaritmo neperiano) se analizó con modelos multivariados de regresión lineal ajustando por edad, sexo y años de residencia, entre otras variables.

**Resultados:** La presencia de proteinuria (3%) o glucosuria (1%) fue un evento raro, y solo el 8% presentó RAC > 30 mg/g. La mediana de IL-18 (45, RIC 21-115 pg/ml) fue superior al identificado en estudios con controles sanos (15, RIC 7-28). Los chicos presentaron niveles más bajos para todos los marcadores, particularmente para NGAL e IL-18. Los resultados por colegio fueron consistentes con el riesgo establecido a priori. En los chicos los niveles más elevados de NAG, NGAL e IL-18 se presentaron en el colegio con más riesgo. Las chicas de los dos colegios con más riesgo presentaron los niveles más elevados de NAG. Los resultados fueron similares normalizando los niveles de biomarcadores por las concentraciones de creatinina urinaria.

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio piloto sugieren que podría existir daño tubular (no glomerular) renal en los adolescentes que viven en esta área epidémica de ERC. Si se confirman estos resultados, futuros estudios deberían incluir esta visión de ciclo vital y riesgo previo a la actividad ocupacional en la búsqueda de la/s causa/s de esta epidemia de ERC.

#### 684. EPIDEMIA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSAS DESCONOCIDAS EN CENTROAMÉRICA: REVISIÓN DE HIPÓTESIS CAUSALES

O. Ramírez Rubio, M.D. McClean, R. Laws, J.J. Amador, D.E. Weiner, A. Riefkohl, M. Kangsten Scammell, A. Aschengrau, D.R. Brooks, et al

*Universidad Autónoma de Madrid; Universidad de Boston.*

**Antecedentes/Objetivos:** Recientemente se ha descrito una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC) de causas desconocidas que parece concentrarse en la costa del Pacífico de América Central. En algunas de estas comunidades agrícolas y costeras, la ERC es la primera causa de muerte en la población trabajadora (en su mayoría hombres). Esta comunicación resume las principales hipótesis causales hasta la fecha, su plausibilidad biológica y la evidencia científica a favor y en contra de cada una de ellas.

**Métodos:** Revisamos las principales hipótesis causales propuestas por los diferentes grupos de investigación, personal sanitario y oficiales de salud pública de la región, examinando la evidencia (incluyendo la literatura de toxicología y patofisiología) y discutiendo la plausibilidad biológica de hipótesis que aún no han sido probadas. Para ello se llevaron a cabo búsquedas sistemáticas en los principales repositorios de bibliografía revisada por pares (ej. PubMed), bases de datos de organismos públicos internacionales y nacionales (ej. OMS, NIOSH, Ministerios de Salud), e incluyendo literatura gris (ej. tesis de grado).

**Resultados:** Nuestros resultados sugieren que existen tanto factores de susceptibilidad como causales que podrían contribuir a la etiología de la ERC, siendo ésta probablemente multicausal. Hasta la

fecha, las hipótesis causales incluyen: depleción de volumen y exposición ocupacional al estrés por calor (incluyendo inadecuación de medidas de rehidratación), exposición ambiental y/o ocupacional a nefrotóxicos como metales pesados, agroquímicos y ácido aristolóquico, así como AINES y antibióticos ampliamente usados en la zona para tratar frecuentes cuadros de disuria en trabajadores, que podrían estar relacionado con la exposición al calor; infecciones como leptospirosis; factores genéticos o del desarrollo (ej. bajo peso al nacer); y determinantes sociales, como la pobreza. La etiología de la ERC es aún desconocida, pero existe consenso en torno a una etiología multifactorial, con un énfasis en depleción de volumen recurrente y daños relacionados con la exposición a calor, que podrían potencialmente resultar en daño renal agudo, y asociarse posteriormente con ERC.

**Conclusiones:** La epidemia de ERC de causas aún desconocidas supone una grave crisis de salud pública en la región centroamericana. La determinación de los posibles factores de riesgo y progresión, y el diseño de una red causal son tareas imprescindibles para poner en marcha mecanismos de prevención que permitan, junto con la mejora de las herramientas diagnósticas y de tratamiento, evitar su actual prognosis mortal.

## 720. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA EN CENTROAMÉRICA

D.R. Brooks, O. Ramírez Rubio, J.J. Amador, M.D. McClean, R.L. Laws, J.S. Kaufman, K. Applebaum, B. Cohen

*Universidad de Boston; Universidad Autónoma de Madrid; Sistema de Salud Veteranos NY.*

**Antecedentes/Objetivos:** La Enfermedad Renal Crónica de etiología desconocida (ERCd) ha emergido como un problema grave de salud pública en varios países de Centroamérica. Obesidad, diabetes e hipertensión, las principales causas de ERC en países de altos ingresos (y muchos de medianos ingresos y en rápido desarrollo), jugarían en este caso un papel marginal en la nefropatía centroamericana. A pesar de que los datos sugieren un exceso inusual de la enfermedad en los últimos 20 años, no ha existido un conocimiento de esta epidemia en la comunidad médica y de salud pública a nivel internacional. Esta situación ha comenzado a cambiar tal y como evidencian recientes publicaciones, amplia cobertura en los medios de comunicación y, especialmente, el Taller Internacional celebrado en noviembre 2012 con participantes de 15 países, donde se discutió acerca de la evidencia, lagunas de información y futuras áreas de investigación.

**Métodos:** El objetivo de esta presentación es describir los orígenes, desarrollo y características epidemiológicas de la ERCd para familiarizar a los asistentes con la naturaleza de la epidemia y ofrecer la base para las siguientes presentaciones acerca de investigación sobre las posibles causas de la enfermedad. Aunque existen lagunas importantes en los datos de mortalidad y seroprevalencia, que son la base actual del conocimiento de la epidemiología de la enfermedad, ciertas características de la epidemia son bien conocidas y los factores clásicos descriptivos relacionados con persona-tiempo-lugar proveen información esencial que puede informar las hipótesis causales.

**Resultados:** El exceso inusual de enfermedad renal crónica en trabajadores de la caña de azúcar comenzó a ser notorio en los años 90, aunque existe cierta evidencia de casos que cumplirían el patrón de ERCd tan atrás como los años 70. La distribución geográfica de la ERCd en Centroamérica es generalizada y afecta al menos, y probablemente a más, de tres países de la región, pero no se distribuye

uniformemente, sino que se concentra principalmente en las tierras bajas de la costa del Pacífico. La incidencia es muy superior en hombres que en mujeres, afectando desproporcionalmente a sujetos jóvenes de mediana edad. Basándose en varios estudios de seroprevalencia, la ERCd es más común en trabajadores que realizan un trabajo manual al aire libre. La combinación de estos factores ha llevado a centrarse principalmente en factores ocupacionales como causas de la epidemia.

**Conclusiones:** Además de describir la información epidemiológica disponible sobre ERCd, la presentación discutirá las lagunas de información que limitan nuestro conocimiento sobre la epidemia y los retos metodológicos de su investigación.

## 742. COLABORACIÓN CIENTÍFICA INTERNACIONAL HACIA UN IMPACTO POLÍTICO SOBRE NEM, NEFROPATÍA MESOAMERICANA

J. Crowe, C. Wesseling, C. Hogstedt, K. Jakobsson, R. Lucas, D. Wegman

*Programa Salud, Trabajo y Ambiente en América Central (SALTRA), Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), Universidad Nacional; Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet; Lund University, Department of Occupational and Environmental Medicine; Umea University, Centre for Global Health Research, Department of Epidemiology and Global Health; University of Massachusetts Lowell, Department of Work Environment.*

**Antecedentes/Objetivos:** En noviembre del 2012, SALTRA organizó el I Taller Internacional de Investigación de NeM, la Nefropatía Mesoamericana que es una grave y compleja epidemia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida. Con 50 expertos de 15 países, se discutió el conocimiento actual, lagunas de conocimiento, prioridades de investigación y bases para lograr colaboración internacional. Con el fin de lograr mayor incidencia en la búsqueda de la causa de NeM y en el alivio de sufrimiento humano, los participantes acordaron establecer el Consorcio de investigación de NeM con la tarea de darle seguimiento a los avances logrados en el taller.

**Métodos:** La junta directiva temporal desarrolló la visión y misión del Consorcio y una estructura para la participación de los investigadores presentes en el taller y otras personas y organizaciones interesadas. Seguido estableció un mecanismo para la elección de la primera junta directiva formal. El consorcio procura: i) promocionar la colaboración entre grupos de investigación, ii) divulgar resultados nuevos de investigaciones, iii) poner a disposición de investigadores metodologías y técnicas que han sido exitosas previamente, iv) incrementar el conocimiento y la conciencia sobre la problemática en círculos políticos, v) facilitar la transferencia de resultados de investigación a la política pública, y vi) colaborar con otros esfuerzos internacionales para explorar CKD.

**Resultados:** En el momento de escribir este resumen, el Consorcio está en etapa de consolidación. En esta presentación se expondrán las experiencias de este esfuerzo, los retos enfrentados y las estrategias para enfrentarlos. Se compartirá la participación en y el impacto sobre las políticas en salud pública en América Central respecto a la enfermedad renal crónica. Asimismo, se discutirá los planes de acción para los próximos años.

**Conclusiones:** NeM requiere esfuerzos y estrategias internacionales de colaboraciones de investigación, comunicaciones, y de incidencia de las investigaciones sobre las políticas de salud. El Consorcio de investigación de NeM intenta con toda seriedad llenar este vacío.