



Resumen Ejecutivo de Estudio de Alcance Epidemiología de Enfermedad Renal Crónica en Nicaragua

**Preparado para el Proceso de Diálogo en Insuficiencia Renal Crónica
convocado por la CAO**

**Informe Independiente Preparado por la Escuela de Salud Pública
de la Universidad de Boston
Investigador Principal: Profesor Daniel Brooks, DSc**

Diciembre 2009

*Oficina del Asesor en Cumplimiento/Ombudsman
Corporación Financiera Internacional/
Organismo Multilateral de Garantía de Inversiones
www.cao-ombudsman.org*

I. Antecedentes

El presente documento es un resumen de un informe más amplio que se elaboró como parte de un contrato expedido a la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston (BUSPH) por la Oficina del Asesor de Cumplimiento/Ombudsman (CAO) de la Corporación Financiera Internacional (CFI) y la Agencia Multilateral de Garantía de Inversiones (MIGA) del Grupo del Banco Mundial. El informe es un componente de un proceso que fue iniciado a raíz de una queja presentada por el Centro Internacional del Derecho Ambiental en nombre de la Asociación Chichigalpa por la Vida (ASOCHIVIDA), una organización de individuos que trabajaban en el Ingenio San Antonio (ISA), que es propiedad de la Nicaragua Sugar Estates Limited (NSEL). La queja alegaba que la CFI no abordó la salud y el bienestar de los trabajadores o del medio ambiente al otorgar un préstamo sustancial a la NSEL, el principal ejemplo de daño siendo una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC), también denominada como insuficiencia renal crónica (IRC).

En respuesta a la queja inicial, la CAO llevó a cabo una investigación preliminar y recomendó que se iniciara un proceso de diálogo (en lo sucesivo el "Diálogo") entre los representantes de ASOCHIVIDA y NSEL y convocado por la CAO. Las primeras reuniones del diálogo llevaron a la elaboración de los términos de referencia (TdR) para un Estudio de Alcance con la finalidad de considerar las siguientes dos preguntas: (1) ¿Cuáles son las causas de la ERC en la zona de occidente de Nicaragua? y (2) ¿Existe alguna relación entre las prácticas del ISA y las causas de la ERC?

La Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston (BUSPH) fue seleccionada por los participantes en el diálogo para realizar el estudio de alcance, y hemos reunido un equipo de investigadores con experiencia en epidemiología (Dr. Daniel Brooks y Dra. Ann Aschengrau), salud ocupacional y ambiental (Dr. Michael McClean y Dra. Madeleine Scammell), nefrología (Dr. James Kaufman y Dr. Daniel Weiner), y medicina preventiva (Dra. Oriana Ramírez Rubio) para llevar a cabo las siguientes tareas:

1. Revisar la información que está disponible acerca de la ERC en Nicaragua, identificar brechas en los datos, evaluar la factibilidad y la utilidad de estudios adicionales e identificar opciones de diseño del estudio que podrían suministrar la información necesaria;
2. Realizar viajes de investigación a Nicaragua para reunirse con los participantes del diálogo (ASOCHIVIDA y NSEL) y otras partes interesadas (MINSAs, proveedores de servicios médicos, investigadores), con el fin de recopilar información;

3. Preparar una presentación de las opciones de diseño del estudio y recomendaciones basada en la información generada en las tareas 1 y 2 y los mejores criterios profesionales;
4. Presentar y discutir las opciones de diseño del estudio y recomendaciones en un taller con los participantes del diálogo; y
5. Elaborar un informe final que propone las actividades del estudio que contribuirán a contestar las dos preguntas causales planteadas por los participantes en la Mesa de Diálogo.

Como se describe en la sección V, el equipo medular para el estudio de alcance será ampliado para incluir a otros investigadores de Nicaragua y Estados Unidos para lograr las actividades planificadas.

A diferencia de muchos estudios académicos, hemos abordado este proyecto desde la perspectiva de una respuesta a una emergencia de salud pública más que como una investigación académica. Este proyecto se está llevando a cabo como parte de un proceso cuidadosamente navegado en el que las múltiples partes interesadas están participando para contestar preguntas prácticas de interés mutuo. Como tal, un componente importante de este esfuerzo es garantizar que abordamos los asuntos que son más relevantes para los participantes del proceso de diálogo. No hemos propuesto un estudio integral de gran escala que se realizaría durante un período relativamente largo, sino que más bien hemos propuesto pasos discretos a corto plazo que han sido diseñados para abordar las brechas claves en los datos, las preocupaciones de los participantes del diálogo y que, en nuestra opinión, tienen el potencial de generar información de alto impacto.

¿Qué es una enfermedad renal crónica (ERC)?

La enfermedad renal crónica está definida ya sea por una tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida o por evidencia de daño renal. Los primeros estadios se manifiestan con leve daño renal, que está comúnmente marcado por albúmina en la orina. Los síntomas clínicos a menudo no aparecen hasta los estadios tardíos cuando la TFG empeora. Las investigaciones acerca de las causas de la ERC sugieren que posiblemente hay múltiples factores involucrados en cada estadio, incluidos factores de susceptibilidad (que aumentan la vulnerabilidad al daño renal), factores de iniciación (que causan daño renal), y factores de progresión (que causan empeoramiento del daño) (Levey 2007).

La ERC, un problema de salud mundial

Reflejando su creciente incidencia y prevalencia, la ERC es un problema importante de salud pública a nivel mundial. Su prevalencia en países desarrollados como los Estados Unidos actualmente tiene un rango de 13-16% (por ejemplo, Coresh 2007, Zhang, 2008, Chadban, 2003) y probablemente

refleja altas tasas de obesidad. Las causas principales son diabetes e hipertensión (Collins, 2009).

Menos se sabe acerca de la frecuencia de la ERC en los países en desarrollo; sin embargo, estudios de tamizaje han reportado prevalencias que varían de 2 a 16% (por ejemplo, Sumaili, 2009; Singh, 2009; Chen, 2009; Ito, 2008; Gutiérrez-Padilla, 2009). Además, los estudios en los países en desarrollo por lo general observan una alta prevalencia de hipertensión y diabetes en la población afectada (por ejemplo, Sumali, 2009; Singh, 2009), pero la diabetes y la hipertensión parecen ser una causa menos común de ERC en estos países.

Las toxinas ambientales son también causas conocidas de ERC que a menudo se han vinculado a variaciones geográficas notables en la prevalencia. Ejemplos incluyen la ocurrencia de nefropatía asociada con la ingestión de alimentos contaminados con cadmio y mercurio en el Japón, ocratoxina A en Túnez y ácido aristolóquico en los Balcanes (Jarup, 2002; Lesato, de 1977; Abid, 2003; Bamias, 2008; Debelle, 2008).

La ERC observada a lo largo de la costa del Pacífico en la región centroamericana, incluida Nicaragua, no parece concordar con los patrones epidemiológicos demostrados en los países desarrollados. La evidencia sugiere que la ERC en Nicaragua afecta a una población más joven, predominantemente masculina en su edad más productiva. A pesar de numerosas investigaciones previas, persisten muchas incógnitas con respecto a la etiología, factores de riesgo, prevalencia e incidencia en Nicaragua y en otros lugares. Por ende, es imperativo ampliar y profundizar nuestro conocimiento con miras a desarrollar políticas y prácticas de prevención que reduzcan la tasa de esta enfermedad devastadora.

II. Investigaciones existentes sobre la ERC en Nicaragua: evidencia, interpretación y limitaciones

Datos sobre la ERC en Nicaragua

Estadísticas de mortalidad y estudios de prevalencia

Los datos nacionales de mortalidad disponibles desde 1992 hasta 2005 indican que la tasa de mortalidad debido a ERC es mucho más alta en León y Chinandega que en otros departamentos. Además, estos datos muestran que la mortalidad en el país en su conjunto ha aumentado con el tiempo, de aproximadamente 4.5 por 100.000 habitantes en 1992 a 10.9 por 100.000 en 2005; los mayores aumentos han ocurrido en León y Chinandega. Las altas tasas de mortalidad en León y Chinandega fueron observadas en todos los grupos etáreos, incluyendo edades de 15 a 49 años. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad también fueron mucho más altas entre los hombres que entre las mujeres, particularmente en estos dos departamentos.

Desde 2003, se han realizado varios estudios de prevalencia basados en la creatinina sérica, sobre todo en León y Chinandega. Estos estudios, que

estaban basados en muestras comunitarias aleatorias y usaron una TFG estimada (TFGe) como la medida de la ERC, proporcionan los datos más confiables sobre la prevalencia de la ERC (Torres 2007, Torres 2008a, Torres 2008b, Aragón 2009, Brookline 2008). Las tasas de prevalencia observadas en estos estudios variaban de 0-13,1% (mediana: 8,7%) y eran superiores al 8,0% en las comunidades de caña de azúcar, banano y minería de Candelaria, La Isla, el casco urbano de Chichigalpa y Quezalguaque. Las tasas más bajas fueron en las comunidades de café y servicios. Con la excepción del noreste de León, estos estudios encontraron que los hombres tenían una tasa de prevalencia sustancialmente más alta que las mujeres, con rangos que oscilaban entre 3.1 y 38.1 y aumentando a cocientes incluso más altos entre los casos más avanzados.

Basado en nuestra revisión de los datos de mortalidad y prevalencia, hemos sacado las siguientes conclusiones:

1. *La ocurrencia de la ERC es más alta en los departamentos de León y Chinandega en comparación con otras áreas de Nicaragua.* Los datos de mortalidad proporcionan una fuerte evidencia de que la ERC es más común en León y Chinandega que en otras áreas del país. Aunque no podemos descartar la posibilidad de que la elevación observada en las tasas de mortalidad en León y Chinandega sea atribuible a un sesgo en la selección o información, es difícil imaginar que estos factores pudieran explicar estos excesos tan grandes.
2. *La ocurrencia de la ERC en los departamentos de León y Chinandega es más alta entre los hombres que entre las mujeres.* La evidencia más fuerte indica que la ERC es más común en hombres que en mujeres en León y Chinandega porque se deriva de datos de mortalidad y estudios de prevalencia. Este hecho por sí solo es un indicio etiológico poderoso porque cualquier causa(s) identificada(s) debe ser consistente con esta observación.
3. *La ocurrencia de la ERC es más alta entre grupos etáreos más jóvenes en los departamentos de León y Chinandega en comparación con otras regiones de Nicaragua y los Estados Unidos.* Las estadísticas de mortalidad específicas por edad y los datos de prevalencia de Quezalguaque, Candelaria, La Isla y Chichigalpa, así como datos recolectados por ASOCHIVIDA, proporcionan una fuerte evidencia de que la ERC es más común en residentes jóvenes de León y Chinandega de lo que se esperaría.
4. *La ocurrencia de la ERC es elevada entre ciertos grupos ocupacionales, en comparación con la población en general.* El estudio de cinco comunidades en León y Chinandega realizado por UNAN-León CISTA muestra una clara diferenciación entre los hombres de acuerdo con la comunidad, con las tasas de prevalencia más altas observadas en las dos comunidades donde el cultivo de caña de azúcar y banano y la minería eran la principal actividad económica (Torres, 2007). La comunidad pesquera también tuvo una prevalencia relativamente alta, mientras que las comunidades cuyas economías estaban centradas principalmente en el café y servicios tuvieron tasas bajas.

Basado en la consideración de toda la evidencia, creemos que la interpretación más apropiada de los datos es la siguiente:

- (1) Hay una variación amplia en la prevalencia de la ERC por grupo ocupacional en la región.
- (2) Los trabajadores de la caña de azúcar son uno de los grupos ocupacionales con alta prevalencia de ERC.
- (3) Los trabajadores de la caña de azúcar no son los únicos que tienen una alta prevalencia de ERC.

Estos resultados no significan necesariamente que las exposiciones ocupacionales deben ser la causa de la ERC. Sin embargo, sugieren que una etiología ocupacional, ya sea individualmente o contributiva, es una hipótesis plausible que necesita abordarse.

Investigaciones epidemiológicas previas sobre la ERC en Nicaragua

Además de los datos de mortalidad y prevalencia, 22 estudios epidemiológicos únicos que examinaron hipótesis acerca de las posibles causas de la ERC en Nicaragua fueron revisadas. Estos estudios proporcionan resultados sobre una amplia variedad de exposiciones, incluyendo ciertas ocupaciones (generalmente definidas ya sea como trabajo agrícola o trabajo de caña de azúcar), metales pesados, y plaguicidas; condiciones médicas, incluyendo deshidratación, infecciones en el tracto urinario, diabetes e hipertensión; el uso de antiinflamatorios no esteroideos; el consumo de alcohol y lija; tabaquismo y una historia familiar de enfermedad renal. Tomado juntos, estos estudios reportaron asociaciones positivas bastante consistentes para (1) trabajo agrícola; (2) exposición a plaguicidas; (3) deshidratación; (4) hipertensión; (5) consumo de lija; y (6) una historia familiar de ERC. Los resultados para las restantes exposiciones fueron inconsistentes o esencialmente nulos. Sin embargo, debido a sus limitaciones (muchas de ellas inevitables), la mayoría de estos estudios han servido mejor como una etapa preliminar de conocimiento al tamizar las hipótesis en lugar de ensayarlas.

Limitaciones de los conocimientos actuales

La validez de muchos de los estudios fue difícil de evaluar porque a menudo no teníamos acceso a las descripciones completas de las metodologías de los estudios. Por ejemplo, a menudo fue un reto determinar si un sesgo estaba presente o si los factores de confusión fueron controlados adecuadamente. Sin embargo, incluso entre los estudios con suficiente descripción, identificamos varias limitaciones que hacen su interpretación problemática. Estas incluyen factores de confusión no controlados, sesgo de memoria debido al uso de entrevistas para recolectar datos de exposición retrospectivos, la falta de consideración de los efectos sinérgicos de dos o más factores de riesgo, la clasificación errónea de la información de exposición y el bajo poder estadístico derivado de un número pequeño de sujetos.

Uno de los aspectos más preocupantes de este cuerpo de investigaciones es la falta de control de los factores de confusión. Los factores de confusión significan que la asociación no es válida porque hay una mezcla de efectos entre la exposición, la enfermedad y una tercera variable externa conocida como confusora. La evidencia de la falta de control de los factores de confusión entre los estudios revisados incluye la falta de control de cualquier variable confusora en algunos estudios, el control de solamente un número limitado de variables de confusión en la mayoría de los otros estudios con poca o ninguna justificación para controlar ciertos factores de confusión mientras se omiten otros. Por ejemplo, asociaciones independientes fuertes fueron reportadas para dos asociaciones relacionadas –una historia de infecciones en el tracto urinario y el uso de AINES; sin embargo, debido que los análisis que examinaban una exposición no controlaban la otra, es imposible determinar si estas asociaciones son válidas o si se confunden entre sí.

Otro problema importante es el sesgo de memoria, que se deriva del uso de entrevistas para recolectar datos de exposición retrospectivos. El sesgo de memoria ocurre cuando hay un nivel diferencial de precisión en la información suministrada por los grupos comparados (por ejemplo, casos y controles). En este contexto, la concientización generalizada, aunada a fuertes ideas sobre las posibles causas de la ERC, podría hacer que aquellos que ya han sido diagnosticados con ERC (casos) reporten un nivel diferente de precisión que aquellos que todavía no han sido diagnosticados (controles).

Otra limitación es la clasificación errónea de la exposición, que es uno de los problemas más comunes en las investigaciones epidemiológicas. Este problema puede surgir cuando se utilizan categorías amplias para clasificar la exposición. Por ejemplo, algunos estudios definieron la exposición como "trabajo agrícola" o "exposición a plaguicidas", a pesar de que es probable es solamente ciertos tipos o aspectos del trabajo agrícola y solamente determinados tipos de plaguicidas aumentan el riesgo de ERC. Aunque las clasificaciones amplias de las exposiciones dan una idea general de una causa putativa, hacen que sea difícil identificar medidas preventivas eficaces y tienden a sesgar los resultados hacia lo nulo (por ejemplo, mostrando poca o ninguna asociación). La clasificación errónea también puede surgir para exposiciones "clínicas". Por ejemplo, las infecciones en el tracto urinario no son comunes en los hombres, no obstante, esta condición fue reportada con frecuencia entre sujetos masculinos, particularmente aquellos con ERC.

Otra desventaja de los estudios previos es que no toman en cuenta el impacto de dos o más factores que pueden estar trabajando en concierto para producir una ERC, y que juntos pueden aumentar el riesgo de enfermedad más allá de lo que nosotros esperaríamos si simplemente se suman los riesgos asociados con cada factor por sí solo. Por ejemplo, la depleción de volumen puede hacer que los riñones sean más susceptibles a los efectos de otras exposiciones, como

metales pesados y uso de AINES. Si bien cada factor por sí solo puede llevar a un aumento leve del riesgo, la combinación de ambos factores puede llevar a un aumento grande del riesgo.

Por último, pero no menos importante, ninguno de los estudios existentes prueban otras hipótesis sobre las causas de la ERC en Nicaragua, incluyendo la exposición a ácido aristolóquico (conocido por causar ERC en los Balcanes); enfermedades infecciosas conocidas; y el uso de antibióticos nefrotóxicos y otros fármacos.

En resumen, los 22 estudios epidemiológicos proporcionan resultados sobre una gama amplia de causas hipotéticas de ERC. En conjunto, estos estudios reportaron asociaciones positivas relativamente consistentes para el trabajo agrícola, exposición a plaguicidas, deshidratación, hipertensión, consumo de lija, e historia familiar de ERC. Asociaciones positivas fueron observadas para estas seis exposiciones incluso entre los pocos estudios que controlaron las variables de confusión. Los resultados para las restantes exposiciones fueron inconsistentes o esencialmente nulos. Debido que los resultados positivos fueron relativamente consistentes y algunos factores de confusión no fueron controlados, tenemos un poco más confianza en su validez. Sin embargo, como se ha señalado anteriormente, todos los estudios previos estaban basados en cuestionarios y por lo tanto no podemos excluir la posibilidad de que el sesgo de memoria (así como otros problemas) explique las conclusiones de estos estudios. Por lo tanto, como se describe en mayor detalle en la sección IV, recomendamos que se adopte un enfoque totalmente diferente para futuros estudios de la ERC en Nicaragua. En lugar de depender exclusivamente en cuestionarios, nuestro enfoque recomendado incluye muestreo ambiental, análisis de muestras biológicas, observación del trabajo, y un estudio de cohortes basado en registros, entre otras actividades.

III. Áreas de investigación potencial

Aunque los datos resumidos en la sección II proporcionan pistas importantes, nuestro punto de vista es que no hay pruebas suficientes para sacar conclusiones acerca de la(s) causa(s) de las elevadas tasas de ERC.

Aunque puede haber un solo agente etiológico responsable de la excesiva ocurrencia de la ERC en Nicaragua, también es muy posible que no existe una sola causa de ERC, sino una combinación de factores que aumentan la susceptibilidad, llevan a la iniciación, y aceleran la progresión. Por lo tanto, las posibles causas necesitan considerarse no sólo de manera individual, sino como actuando juntas potencialmente. Como un ejemplo hipotético, una exposición ocupacional o ambiental podría aumentar el riesgo de ERC solamente en presencia de una enfermedad infecciosa. Esta noción de factores múltiples o sinérgicos complica el esfuerzo para identificar claramente las razones detrás de la epidemia de ERC.

Basado en nuestra revisión de los estudios descritos anteriormente, nuestra revisión de la literatura, y nuestras conversaciones con neurólogos, epidemiólogos, expertos en salud ambiental y ocupacional, ASOCHIVIDA, NSEL, y la CAO, hemos resumido 17 áreas de investigación potencial. La siguiente tabla describe estas hipótesis y presenta nuestra evaluación de las implicaciones para nuestro futuro trabajo. Por favor consúltese el informe completo para las referencias.

Áreas de investigación potencial	Implicaciones de las acciones
<p><u>Agroquímicos:</u> Los agroquímicos incluyen una variedad de compuestos sintéticos, que a menudo se combinan en diferentes momentos durante el ciclo agrícola dependiendo de la plaga y el cultivo. Las regiones de Chinandega y León actualmente son áreas de alta producción de caña de azúcar e históricamente eran áreas de alta producción de algodón. Hay preocupaciones entre los trabajadores de que la exposición a agroquímicos es una de las causas de ERC.</p>	<p>La principal evidencia a favor de la hipótesis de los agroquímicos es la altamente probable exposición a sustancias químicas entre los trabajadores. Aunque la asociación entre los agroquímicos y la ERC es desconocida, la exposición a agroquímicos está asociada a una gama de otros efectos en la salud. Estamos tratando esto como una hipótesis de alta prioridad, y examinaremos esta hipótesis mediante un muestreo ambiental, la revisión de los registros ocupacionales, y posiblemente un muestreo biológico.</p>
<p><u>Depleción de volumen:</u> Aunque la depleción de volumen no es una causa reconocida de ERC, se reconoce que predispone a una lesión renal aguda. De hecho, el uso de la expansión de volumen profiláctica es la piedra angular para la prevención de una lesión renal aguda después de la administración de agentes nefrotóxicos.</p>	<p>Probablemente la depleción de volumen es una ocurrencia común en cualquier población de trabajadores expuestos a la combinación de altas temperaturas ambientales y esfuerzo físico extenuante. Examinaremos esta hipótesis a través de la observación del trabajo y la revisión de los registros médicos y ocupacionales.</p>
<p><u>Daño muscular</u> El daño muscular (rabdomiolisis) es una causa bien reconocida de insuficiencia renal aguda. Típicamente no se considera que es una causa de ERC, aunque la insuficiencia renal aguda está asociada con enfermedad renal crónica subsecuente. Además, hay informes aislados de nefritis intersticial crónica como consecuencia de la rabdomiolisis.</p>	<p>La rabdomiolisis es una causa reconocida, aunque rara, de daño renal agudo y puede ocurrir por ejercicio en exceso con golpe de calor. Con un creciente reconocimiento que los episodios de daño renal sub-clínico pueden conducir a ERC y la posibilidad que un deterioro muscular repetitivo se puede estar produciendo en los cañeros, esta etiología merece una atención específica. Examinaremos esta hipótesis a través de la observación del trabajo y la revisión de los registros médicos y ocupacionales.</p>
<p><u>Infecciones sistémicas:</u> Muchas infecciones están asociadas con la exposición ambiental (reflejando malas condiciones de higiene y saneamiento) y la exposición ocupacional. Es conocido que enfermedades infecciosas, como leptospirosis, hantavirus o malaria, causan insuficiencia renal aguda. Hay evidencia limitada relacionada a su papel como agentes causales de ERC. Sin embargo, los procesos de las enfermedades infecciosas pueden actuar como precursores o sinérgicamente con otros insultos nefrotóxicos.</p>	<p>Es difícil estudiar esta hipótesis. Exploraremos la posibilidad de usar muestras biológicas para analizar la presencia de leptospirosis con depósitos de IgG, y también usaremos los registros existentes, como los cuestionarios de tamizaje previos al empleo y los registros médicos. Sin embargo, la confiabilidad de estas fuentes probablemente no es muy alta y el rendimiento probablemente será bajo.</p>
<p><u>Metales pesados</u> La exposición crónica a metales pesados, sobre todo plomo y cadmio, está asociada con nefritis tubulointersticial crónica.</p>	<p>Sabemos poco acerca de las fuentes, distribución y niveles de exposición a plomo o cadmio en Nicaragua. Las fuentes potenciales incluyen exposición ocupacional, productos que contienen plomo (por ejemplo, pintura) y emisiones de</p>

	volcanes, que están presentes y activos en la región. Examinaremos esta hipótesis mediante muestreo ambiental del suelo, agua y alimentos y mediante muestreo biológico.
<p><u>Uranio</u> Estudios de animales, así como estudios de personas ocupacionalmente expuestas, han demostrado que el principal efecto del uranio en la salud es más bien una toxicidad renal química que un peligro de radiación.</p>	La principal fuente potencial de exposición a uranio en el noroeste de Nicaragua probablemente son las emisiones volcánicas. Examinaremos esta hipótesis a través del análisis ambiental del suelo, agua y alimentos.
<p><u>Ácido aristolóquico</u> El ácido aristolóquico obtenido de las semillas de la planta común <i>aristoloquiácea</i> es una nefrotoxina conocida y ha sido incriminada como la fuente de varias epidemias de ERC. Casos de nefritis intersticial crónica han sido vinculados a remedios herbarios que contienen ácido aristolóquico y pan preparado con trigo contaminado con semillas de <i>aristolochia clematidis</i>.</p>	Debido a su naturaleza establecida como nefrotoxina, el ácido aristolóquico se debe investigar. La <i>aristoloquiácea</i> es común en Nicaragua y las especies de aristoloquiáceas utilizadas para fines medicinales herbarios (p. ej., mordedura de serpiente) pueden tener nefrotoxicidad. El enfoque será identificar plantas utilizadas para remedios herbarios y examinar cualquier posible contaminación de los suministros de alimento.
<p><u>Medicamentos</u> Los medicamentos son una causa común de daño renal agudo y pueden estar asociados con ERC. Una de las epidemias clásicas de ERC fue asociada con el uso de analgésicos que contienen fenacetina. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) comunes, incluyendo ibuprofeno, naproxeno y diclofenac, todos los cuales se utilizan ampliamente en Nicaragua, ha sido asociado con ERC. Ciertos antibióticos también tienen toxicidad renal. La insuficiencia renal asociada exclusivamente con AINES es inusual; por el contrario, los AINES a menudo son una causa de insuficiencia renal aguda en el contexto de una depleción de volumen severa u otras nefrotoxinas.</p>	Debido a su uso común y naturaleza establecida como nefrotoxinas, el uso de AINES, combinado con el uso de analgésicos y aminoglucosidos, así como el uso de remedios herbarios tradicionales, serán investigados por medio de entrevistas cualitativas y la revisión de los registros médicos.
<p><u>Consumo de alcohol en general</u> En numerosos estudios epidemiológicos en los Estados Unidos y en otros lugares, el alcohol no se ha asociado con el desarrollo o la progresión de una enfermedad renal crónica. El consumo excesivo de alcohol está asociado con la hiperuricemia y hay evidencia sugestiva que la hiperuricemia puede afectar adversamente la función renal. El alcohol también tiene un efecto diurético y puede exacerbar la depleción de volumen.</p>	La principal evidencia a favor de la hipótesis del alcohol es el supuesto consumo mayor entre los hombres y su asociación con la ERC en un número de estudios. Es difícil estudiar esta hipótesis a menos que se utilice un cuestionario. Aunque recolectaremos datos cada vez que se presente la oportunidad, no estamos tratando esto como una hipótesis de alta prioridad.
<p><u>Guaro lija</u> El guaro lija (o simplemente "lija") es una forma de ron que se produce en una destilería comercial, supuestamente en condiciones apropiadas y seguras, y luego es enviada a granel a distribuidores independientes y minoristas pequeños donde es procesado adicionalmente y se vende en bolsas plásticas a los consumidores individuales. En el momento de producción, el ron es igual al que se vende en botellas, pero tiene una mayor concentración de etanol (95%). La "lija" no debe confundirse con el alcohol fabricado en casa. Se ha sugerido que la lija tiene una asociación independiente con un incidente de ERC que no se debió simplemente a que es una forma de alcohol, sino que posiblemente se debió a la introducción de</p>	La principal evidencia a favor de la hipótesis de la lija es el supuesto mayor consumo entre los hombres y su fuerte asociación repetida con la ERC en varios estudios. Sin embargo, debido a las dificultades en identificar un contaminante que probablemente solamente estuvo presente históricamente y esporádicamente, podría ser difícil avanzar mucho en la investigación del papel potencial del consumo de lija. Será útil conocer mejor las prácticas pasadas y presentes relacionadas con la fabricación, distribución, venta y consumo de lija, así como el valor potencial del análisis de muestras actuales. Comenzaremos con las entrevistas de los informantes claves y luego evaluaremos si existe una base para un estudio adicional.

<p>una toxina desconocida en algún lugar de la cadena entre la producción en la fábrica y el consumo individual.</p>	
<p><u>Cálculos renales</u> La nefrolitiasis es una causa reconocida de insuficiencia renal. Se sabe que los cálculos ocurren más comúnmente en personas que trabajan a altas temperaturas ambientales. Por lo tanto, es posible que haya un riesgo mayor de cálculos renales, posiblemente relacionado con la ERC en Nicaragua.</p>	<p>Aunque los factores de riesgo de cálculos renales son prevalentes en la población de interés, los cálculos renales son considerados una causa rara de ERC. Sin embargo, dada la facilidad de identificación de los ultrasonidos existentes y la alta prevalencia reportada entre personas con ERC, investigaremos esta hipótesis utilizando los registros médicos.</p>
<p><u>Enfermedad renal estructural</u> La enfermedad renal estructural abarca un grupo amplio de enfermedades renales tanto congénitas como adquiridas, que usualmente son reconocidas fácilmente con imágenes renales utilizando ya sea ultrasonido o tomografía computarizada.</p>	<p>Es poco probable que la enfermedad renal estructural explique la mayor prevalencia de ERC en Nicaragua, pero la prevalencia se puede determinar fácilmente con una revisión de las ecografías renales que existen en los registros médicos.</p>
<p><u>Diabetes</u> La diabetes es una causa principal de ERC alrededor del mundo, sobre todo en los países desarrollados debido a la agravada epidemia de la obesidad. La enfermedad renal diabética eventualmente se desarrolla en un 25-50 % de los pacientes con diabetes, aunque la mayoría de estas personas no desarrollan insuficiencia renal. La prevalencia generalmente baja de la diabetes, incluso entre personas con ERC en Nicaragua, sugiere que aunque la diabetes es un factor de riesgo importante para desarrollar ERC a nivel individual, probablemente representa solamente una pequeña parte de la ocurrencia excesiva de ERC a nivel de la población. Ningún riesgo de género específico se ha identificado.</p>	<p>Basado en los datos disponibles, no parece que la diabetes es una causa principal de ERC en los trabajadores de caña. Sin embargo, debido que la diabetes es una causa conocida y común de ERC, su prevalencia en la población afectada será estimada. Exploraremos esta hipótesis mediante la revisión de los registros médicos.</p>
<p><u>Hipertensión</u> Debido que la hipertensión es altamente prevalente en los países desarrollados, es una causa importante de ERC que representa del 25 al 40% de los casos de insuficiencia renal. Sin embargo, la hipertensión ocurre también como una complicación de ERC. Alrededor del 80 al 85% de los pacientes con ERC desarrollarán hipertensión y la prevalencia de la hipertensión aumenta a medida que aumenta la severidad de la ERC.</p>	<p>Ninguno de los estudios que han medido la hipertensión han podido distinguir entre la hipertensión que ocurrió antes de la ERC o como una complicación después de un diagnóstico de ERC. Los registros médicos serán revisados en un intento de examinar la hipertensión durante un período de tiempo anterior al principio de la ERC.</p>
<p><u>Glomerulonefritis</u> La glomerulonefritis es una causa común de ERC en todo el mundo y, en algunos países, como Japón, donde la nefropatía por IgA es muy prevalente, la glomerulonefritis es la causa principal de ERC. Algunas formas de glomerulonefritis parecen tener una mayor incidencia en ciertas zonas geográficas.</p>	<p>Es improbable que la glomerulonefritis sea un contribuyente importante a la mayor prevalencia de ERC en la población de estudio. Revisaremos los registros médicos en busca de evidencia de la presencia de un grado alto de proteinuria y hematuria, que proporciona un medio simple para estimar la prevalencia.</p>
<p><u>Infección del tracto urinario (ITU)</u> En varios estudios realizados en Nicaragua, las ITU han sido asociadas con una prevalencia de ERC. La implantación uretral anormal es la anomalía urológica más común en niños y puede predisponer a ITU recurrentes. Una pielonefritis aguda y recurrentes infecciones en el tracto urinario han sido asociadas con cicatrización renal subsecuente, pero es una</p>	<p>La prevalencia de las ITU se podría abordar con un estudio de niños donde hay menos sesgo de memoria; aunque esto proporcionaría información importante, no aborda directamente la relación entre las ITU y la ERC entre los trabajadores adultos. Una pregunta importante en los adultos es la práctica entre los médicos clínicos de administrar medicamentos para el dolor lumbar lateral y/o</p>

<p>causa inusual de insuficiencia renal en adultos, y particularmente en hombres.</p>	<p>disuria (evacuación dolorosa de orina), así como los diagnósticos asociados con estos síntomas (ITU, dolor musculoesquelético, enfermedades de transmisión sexual, etc.) Comenzaremos a abordar esta hipótesis por medio de entrevistas cualitativas entre los médicos clínicos.</p>
<p><u>Genética y ERC</u> Varias líneas de evidencia sugieren que la susceptibilidad a desarrollar una ERC puede tener un componente genético importante. Hay varias enfermedades renales específicas que son causadas por mutaciones a un solo gen. Además, ahora hay amplia evidencia que sugiere que la susceptibilidad a las enfermedades renales en la población en general tiene un componente genético.</p>	<p>Una etiología monogénica para la ERC prevalente en la población es altamente improbable. Aunque bien podría haber factores genéticos de susceptibilidad, la identificación de esos factores es costosa, difícil y probablemente no tendría un impacto inmediato en la población en riesgo. Ningún componente analítico genético está planificado en el corto plazo. Sin embargo, consideraremos almacenar muestras para pruebas genéticas posteriores.</p>

IV. ACTIVIDADES RECOMENDADAS

Introducción

En la sección anterior resumimos varias hipótesis basadas en nuestro conocimiento acerca de las causas generales de ERC, así como factores bien establecidos que podrían estar operando en Nicaragua. Esta sección propone un conjunto de nueve actividades que al menos abordan toda a toda la gama de las hipótesis al mismo tiempo que enfocan la atención primaria y los recursos en aquellas áreas que hemos considerado como la más alta prioridad. Para apreciar la razón fundamental para la selección de estas actividades, es importante volver al mandato original del proceso del diálogo, que era recomendar actividades que podrían 1) identificar las causas de la ERC en la zona de occidente de Nicaragua, y 2) evaluar la relación entre las prácticas del ISA y las causas de la ERC. Es importante también considerar información adicional que ha sido enfatizada durante el proceso de diálogo:

1. la cuestión del papel de la compañía es crítica para lograr avances entre las partes;
2. el cronograma debe ser lo más breve posible en consistencia con los requisitos de una buena metodología científica; y
3. los recursos son finitos.

Por estas razones, nuestras actividades recomendadas están dirigidas principalmente a contestar la pregunta relacionada con las prácticas ocupacionales. Sin embargo, varias actividades recomendadas no están relacionadas directamente con una exposición ocupacional. Estas están incluidas para evaluar las causas establecidas de ERC que nunca han sido evaluadas en la región y para abordar la posibilidad de que tanto los factores ocupacionales y no ocupacionales están interactuando de manera sinérgica para aumentar sustancialmente el riesgo de ERC.

Por una serie de razones no hemos priorizado la conducción de otro estudio de prevalencia en este momento. Primero, ni los costos ni el tiempo que implica el desarrollo de dicho estudio son triviales. Segundo, una serie de estudios ya se ha realizado y es improbable que los resultados de un estudio nuevo sean sustancialmente diferentes. Tercero, otros grupos están realizando o apenas están comenzando estudios que pueden proporcionar información comparable. Por ejemplo, UNAN-CIDS, en colaboración con la Universidad de Carolina del Norte, actualmente está recolectando datos de aproximadamente 3.000 hogares en el municipio de León. Vamos a monitorear éste y otros estudios de prevalencia en busca de resultados significativos e incorporaremos las evidencias de estos estudios en nuestra evaluación final. La brecha principal en el conocimiento que podemos abordar es examinar el posible efecto de las exposiciones ocupacionales, ambientales, médicas y de comportamiento más minuciosamente de lo que han podido hacer otros grupos hasta la fecha.

En la implementación de las recomendaciones descritas a continuación, necesitaremos mantener cierta flexibilidad, ya que los primeros resultados nos pueden llevar en nuevas direcciones. También necesitaremos tener comunicaciones abiertas y frecuentes con las partes del diálogo, así como colaboración con el MINSA ya que es la institución que es responsable de la salud del pueblo nicaragüense.

Otro elemento clave de un estudio exitoso será solicitar y recibir insumos de otros científicos. Hay demasiado en juego en este estudio para que nuestros planes y actividades no sean examinados por revisores externos. El mecanismo típico para dar estos insumos en un estudio de investigación es una Junta Asesora Científica, conformada por un grupo de investigadores que son escogidos por su experiencia en diferentes áreas de interés para el estudio. De manera provisional, proponemos una Junta Asesora Científica de cuatro miembros, incluyendo al menos dos de Nicaragua o de otros países centroamericanos, que se reuniría dos veces al año. La Junta Asesora Científica revisaría los diseños y los protocolos del estudio y cambios sustanciales en los diseños y protocolos, así como cuestiones relacionadas con la implementación, tales como reclutamiento; recolección, procesamiento y análisis de datos; recolección, almacenamiento, procesamiento y análisis de muestras; y cuestiones éticas.

Recomendaciones específicas

Reconocemos que lograr un acuerdo con respecto a los detalles finales de todos los elementos del diseño del estudio (por ejemplo, lugares de las muestras, etc.) antes de la implementación es un componente esencial de nuestro esfuerzo si esperamos que todas las partes interesadas acepten los resultados eventuales. Por consiguiente, todos los elementos de diseño serán discutidos con los representantes de NSEL y ASOCHIVIDA antes de la implementación, y un representante de cada grupo será invitado para que acompañe al equipo de

campo. Cada recomendación está descrita en una de las sub-secciones siguientes.

1. Muestreo ambiental

En la región noroccidental de Nicaragua no se ha explorado el grado en que el suelo está contaminado con metales o agroquímicos y las investigaciones comparables del agua potable han sido limitadas. De igual manera, no se ha investigado la presencia de metales o de ácido aristolóquico en los alimentos. Por consiguiente, proponemos recolectar muestras de suelo superficial, agua potable y alimentos y analizar estas muestras en busca de agroquímicos, metales y ácido aristolóquico, según sea apropiado.

Las muestras serán recolectadas de 5 categorías de campos agrícolas, que incluyen:

- ◆ campos en el ISA que nunca se han utilizado para cultivos que no sean caña de azúcar
- ◆ campos en el ISA que actualmente se utilizan para caña de azúcar, pero que anteriormente se emplearon para otros cultivos
- ◆ campos que pertenecen a terratenientes privados, pero que son arrendados y operados por la NSEL para la producción de caña de azúcar
- ◆ campos que la NSEL no posee ni opera y que son usados para la producción de caña de azúcar
- ◆ campos que la NSEL no posee ni opera y que son usados para otros cultivos que no son caña de azúcar

Las muestras serán recogidas de cinco comunidades diferentes de acuerdo con su industria primaria de empleo, lo cual se espera que estará asociado con diferentes prevalencias de ERC. Planeamos incluir la Candelaria y la Isla, porque la mayoría de sus residentes son trabajadores del ISA actuales o pasados. Las otras tres comunidades faltan por ser seleccionadas pero se diferenciarán por su industria primaria e incluirán pocos o ningún trabajador del ISA.

Primero, proponemos revisar la toxicología y las propiedades físicas y químicas de un conjunto de agroquímicos mutuamente acordado por NSEL y ASOCHIVIDA, con el fin de finalizar una lista apropiada de analitos para cada tipo de muestra, antes de realizar el análisis muy costoso de agroquímicos en muestras ambientales.

Segundo, proponemos recolectar alrededor de 200 muestras de suelo superficial de las diez áreas enumeradas anteriormente. Los lugares de muestreo en cada área serán seleccionados para que sean representativos de cada campo o comunidad. Una parte de cada muestra será analizada para metales, mientras

que una parte será almacenada para posibles análisis futuros de agroquímicos. Se utilizarán modelos de regresión lineal para determinar si los niveles de contaminantes son significativamente diferentes según el microambiente en cada área. Como se dispone de datos acerca de la prevalencia de la ERC para cada una de las comunidades residenciales, investigaremos si los niveles de contaminantes por comunidad son consistentes con las diferencias observadas en la prevalencia de la ERC. Además, se conducirá un análisis de los riesgos potenciales a la salud relacionados con contaminantes en el suelo superficial, de conformidad con la guía de evaluación de riesgos de la Agencia de Protección Ambiental Estadounidense para evaluaciones de salud humana.

Tercero, proponemos recolectar muestras de agua de las mismas ubicaciones exactas que las muestras de suelo superficial. Las ubicaciones exactas para el muestreo se seleccionarán con el fin de que caractericen las fuentes primarias de agua potable dentro de cada una de las cinco categorías de campos y de las mismas residencias donde se tomaron las muestras de suelo superficial. Una alícuota de cada muestra será analizada para metales y una segunda será guardada para posibles análisis futuros de agroquímicos. El enfoque analítico para el análisis de muestras de agua será el mismo que para las muestras de suelo. Además, se compararán los niveles de contaminantes en el agua potable con los Niveles Máximos de Contaminantes (NMC) de la Agencia de Protección Ambiental Estadounidense (USEPA).

Cuarto, proponemos evaluar el grado en que los alimentos pueden estar contaminados con metales o ácido aristolóquico. Proponemos administrar una encuesta breve sobre hábitos de nutrición entre 20 residentes de cada una de las cinco comunidades que participen en la investigación de suelo superficial y de agua potable (un total de 100 encuestas). El objetivo de la encuesta será evaluar los tipos y fuentes de alimentos consumidos comúnmente, de manera que se puedan recolectar y analizar las muestras de alimentos en busca de metales y ácido aristolóquico. Para los metales, las muestras se homogeneizarán, extraerán y analizarán; sin embargo, el análisis del ácido aristolóquico no es un procedimiento analítico común con los protocolos estandarizados. Por consiguiente, primero evaluaremos la factibilidad, la logística y los costos del análisis. El enfoque analítico de los datos será análogo a aquellos empleados para el suelo y el agua.

Posibles desafíos: El muestreo ambiental se ha propuesto y diseñado como un esfuerzo para un nivel de tamizaje, dado que el muestreo ambiental previo en la región ha sido limitado. Sin embargo, las exposiciones a metales y agroquímicos probablemente ocurrieron a lo largo de muchos años y en una zona geográfica extensa, por lo que nuestra investigación propuesta se centrará en las condiciones actuales utilizando muestras recolectadas de un área relativamente pequeña. En consecuencia, es posible que los resultados de esta actividad tengan un gran impacto si los niveles son elevados o si patrones claros son observados; sin embargo, la falta de niveles elevados o la falta de patrones

claros necesitarían interpretarse cautelosamente. Dado el alcance limitado de la evaluación, todavía podría haber niveles elevados que se pasasen por alto porque están presentes en diferentes áreas o porque ocurrieron en un tiempo anterior y ya no están presentes.

2. Muestreo biológico

Parcialmente basados en los resultados del muestreo ambiental, consideraremos los beneficios de analizar muestras biológicas (incluyendo potencialmente sangre, orina, pelo, uñas y rayos X de huesos), en busca de metales, agroquímicos seleccionados y ácido aristolóquico. Una fuente potencial de muestras serían los trabajadores del ISA de quienes se toman muestras rutinarias de sangre y orina todos los años. Una segunda posible fuente sería un muestreo aleatorio en las cinco comunidades en las que el muestreo ambiental será llevado a cabo.

Dentro de cada una de estas cinco comunidades, seleccionaremos a dos miembros de la familia adultos que residan en la misma casa, de tal manera que obtengamos 20 pares comparables de las dos comunidades de comunidades de caña de azúcar y 10 pares comparables de cada una de las demás comunidades. También administraremos un cuestionario para determinar si los niveles de metales, agroquímicos y ácido aristolóquico difieren de manera significativa por historia laboral o sexo. También evaluaremos la asociación entre esos niveles y la ERC.

Posibles desafíos: Similar al muestreo ambiental, el muestreo biológico ha sido diseñado como un esfuerzo de nivel de tamizaje. Los niveles de los biomarcadores integran la exposición en todas las rutas y accesos de exposición y potencialmente pueden proporcionar información que podría perderse si únicamente dependemos de muestras ambientales. Sin embargo, la vida media de los metales en las muestras biológicas es más corta que en el medio ambiente y analizaremos muestras recolectadas de un pequeño subconjunto de la población en un punto único en el tiempo. En consecuencia, existe el potencial de que los resultados de esta actividad tengan un gran impacto si los niveles son elevados o si patrones claros son observados; sin embargo, la falta de niveles elevados o la falta de patrones claros necesitarían interpretarse cautelosamente. Dado el alcance limitado de la evaluación, todavía podría haber niveles elevados que se pasan por alto porque están presentes en los diferentes subconjuntos de la población o porque ocurrieron en un tiempo anterior, pero ya no estaban presentes en la sangre cuando se tomaron las muestras.

3. Observaciones en el trabajo

El estudio de observación en el trabajo propone abordar dos hipótesis: la depleción de volumen y el daño muscular. Los principales factores de riesgo para depleción de volumen y daño muscular entre los cañeros incluyen: la

temperatura y la humedad ambiental, el esfuerzo en el trabajo, el estado de hidratación al iniciar la jornada laboral, la capacidad del riñón para regular la perfusión en extremos de volumen, el consumo de alcohol, y uso de medicamentos (AINES, otros). En consecuencia, estudiaremos a los trabajadores en tres grupos ocupacionales: (1) los zafreros; (2) los cortadores, sembradores y desmalezadores; y (3) un grupo de “control” de trabajadores de la fábrica del ISA. Planeamos estudiar a 25 trabajadores de cada uno de los tres grupos, con mediciones repetidas de cada trabajador durante tres jornadas laborales. Las muestras de sangre serán medidas para creatinina, creatinin quinasa y mioglobina, y las muestras de orina para densidad específica, mioglobina, albuminuria, y proteinuria tubular. Los cuestionarios, un examen físico y las observaciones en el trabajo proporcionarán información adicional. Evaluaremos también las prácticas de higiene industrial y el programa de salud y seguridad del ISA, tales como horarios, condiciones, actividades y equipo de protección personal.

Las estimaciones del estado del volumen (por ejemplo: cambio en el peso, cambio en la creatinina sérica, etc.) y las estimaciones del daño muscular (por ejemplo: cambio en la creatinin quinasa y mioglobina séricas) serán el foco de comparación entre los tres grupos de trabajadores. Si encontramos que está ocurriendo depleción de volumen y daño muscular, se llevará a cabo un análisis de regresión logística para buscar los posibles factores de riesgo, tales como la edad, la temperatura ambiental, el esfuerzo en el trabajo, la hidratación, la sed y el uso reciente de medicamentos.

Posibles desafíos: Será importante asegurar que las condiciones de trabajo durante el estudio de observación son representativas de las prácticas laborales actuales e históricas, en función de las condiciones ambientales y la intensidad del trabajo. Del mismo modo, los trabajadores estudiados también necesitan ser representativos de aquellos en riesgo, específicamente su condición física y esfuerzo de trabajo deben estar dentro del rango de un trabajador típico. Para asegurar que se cumplen estos requisitos en la medida de lo posible, se requerirá la cooperación de varias partes interesadas, incluyendo a los representantes de NSEL, ASOCHIVIDA, sindicatos y otros trabajadores jubilados (que no están asociados con ASOCHIVIDA). Incluso con estas precauciones, es posible que debido a que se está observando a los trabajadores, su comportamiento, sobre todo en función de su recuperación de líquidos, puede ser mejor que las prácticas usuales, por lo que esperamos que los datos representen prácticas algo mejores que las típicas. Por lo tanto, la ausencia de signos de depleción de volumen o daño muscular no excluirá absolutamente estos factores como importantes en el desarrollo de ERC en la población en riesgo.

Los marcadores escogidos para daño muscular, creatinin quinasa y mioglobina son relativamente sensibles, pero tal vez no detecten todos los casos de daño muscular subclínico. No obstante, como se indicó en un estudio previo de

ejercicio en voluntarios normales (Clarkson, 2006), estos marcadores pudieron detectar una incidencia de daño muscular notablemente alta. El uso de marcadores de proteinuria tubular para detectar daño renal se debe considerar exploratorio porque no hay datos preliminares que establezcan su utilidad en pacientes con depleción de volumen o mioglobinuria. La ausencia de resultados positivos no excluiría definitivamente la posibilidad de daño renal subclínico, pero medidas alternativas, como aclaramiento de inulina o examen histológico, no son prácticas.

4. Estudio de cohortes de los empleados del ISA

Recomendamos recopilar los datos de los trabajadores anteriores y actuales de la NSEL, a fin de determinar la asociación entre las características ocupacionales y la presencia de la ERC. Este estudio, que se basará en los expedientes médicos y de empleo, categorizará a los trabajadores de conformidad con varias definiciones de exposición y los análisis determinarán la incidencia de resultados anormales en los exámenes, síntomas, enfermedad y muerte. Planeamos utilizar los expedientes de empleo y de pago para construir un historial de empleo detallado de los trabajadores individuales. Debido a la naturaleza estacional del trabajo del ISA, esperamos vincular los registros anuales de trabajo de cada trabajador (mediante su número de seguro social) para cada año trabajado y luego compilar un historial laboral completo. Si es necesario, se pueden usar los registros de tamizaje anual para suplementar los datos que hagan falta en los expedientes de empleo.

Planeamos agrupar a los trabajadores en las siguientes seis categorías ocupacionales: 1) cortadores de caña; 2) cortadores de semilla, sembradores y desmalezadores; 3) aplicadores de plaguicidas; 4) trabajadores de fábrica; 5) personal de oficina/administrativo; y 6) otros varios. Se examinarán tres hipótesis principales con respecto a una posible etiología ocupacional de la ERC: exposición a agroquímicos, depleción de volumen, y daño muscular. Las dos últimas hipótesis están íntimamente relacionadas y es poco probable de que se puedan distinguir la una de la otra con base en los datos resumidos de los registros, pero la información obtenida de la observación en el trabajo debería servir de base para determinar la interacción entre estos dos mecanismos. Por consiguiente, con el fin de categorizar las exposiciones, las hemos tratado como una sola hipótesis. Se utilizarán los datos del historial de puestos de trabajo para estimar la exposición a los agroquímicos. Los títulos de los puestos se pueden categorizar según su posibilidad de exposición a los agroquímicos que tengan un conocido potencial nefrotóxico, con base en la revisión toxicológica y la información de los representantes de la compañía, trabajadores actuales y ex trabajadores, los registros de la compañía, nuestro muestreo ambiental y la literatura que describe los patrones típicos de exposición en el cultivo de la caña de azúcar, entre ellos, la frecuencia y la temporada de aplicación. También utilizaremos los títulos de los puestos de trabajo para clasificar la intensidad del trabajo, según los resultados de la observación en el trabajo para examinar la

depleción de volumen y el daño muscular. Además, como a los cortadores de caña se les paga a destajo, se usarán los registros de pago de la compañía para calcular la cantidad aproximada de toneladas cortadas, lo cual, a su vez, se utilizará para construir una medida de la intensidad del trabajo entre los cortadores de caña.

Existen tres tipos de trabajadores en el ISA: empleados permanentes, empleados temporales y contratados. El tamaño de la mano de obra permanente es de unas 600 personas. Aproximadamente 4000 trabajadores-principalmente cortadores de la caña- son contratados para los meses de la cosecha (Noviembre-Mayo), y unos 800 trabajadores temporales trabajan el resto de los seis meses.

Los registros de empleo están disponibles desde los años 1960. El tamizaje anual obligatorio para medir la creatinina se inició en 1996. Por consiguiente, este es el inicio del seguimiento para el estudio de cohortes con hipótesis que impliquen el nivel de creatinina como el principal resultado de interés. El seguimiento continuará hasta el 31 de diciembre de 2010 (un tiempo total de seguimiento de 14 años).

Revisaremos los expedientes médicos disponibles para obtener información sobre los resultados médicos en todo el espectro de la enfermedad renal, desde resultados anormales de los exámenes de función renal hasta los síntomas, la incidencia de la enfermedad y la mortalidad. Las tres fuentes de registros médicos que utilizaremos son:

- 1) Hospital del ISA (1995 hasta el presente). Durante todo el período de elegibilidad (1990-2010), el ISA ha tenido en sus instalaciones un hospital que ha brindado atención médica gratis, tanto para pacientes hospitalizados como de consulta externa, a los empleados actuales y sus familias y a los jubilados. Casi todos los registros médicos están en papel y se almacenan en el lugar.

- 2) Exámenes físicos anuales de los empleados bajo contrato (2003 hasta el presente). Antes de 2003, todas las personas que trabajaban en el ISA eran empleados de la NSEL. A partir de 2003, los trabajadores que cortaban la caña eran contratados anualmente a través de subcontratistas. Los resultados de los exámenes físicos anuales para este grupo se han conseguido y guardado de manera separada. Los registros más recientes se han computarizado, y hay planes para computarizar también los registros anteriores, lo cual se podría completar a tiempo para este estudio.

- 3) Centros locales de salud y hospitales regionales (2003 hasta el presente). Los trabajadores que ya no pueden trabajar debido a sus elevados niveles de creatinina en los exámenes reciben atención de seguimiento en el centro de salud local de Chichigalpa, el cual tiene una unidad especializada en ERC, y también solicitan las prestaciones del gobierno a las que tienen derecho por no

poder ya trabajar. Los hospitales regionales (por ejemplo, el Hospital España en Chinandega) brindan atención a algunos trabajadores a medida que empeora su enfermedad y son otra fuente de información médica.

El acceso a estas fuentes médicas nos permitirá recopilar una amplia gama de información que puede servir como puntos terminales de interés (p.ej., niveles de creatinina) o como factores importantes de confusión que se pueden controlar (p.ej., presión arterial). Por ejemplo, los exámenes anuales constituyen una medida constante de la función renal de los individuos evaluada en repetidas ocasiones. Además, podemos determinar la duración y el curso de la ERC y su relación con la mortalidad.

Aproximadamente, 20.000 trabajadores han sido empleados por el ISA durante el período de seguimiento cubierto por este estudio. Como la mayor parte de los registros médicos y de empleo no están computarizados, no creemos que sea factible revisar los registros de todos los trabajadores empleados durante el período de seguimiento. Se estima que en el ISA se encuentran disponibles unos 2.000-3.000 registros de trabajadores que han desarrollado ERC. Una revisión de 4.000 registros seleccionados de manera aleatoria daría como resultado unos 500-600 casos esperados de ERC. El tamaño final de la muestra será informado por los resultados del estudio de factibilidad/piloto en consulta con un bioestadista. Será necesario contratar a un epidemiólogo de alto rango basado en Nicaragua para que ayude a dirigir el proyecto.

Las actividades del estudio, que requieren un mínimo de 19 meses, se dividirán en dos fases: una fase de factibilidad/piloto que durará cuatro meses y una fase principal del estudio que tendrá una duración de 14 meses. Primero realizaremos un estudio de factibilidad que incluirá una revisión detallada y crítica de los registros ocupacionales existentes, evaluaciones y registros de las exposiciones ocupacionales, expedientes de empleo, instalaciones médicas y registros médicos disponibles. Un mayor conocimiento de la disponibilidad y calidad de estos registros será un componente esencial para refinar el estudio de cohortes propuesto. Durante esta fase, realizaremos un estudio piloto, el cual se basará en 50 registros ocupacionales y 50 registros médicos vinculados, con el fin de determinar la forma más eficiente y factible de realizar el estudio principal. En particular, evaluaremos la organización de los registros ocupacionales y médicos y ensayaremos con antelación los procedimientos de revisión y vinculación de registros y los formularios de recopilación de datos durante este período. Luego elaboraremos un informe preliminar resumiendo la disponibilidad, integridad y calidad de los registros y la factibilidad de su uso para un estudio de cohortes. El informe será revisado por la Junta Asesora Científica.

Posibles desafíos: Hemos asumido que los registros de la compañía, los expedientes de empleo, el muestreo ambiental, las instalaciones de atención médica y los registros médicos individuales son suficientemente detallados y

válidos para poder realizar el estudio antes descrito. Es probable que la información básica, como títulos de cargo y fechas de empleo, esté disponible, pero es menos claro si datos más detallados serán obtenibles. Por ejemplo, no está claro si los registros históricos de muestreo ambiental serán suficientes para construir un índice válido de exposición a agroquímicos específicos. Por ende, dependiendo de los resultados del estudio de factibilidad/piloto, es probable que se refine el diseño y el protocolo de estudio propuesto. Cualquier cambio importante en el alcance será presentado a la Junta Asesora Científica para su revisión antes de su implementación.

5. Revisión de los expedientes médicos

La revisión de los expedientes médicos representa una fuente de datos con un rendimiento potencialmente alto para ayudar a caracterizar la naturaleza y la correlación médica de la enfermedad renal entre los trabajadores del ISA. Las fuentes primarias de datos potencialmente disponibles fueron descritas anteriormente en la sección sobre el Estudio de Cohortes de los Empleados del ISA. Las historias médicas también incluirán datos sobre el tamizaje de la enfermedad renal. La medición de la creatinina sérica y examen de la orina con tira reactiva se realizan hasta tres veces anualmente entre los trabajadores del ISA. Para los cortadores de caña, los exámenes se realizan al inicio de la temporada, en medio de la temporada y al final de la temporada de corte (tres veces en un período de 6 meses), aunque, según el informe del personal médico del ISA, el último examen del año a menudo no se realiza para los trabajadores estacionales.

La revisión de las historias médicas tiene el potencial de ayudar a determinar la causa de la enfermedad renal, discriminar entre los factores de riesgo y la presencia de una enfermedad glomerular versus las manifestaciones más consistentes con la enfermedad tubulointersticial. Específicamente, buscaremos evidencia de enfermedad tubulointersticial debido al uso de medicamentos, enfermedad glomerular, diabetes, hipertensión, exposiciones ocupacionales y cálculos renales. Estas revisiones de las historias médicas serán realizadas como parte de la recolección de datos para el estudio de cohortes y, por lo tanto, no requieren personal adicional u otros gastos.

6. Determinación de proteína urinaria en adolescentes

El propósito de esta actividad es determinar la prevalencia de la ERC antes de que los sujetos entren a trabajar, ya que es posible que la ERC pueda estar ocurriendo en la población en general, pero que los cortadores de caña sufran un avance más rápido hacia la ERC sintomática debido a la depleción de volumen y la mioglobinuria recurrentes. En consecuencia, nos estamos concentrando en la proteonómica de la orina para identificar la enfermedad renal temprana. El trabajo propuesto consiste en recolectar muestras de orina de adolescentes entre los 12 y 16 años de edad. El trabajo propuesto consiste en

recolectar muestras de orina entre adolescentes con edades de 12 a 16 años. Nuestra hipótesis es que, si existe una enfermedad epidémica tubulointersticial crónica causada por metales pesados, ácido aristolóquico u otras nefrotoxinas, o por una nefritis tubulointersticial hereditaria, los indicadores tempranos del daño renal, tales como proteinuria tubular, serán manifiestos. Con una prevalencia de daño renal manifiesto de 5-15%, determinada por una baja TFGe, se podría esperar que los marcadores más sensibles, tales como la proteinuria tubular, estuvieran presentes en un porcentaje incluso mayor. Seleccionaremos sujetos para este estudio que incluyen a los hijos de trabajadores de la caña que tengan una ERC conocida, las sobrinas y sobrinos de los trabajadores afectados, cuyos padres no estén afectados, y los hijos de padres que nunca hayan trabajado en la caña de azúcar. Se estudiarán aproximadamente 100 niños, con un número igual de varones y mujeres.

7. Biopsia renal post mórtem

Es posible que sea útil realizar biopsias renales a principios del curso de la enfermedad o en personas que no tengan manifestaciones clínicas para determinar la presencia de anomalías patológicas tempranas. Sin embargo, como la biopsia renal está asociada con ciertos riesgos, entre ellos la muerte, y es poco probable que una biopsia altere la terapia para la enfermedad renal, hay inquietudes éticas con respecto a la realización de biopsias. Una posible solución sería obtener biopsias renales post mórtem en personas que fallezcan por un trauma agudo, como un accidente automovilístico. Tenemos entendido que son comunes las muertes de personas en accidentes de motocicleta por no llevar casco protector y que estas víctimas suelen ser varones jóvenes, el grupo que se encuentra en riesgo de ERC.

Proponemos realizar inicialmente 10 biopsias renales post mórtem, procesando el tejido únicamente para someterlo a microscopía de luz. Dependiendo de los resultados iniciales, tal vez queramos obtener más biopsias e incluir el procesamiento para microscopía electrónica e inmunofluorescencia. Una evaluación adicional podría efectuar exámenes en busca de aductos de ADN del ácido aristolóquico. Se necesitarían varios meses para identificar y obtener la cooperación del personal hospitalario apropiado y quizás brindar cierta información a la comunidad. Por lo menos dos grupos nos han informado de sus planes para realizar biopsias en personas vivas que padecen de enfermedad renal temprana. Aunque nos gustaría discutir nuestras inquietudes éticas con ellos, si optan por proceder con el permiso de los Comités de ética de Nicaragua, nosotros aprovecharíamos la información que generen y posiblemente no continuaríamos con las biopsias post mórtem.

Posibles desafíos: Las barreras logísticas, incluyendo los tabúes culturales, el consentimiento informado, el reclutamiento del personal hospitalario para realizar las biopsias y el procesamiento de los tejidos, hacen que este esfuerzo requiera un empeño formidable. De manera óptima, requeriríamos mediciones

de creatinina en sujetos potenciales para excluir una enfermedad renal significativa, y estas mediciones tal vez no estén disponibles con respecto a víctimas de accidentes. Sin conocer la causa específica de la epidemia de la ERC, este esfuerzo es también mayormente exploratorio. Hay algunas toxinas potenciales que se pueden identificar específicamente en el riñón, como el ácido aristolóquico, pero para otros los resultados histológicos pueden ser no específicos. Sin embargo, si se hace con suficiente antelación en el proceso de la enfermedad, nos podría indicar si se trata de una enfermedad glomerular o tubulointersticial. Sin embargo, debido que la población en la cual podemos realizar biopsias puede que no sea representativa de la población en riesgo, cualquier conclusión sería tentativa. Como se explicó anteriormente, el acceso a los resultados de un estudio de biopsias renales más amplio y planificado mejoraría nuestros esfuerzos.

8. Entrevistas

Ciertas exposiciones tienen el potencial de causar ERC; pero son difíciles de estudiar en una forma que pueda ayudar a comprender mejor la probabilidad de que, en realidad, sean una causa de la ERC. Para estas exposiciones, sobre todo el consumo de guaro lija, el uso de hierbas medicinales, la ocurrencia de infecciones en el tracto urinario (ITU) y el uso de medicamentos para tratar las ITU y otros problemas comunes, se necesita más información acerca de sus constituyentes y patrones de uso en la población antes de que se pueda elaborar un plan de estudio realista. A fin de obtener esta información, proponemos entrevistar a personas que poseerían conocimientos especiales en esta área. Basado en la información que se obtenga, determinaremos si otras actividades con respecto a estas dos hipótesis están justificadas y si pueden dar frutos. Si llegamos a una conclusión positiva, podemos proponer actividades adicionales. Los tipos de personas que planeamos entrevistar para cada hipótesis incluyen:

- Lija: MINSA, funcionarios del orden público, médicos y cooperativas de distribuidores y minoristas
- Hierbas medicinales: botánicos, toxicólogos, antropólogos culturales, médicos y curanderos laicos/tradicionales locales
- ITU y medicamentos: médicos locales

Además, entrevistar a personas con conocimiento acerca del trabajo en el ISA (personal y trabajadores actuales y antiguos del ISA) proporcionará una mejor comprensión de los patrones de trabajo y exposiciones históricas que pueden mejorar el muestreo ambiental y las actividades del estudio de cohortes.

Por lo tanto, proponemos realizar entrevistas para dos fines: 1) refinar nuestros planes de recolección de datos para lo que consideramos que son hipótesis inmediatas de alta prioridad y, 2) explorar hipótesis que no podríamos abordar de otra manera.

Posibles desafíos: La limitación de los datos de las entrevistas es que dependemos en individuos como una fuente de información. Sin embargo, ésta es también una fortaleza de las investigaciones cualitativas en que la información suministrada por individuos a menudo no está disponible de otra manera. Es importante que los entrevistadores estén bien capacitados para que la información recolectada durante las entrevistas sea lo más confiable posible. Para garantizar lo anterior, nuestras entrevistas con médicos serán piloteadas con médicos en Nicaragua.

9. Otras actividades posibles

Existen más oportunidades de actividades para el estudio que nuestro equipo ha discutido o ha llegado a conocer durante el desarrollo de nuestras recomendaciones. Aunque no las hemos integrado en nuestro plan de estudio como actividades específicas, proporcionamos una lista con una breve descripción, con el objeto de que los lectores de este informe tengan una base más completa para dar insumos y sugerencias:

1. Estudio prospectivo de cohortes entre los trabajadores del ISA: Nuestro estudio propuesto es un estudio retrospectivo de cohortes, por lo que estamos limitados a la información que ya ha sido recopilada. Sin embargo, un estudio prospectivo de cohortes entre los empleados actuales y nuevos nos permitiría recopilar más información y también nos ayudaría a determinar hasta qué punto está aumentando o disminuyendo el problema de la ERC entre los trabajadores del ISA.
2. Colaboración con una segunda compañía azucarera: Monte Rosa Sugar está ubicada en el municipio de El Viejo, en el departamento de Chinandega. En base a dos conversaciones separadas con representantes de la compañía, parece que hay una percepción que las personas que trabajan en el Monte Rosa tienen una tasa elevada de ERC. Los representantes indicaron además que apoyan esta iniciativa para traer recursos para estudiar el problema y expresaron su interés en participar de alguna manera. La realización de ciertas actividades en paralelo, tal como se recomienda en este informe, en una segunda compañía en la misma región, ampliaría el alcance de una sola compañía y ayudaría a fortalecer la interpretación de los resultados.
3. Evaluación de la exposición acumulada al plomo: Una limitación de los exámenes biológicos en busca de niveles de plomo en la sangre es que sólo proporcionan información sobre la exposición reciente. La exposición acumulada al plomo se puede valorar en los huesos utilizando fluorescencia de rayos X. El procedimiento es poco práctico de realizar a gran escala; pero quizá queramos examinar grupos más pequeños, si pareciera que hay alguna evidencia de exposición significativa al plomo, con base en pruebas ambientales o biológicas.
4. Colaboración con un nuevo estudio de prevalencia y de casos y controles de ERC: El grupo de la UNAN-León, CIDES, que conduce la Encuesta Demográfica y de Salud en Nicaragua, en colaboración con la Universidad de

Carolina del Norte, está empezando a conducir una encuesta de seroprevalencia con medición de la creatinina entre unos 3.000 residentes del municipio de León. Posteriormente utilizarán esta población como marco de muestreo para un estudio de casos y controles de ERC, el cual recolectará muestras biológicas e información a través de cuestionarios. Los resultados de estos estudios, que parecen haber sido rigurosamente diseñados, también pueden arrojar datos provenientes de una población diferente. Además de compartir los resultados, la provisión de fondos para recopilar información adicional a la que está actualmente planificada (p.ej., muestreo ambiental) también podría aumentar el valor de las actividades del estudio que emprendamos.

5. Inicio de estudios de prevalencia en el noreste de Nicaragua y Rivas: La Facultad de Medicina de la Universidad de Tufts, una de nuestras escuelas hermanas en Boston, tiene un curso electivo en el que los estudiantes prestan atención médica en Siuna, un pueblo en el noreste de Nicaragua, donde la actividad económica primaria fue la minería de oro. Aunque esta es la misma actividad que se lleva a cabo en Larreynaga, un municipio del noroeste de Nicaragua que junto con Chichigalpa tiene la tasa de mortalidad más elevada por ERC reportada en el país, hasta donde sabemos no hay una tasa elevada de ERC en Siuna. Es posible que, con muy poco costo adicional, se pudiera realizar allí un estudio de prevalencia transversal que proporcionaría los primeros datos comparativos fuera de los departamentos de León y Chinandega.

Además, un médico afiliado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston tiene vínculos estrechos con el director médico del hospital regional de Rivas, y ambos están interesados en conducir un estudio de prevalencia en esa zona. Una cantidad modesta de apoyo podría proporcionar datos de otra área en la zona de occidente.

La mayor parte de estas actividades necesitaría financiamiento adicional, algunas sustancialmente más, y por eso quizá no sean factibles. Sin embargo, esperamos que su inclusión en el presente informe pueda generar más ideas y hasta pueda llevar a ideas sobre fuentes alternativas de financiamiento adicional.

V. Cronograma y personal

El cronograma anterior tiene por objeto dar una idea aproximada de cuándo se iniciarán y finalizarán varias actividades durante el período del estudio, el cual estimamos que sea de 2.5 años a partir de enero de 2010, suponiendo que las actividades recomendadas en este informe sean aprobadas por las partes muy pronto después de la emisión de este informe y que no surjan obstáculos importantes para iniciar los trabajos del proyecto. Aunque estimamos que tomará dos años a partir del inicio de las actividades del estudio en febrero para completar el proyecto, la información obtenida de las actividades individuales estará disponible más rápidamente. Un posible obstáculo importante es el

tiempo que tomará conseguir la aprobación del Comité Institucional de Revisión de protocolos de investigación (Comité Ético) de la Universidad de Boston y de Nicaragua, posiblemente el MINSA. En ocasiones, el proceso puede tomar mucho tiempo, y no podemos realizar las actividades del estudio que implican interacción con personas o sus datos confidenciales hasta que no recibamos la aprobación. Haremos nuestros mejores esfuerzos para avanzar el proceso lo más rápidamente posible.

Descripción de la actividad	Período de tiempo									
	2010					2011				
	ene	feb-abr	may-jul	ago-oct	nov-ene	feb-abr	may-jul	ago-oct	nov-ene	
Preparación general	X									
Muestreo ambiental		X	X	X	X					
Muestreo biológico			X	X	X					
Observación en el trabajo		X	X	X						
Estudio de cohorte			X	X	X	X	X	X		
Revisión de registros médicos			X	X	X	X	X	X		
Uroanálisis en adolescentes				X	X	X				
Biopsias post mórtem			X	X	X					
Entrevistas informantes claves		X	X							
Elaboración de informe										X

Proponemos que 12 personas trabajen en el proyecto. Aunque es un número más grande de lo que usualmente se emplea, es necesario realizar la amplia variedad de actividades propuestas en un período de tiempo comprimido. Las 12 personas están clasificadas en las siguientes categorías:

Función	# de posiciones
Investigador principal (Epidemiología)	1
Epidemiología	2
Capacitación salud ambiental / participación comunitaria	2
Nefrología	2
Bioestadista	1
Director del proyecto	1
Asistente de investigación (Boston)	1
Coinvestigador nicaragüense	1
Asistente de investigación (Nicaragua)	1

Ocho miembros del Equipo del Estudio de Alcance de BUSPH regresan para esta próxima fase de implementación. También hemos añadido dos miembros más de BUSPH, uno con experiencia en estudios de cohorte ocupacionales y otro en bioestadística.

Además, cabe señalar que dos miembros del personal propuesto son de Nicaragua. El primero es un asistente de investigación que llevaría a cabo muchas de las tareas logísticas asociadas con las actividades del estudio y las visitas del equipo del estudio. El segundo es un coinvestigador para el proyecto, probablemente un epidemiólogo, que puede interactuar con el equipo BUSPH sobre una base científica y supervisar las actividades en consulta con el equipo BUSPH. Esta posición es fundamental para el éxito del estudio, así como para la eficiencia (tanto fiscal como temporal). Aunque estaremos realizando viajes frecuentes y nuestro Director de Proyecto pasara una cantidad de tiempo sustancial en Nicaragua, inevitablemente surgirán preguntas y problemas que pueden ser mejor abordadas por un coinvestigador nicaragüense. En primer lugar, las actividades del estudio continuaran cuando nadie del equipo de BUSPH esté presente, y la supervisión científica continua es necesaria. En segundo lugar, sería poco práctico e ineficiente que se requiera nuestra presencia para resolver todos los problemas. En tercer lugar, algunos problemas requerirán conocimiento de ciertas condiciones y redes en Nicaragua y un coinvestigador nicaragüense tendrá un mejor dominio de esas condiciones y podrá tomar decisiones mejor informadas.

VI. Conclusión

El proceso del diálogo ha creado una oportunidad única para hacer grandes avances en el esfuerzo para determinar las causas de la epidemia de ERC en Nicaragua y crear las condiciones para intervenciones dirigidas para prevenir futuros casos. Aunque muchas actividades recomendadas en este informe han sido sugeridas anteriormente por investigadores nicaragüenses, éstas no se pudieron implementar.

Agradecemos la confianza y cooperación que todas las partes han demostrado a nuestro equipo. Esto nos ha permitido analizar la situación y proponer un conjunto integrado de actividades para abordar una gama de hipótesis que creemos nos pueden avanzar mucho hacia la meta de detener esta epidemia. Ya nos hemos beneficiado de los comentarios de los revisores y esperamos lo mismo de los socios del diálogo y otras partes interesadas implicadas, no sólo para fortalecer este informe, sino todas nuestras actividades en forma permanente.

El plan que hemos propuesto es ambicioso. Creemos que, con la colaboración de los socios del diálogo y otras partes interesadas, podemos lograr mucho. Sin embargo, también debemos moderar nuestras expectativas con el realismo que la ERC parece un problema complejo y polifacético en Nicaragua. No podemos garantizar que nuestras actividades encontrarán una causa única y explícita que detendrá esta epidemia: sólo podemos esperar que la información que descubramos lleve directamente al desarrollo de acciones para reducir la pesada carga de la ERC e identificar estrategias para prevenir futuras enfermedades.