

Enfermedad renal crónica de etiología desconocida o de origen no tradicional: ¿una epidemia global?

Catharina Wesseling^a, Ilana Weiss^b



DOI: 10.12961/apr.2017.20.04.1

Desde la década de los años 90, en diferentes regiones del mundo surgieron brotes de nefropatía crónica. Estas nefropatías regionales han sido identificadas a lo largo de la costa pacífica desde el sur de México hasta Panamá (nefropatía mesoamericana), en las provincias Central-Norte y Norte de Sri Lanka (nefropatía de Sri Lanka) y en la provincia Andhra Pradesh en India (nefropatía de Uddanam)^{1,2}. La etiología de estas nefropatías era un misterio, ya que no se relacionaban con la epidemia global de diabetes, hipertensión y obesidad. La enfermedad es conocida en inglés como 'chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu)' mientras que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) la denominó 'enfermedad renal crónica de origen no tradicional (ERCnt)'. La ERCnt se presenta principalmente en trabajadores jóvenes o de mediana edad de zonas agrícolas tropicales pobres, más frecuentemente en hombres que en mujeres. Los trabajadores más afectados son cortadores de caña de azúcar en Mesoamérica, agricultores de arroz en Sri Lanka y agricultores de marañón, coco y arroz en India. En Mesoamérica también se han encontrado altos índices de ERC en trabajadores de la construcción y minería, entre otros. Hay consenso entre la mayoría de investigadores que existe un fuerte componente ocupacional^{1,2}.

La ERCnt se ha convertido en una serie de epidemias regionales de gran impacto socioeconómico y de difícil manejo para las autoridades de salud. La enfermedad es asintomática hasta etapas avanzadas. En la mayoría de los países donde ocurre, no existen facilidades adecuadas de terapia renal sustitutiva y miles de trabajadores han muerto en las últimas décadas. Durante 2000-2009, la mortalidad por ERC ha sido hasta unas 10 veces más alta en Nicaragua y El Salvador que en Estados Unidos³, y en foros científicos se han presentado mortalidades extremas de 300 por 100.000 habitantes en las comunidades más afectadas. Aunque no hay datos exactos, en Sri Lanka y en India la mortalidad por causas renales también es muy elevada. No se ha establecido con certeza que las nefropatías en diferentes regiones del mundo corresponden a la misma entidad clínica, sin embargo, hay similitudes²: todas se comportan como una nefritis túbulo-intersticial sin proteinuria significativa, pero biopsias de cortadores de caña de Nicaragua y El Salvador muestran también patología glomerular primaria importante⁴.

Varios factores de riesgo han sido sugeridos como causas e investigados en diferente grado, entre ellos plaguicidas (especial-

mente el herbicida glifosato) y metales pesados (especialmente cadmio y arsénico); el consumo excesivo de medicamentos nefrotóxicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y antibióticos (aminoglucósidos), de alcohol ilegal y de bebidas azucaradas (fructosa); la hiperuricemia y predisposición genética; el ácido aristolóquico, agentes infecciosos (leptospirosis, hantavirus, malaria) y, en forma creciente, estrés térmico^{1,2,5,6}.

Inicialmente, el carácter clínico túbulo-intersticial de las nefropatías regionales sugería una etiología tóxica, especialmente cadmio, arsénico y plaguicidas. Durante el siglo pasado ocurrieron otros brotes de ERCnt de origen tóxico por metales pesados, notoriamente la enfermedad itai-itai en Japón debido a la ingesta de pescado contaminado con cadmio. Padecimientos relacionados con arsénico se han detectado tanto en Mesoamérica como en Sri Lanka. Sin embargo, los estudios sobre la contaminación con metales pesados no son convincentes, porque en general los patrones de contaminación no coinciden con el patrón de distribución de las nefropatías regionales o los niveles de contaminación no son suficientemente altos para causar una epidemia². Respecto a los agroquímicos, hay cientos de ingredientes activos de plaguicidas con diferentes perfiles tóxicos; su uso es muy heterogéneo en cultivos, países y períodos. No se ha identificado un plaguicida nefrotóxico de uso intensivo y extensivo en múltiples países y cultivos que pueda explicar epidemias de esta magnitud y extensión. Sin embargo, tanto investigadores como poblaciones de zonas afectadas siguen preocupados por el papel de los plaguicidas. Una reciente revisión de literatura científica sobre la asociación de plaguicidas con ERC concluyó que varios estudios realizados en regiones sin epidemias evidencian que la exposición a plaguicidas nefrotóxicos constituye un riesgo para desarrollar enfermedad renal terminal, mientras que los estudios en regiones con epidemias de ERCnt prácticamente no proveen evidencia para apoyar la hipótesis de los plaguicidas como causa. Sin embargo, debido a que en la mayoría de los estudios la evaluación de exposición es cruda, no se puede descartar en forma definitiva un papel de los plaguicidas en el origen o progreso de la enfermedad⁷.

Hoy día, existe consenso de que el estrés térmico es un factor clave en la nefropatía mesoamericana. Hace mucho tiempo se conoce la asociación entre el golpe de calor y la insuficiencia renal aguda (IRA), pero la hipótesis de que la exposición crónica al ca-

a. Unit of Occupational Medicine, Institute of Environmental Medicine (IMM), Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia.

b. La Isla Network (LIN), ADA, Michigan, Estados Unidos.

Correspondencia:

Catharina Wesseling

Unit of Occupational Medicine, Institute of Environmental Medicine (IMM), Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia.
inekwesseling@gmail.com

lor con deshidratación recurrente podría llevar a la insuficiencia renal terminal no fue inicialmente aceptada. La evidencia para el estrés térmico crónico como causa esencial es creciente y fuerte en el caso de la nefropatía mesoamericana, mientras que este factor prácticamente no ha sido investigado en Sri Lanka e India. Algunos investigadores han propuesto que ERCnt es una enfermedad ocupacional relacionada con el calentamiento global⁸. Existen datos epidemiológicos y experimentales que muestran que la exposición a estrés térmico afecta la salud renal. Las poblaciones más afectadas son trabajadores que hacen grandes esfuerzos físicos en climas muy cálidos. El esfuerzo cardíaco de cortadores de caña de azúcar es similar o superior al esfuerzo experimentado durante ejercicios intensos prolongados, como carreras de aventuras o ejercicios militares de varios días, aunque los cortadores de caña realizan esta labor diariamente durante meses⁹. Diversos estudios han demostrado deshidratación en estos trabajadores durante la jornada y un deterioro de su función renal a lo largo de una temporada de cosecha. Según los resultados del Programa WE, - un estudio de intervención en cortadores de caña en El Salvador -, la provisión de agua, descanso y sombra parece detener el deterioro de la función renal durante la cosecha¹⁰. A nivel experimental se ha mostrado que ratones expuestos a calor sin poder hidratarse durante el día desarrollan daño túbulo-intersticial renal. La fisiopatología del riñón es compleja y se han señalado varios mecanismos que estarían involucrados en la patología renal por deshidratación crónica, incluyendo la liberación crónica de vasopresina por hiperosmolaridad periódica, activación anormal de la ruta del poliol con producción y metabolismo de fructosa, la formación de radicales libres, estrés oxidativo por producción de ácido úrico en la corteza renal, e hipertensión glomerular y lesiones tubulares por niveles séricos altos de ácido úrico¹¹.

Actualmente, la mayoría de investigadores opinan que la etiología de la ERCnt es multicausal. En el 2016, el Consorcio para la Investigación de la Nefropatía Mesoamericana (CENCAM) en conjunto con el Comité Científico de la 2a Reunión Internacional sobre la Nefropatía Mesoamericana (San José, Costa Rica, noviembre 2015) emitieron una declaración que, con base en la evidencia existente, el estrés térmico ocupacional es un factor clave probable, mientras que se descarta que la ingesta de alcohol y los metales pesados juegan un papel importante. Además, recomendaron más investigación respecto al papel de plaguicidas específicos, los AINEs, agentes infecciosos, factores genéticos y los determinantes sociales en el origen y la evolución de la enfermedad, y sobre la interacción de estrés térmico con diferentes factores de riesgo¹².

La investigación y discusión sobre determinantes sociales ha quedado rezagada ante la presión de encontrar una etiología biológicamente plausible que permita implementar intervenciones para prevenir y controlar la ERCnt. Sin embargo, todas las nefropatías regionales ocurren en poblaciones vulnerables expuestas a factores de riesgo conocidos o aún no conocidos, selectivos para sus condiciones de pobreza. Los trabajadores afectados en extrema pobreza tienen una nutrición deficiente, usualmente con un gasto calórico por encima de su ingesta, además de exposiciones a diversos agentes tóxicos e incidencia alta de enfermedades infecciosas como leptospirosis, dengue y malaria, chikungunya y zika. Un estado

de deshidratación probablemente aumenta el impacto de casi cualquier otra exposición nociva. La pobreza propicia además otros factores que inciden negativamente en el progreso de la enfermedad, como diagnósticos tardíos, insuficiente acceso a servicios de salud y la casi ausencia de terapia renal sustitutiva efectiva y segura.

Siempre persisten las preguntas: ¿Por qué trabajadores expuestos a trabajo extenuante en clima caliente desarrollan ERCnt en algunas regiones y en otras no, y por qué ahora sí y antes no? O: ¿Por qué los trabajadores expuestos a plaguicidas o un plaguicida específico desarrollan ERCnt en algunas regiones y en otras no? Una consecuencia de que la ERCnt afecta principalmente poblaciones vulnerables en países en desarrollo es la ausencia general de vigilancia, exacerbada para trabajadores migrantes que no son vinculados al sistema de vigilancia de sus países de origen ni de los países donde trabajan. Un estudio en Costa Rica, mostró que hace 40 años la mortalidad por ERC empezó a aumentar significativamente en hombres en la zona epidémica de Guanacaste, fenómeno que pasó desapercibido durante décadas ante otras causas de mortalidad temprana y una esperanza de vida más corta¹³. Es interesante mencionar un reporte de casos en Sudáfrica de 1970 que describe cómo algunos mineros después de un golpe de calor con una aparente recuperación desarrollaron ERC¹⁴. Conforme aumenta la investigación sobre ERCnt, involucrando redes internacionales, la enfermedad parece estar presente alrededor del mundo, siempre en poblaciones con características similares: trabajadores pobres desarrollando labores pesadas en calor extremo. Médicos e investigadores han informado de exceso de morbilidad y mortalidad por ERCnt en migrantes de Nepal trabajando en Qatar, Indonesia, las Filipinas, Sudán, Tanzania, Camerún, Sudáfrica, Perú, Brasil, Ecuador, México y hasta en Estados Unidos. Se están desarrollando algunas iniciativas importantes para conocer mejor la extensión global de estas nefropatías y conocer mejor la etiología. Bajo el liderazgo de La Isla Network (LIN), investigadores en diferentes países de las Américas, África y Asia han iniciado estudios en poblaciones en riesgo donde replican metodologías desarrolladas en Centroamérica. Existe una colaboración internacional, liderada por patólogos y nefrólogos del Karolinska Institutet en Suecia, para comparar biopsias renales entre Centroamérica, Sri Lanka e India, que busca determinar con certeza que estamos ante la misma entidad clínica. Hay otra colaboración internacional multicéntrica, liderada por epidemiólogos del London School of Hygiene and Tropical Medicine, para aplicar un cuestionario corto y pruebas de función renal según el protocolo estandarizado del Disadvantaged Populations eGFR Epidemiology Study (DEGREE), buscando determinar dónde y quiénes están afectados, y encontrar indicios sobre etiología a ser investigados más a fondo en estudios con diseños analíticos. Ojalá muchos de los países mencionados participen en DEGREE¹⁵.

En conclusión, en múltiples regiones del mundo se están manifestando epidemias de ERCnt. La evidencia científica apunta hacia estrés térmico como factor clave en Mesoamérica. Aún se debe confirmar que las diferentes nefropatías regionales son una misma entidad clínica y corresponden a la misma etiología, pero es de esperar que las actuales colaboraciones investigativas multinacionales den respuestas importantes como base para soluciones técnicas y políticas. Sin embargo, es fundamental reforzar esfuerzos de investigación respecto al contexto socioeconómico para formular soluciones eficaces para esta enfermedad silenciosa y mortal.

REFERENCIAS

1. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D. Resolving the enigma of the Mesoamerican Nephropathy - MeN - A research workshop summary. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:396-404.
2. Wegman D, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Wesseling C (eds). Mesoamerican Nephropathy: Report from the Second International Research Workshop on MeN. Heredia, C.R.: SALTRA / IRET-UNA, 2016 [Accedido 12 jul 2017]. Disponible en: http://www.saltra.una.ac.cr/index.php?option=com_content&view=article&id=41&Itemid=155 (33).
3. Ordunez P, Martinez R, Reveiz L, Chapman E, Saenz C, Soares da Silva A, et al. Chronic kidney disease epidemic in Central America: Urgent public health action is needed amid causal uncertainty. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3019.
4. Wijkström J, González-Quiroz M, Hernandez M, Trujillo Z, Hultenby K, Ring A, et al. Renal Morphology, Clinical Findings, and Progression Rate in Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:626-36.
5. 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.
6. Gifford FJ, Gifford RM, Eddleston M, Dhaun N. Endemic Nephropathy Around the World. *Kidney Int Rep.* 2017;2:282-92.
7. Valcke M, Levasseur ME, Soares da Silva A, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. *Environ Health.* 2017;16:49.
8. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, Diaz HF, García-Trabanino R, Taduri G, et al. Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1472-83.
9. Lucas RA, Bodin T, García-Trabanino R, Wesseling C, Glaser J, Weiss I, et al. Heat stress and workload associated with sugarcane cutting - an excessively strenuous occupation! *Extrem Physiol Med.* 2015, 4 Suppl 1:A23.
10. Wegman DH, Apelqvist J, Bottai M, Ekström U, García-Trabanino R, et al. Intervention to diminish dehydration and kidney damage among sugarcane workers. *Scand J Occup Environ Health.* 2017; ahead of print, doi: 10.5271/sjweh.3659.
11. Roncal-Jimenez C, Lanaspá MA, Jensen T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Mechanisms by Which Dehydration May Lead to Chronic Kidney Disease. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 3:10-3.
12. 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. 2016 [Accedido 12 jul 2017]. Disponible en: <http://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/12874/MeN%202015%20Statement%20Espa%C3%B1ol%20%281%29.pdf?sequence=4>.
13. 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;72:714-21.
14. Kew MC, Abrahams C, Seftel HC. Chronic interstitial nephritis as a consequence of heatstroke. *Q J Med.* 1970;39:189-99.
15. Caplin B, Jakobsson K, Glaser J, Nitsch D, Jha V, Singh A, Correa-Rotter R, Pearce N. International Collaboration for the Epidemiology of eGFR in Low and Middle Income Populations - Rationale and core protocol for the Disadvantaged Populations eGFR Epidemiology Study (DEGREE). *BMC Nephrol.* 2017;18:1.

**XV CONGRESO LATINOAMERICANO
DE SALUD OCUPACIONAL**
11-13 de octubre de 2017, Guatemala (Guatemala)

Información:
alsoguatemala2017@asomet.org
<http://congreso.alsoweb.net>

**XXXV CONGRESO INTERNACIONAL DE SALUD
LABORAL Y MEDICINA DEL TRABAJO**
17-20 de octubre de 2017, Dusseldorf (Alemania)

Información:
www.aplusa-online.com

**PARA UN AMBIENTE DE TRABAJO DIGITAL
SALUDABLE**
18-20 de octubre de 2017, Estocolmo (Suecia)

Información:
Cecilia Weckman,
NIVA, Arinatie 3A, FI-00370 Helsinki, Finlandia
Tel.: +358 40 1258 748
cecilia.weckman@niva.org; info@niva.org
www.niva.org

**SIMPOSIO INTERNACIONAL SOBRE SALUD
Y SEGURIDAD EN EL TRABAJO - SESAM 2017**
19 de octubre de 2017, Bucarest (Rumanía)

Información:
National Institute for Research and Development
in Mine Safety and Protection to Explosion
INSEMEX 32-34 G-ral Vasile Milea Street, Postcode 332 047,
Petrosani, Hunedoara County, Rumania
Tel.: +40 254 541 621 o +40 254 541 622
Fax.: +40 254 546 277
insemex@insemex.ro
<http://sesam2017.insemex.ro/?id=home>

**ENTENDER LAS PEQUEÑAS EMPRESAS
USE2017**
25-27 de octubre de 2017, Denver, Colorado (EEUU)

Información:
contact@useconference.com
<https://useconference.com>