

INFORME SUMARIO:

**Investigación de la Universidad de Boston sobre la Enfermedad Renal Crónica
En Occidente de Nicaragua, 2009-2012**

Agosto 2012

Preparado por:

Daniel Brooks
Michael McClean

**En representación del Equipo de la Universidad de Boston
(En orden alfabético):**

Juan José Amador
Kate Applebaum
Ann Aschengrau
Bruce Cohen
James Kaufman
Rebecca Laws
Damáris López
Eloesa McSorley
Alejandro Riefkohl
Oriana Ramírez Rubio
Madeleine Kangsen Scammell
Daniel Weiner

Universidad de Boston Escuela de Salud Pública

715 Albany St. – Boston, MA 02118

INTRODUCCIÓN

A partir del 2009, nuestro equipo de investigación de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston (BU) ha estado investigando una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC) de causa desconocida en Nicaragua. El trabajo fue solicitado por los miembros de la Mesa de Diálogo, que consiste de la Asociación Chichigalpa por la Vida (ASOCHIVIDA), un grupo comunitario local, y la administración de Nicaragua Sugar Estates Limited (NSEL), el principal productor de azúcar en el occidente de Nicaragua que opera el Ingenio San Antonio (ISA). ASOCHIVIDA representa a unos 2.000 antiguos trabajadores de NSEL y miembros de la comunidad que están afectados por la enfermedad.

En marzo del 2008, ASOCHIVIDA presentó una queja ante el Asesor de Cumplimiento Ombudsman (CAO, por sus siglas en inglés). La CAO es una oficina independiente que maneja las quejas de comunidades que sienten que han sido adversamente afectadas por las inversiones del brazo del sector privado del Grupo del Banco Mundial (IFC), el cual había proveído financiamiento a NSEL para apoyar sus operaciones. Con el acuerdo de las partes, la CAO convocó a la Mesa de Diálogo y facilitó un proceso de selección competitivo, abierto y con la participación de los participantes del diálogo para seleccionar a un grupo de científicos que condujeran investigaciones sobre las causas de la epidemia de ERC (enfermedad renal crónica). En abril del 2009, ASOCHIVIDA y NSEL seleccionaron por consenso a la BU de un grupo de nueve solicitantes.

Las partes en la mesa de diálogo dieron a BU el mandato de responder las siguientes preguntas:

1. ¿Cuales son las causas de IRC en la zona de occidente de Nicaragua – un área que incluye el Ingenio San Antonio y sus plantaciones de caña de azúcar?
2. ¿Existe alguna relación entre las prácticas del Ingenio San Antonio y las causas de la IRC?

El equipo de BU primero realizó un Estudio de Alcance desde junio hasta diciembre del 2009, el cual resumió la información disponible sobre IRC en la región, identificó brechas en los datos y recomendó actividades de investigación para abordar esas brechas. Luego se realizaron las siguientes seis actividades investigativas (en el orden cronológico en que los informes se dieron a conocer al público):

- Una **Evaluación de Higiene Industrial/Salud Ocupacional** (agosto 2010), que evaluó los riesgos potenciales asociados con los químicos y las prácticas de trabajo en el ISA;
- Una **Investigación de la Calidad del Agua** (agosto 2010), que incluyó el análisis de un gran número de contaminantes en las muestras de agua colectadas en los lugares seleccionados por ASOCHIVIDA;

- Un **Análisis Cualitativo de las Entrevistas con Médicos y Farmacéuticos** (febrero 2012), que resume los datos de las entrevistas semiestructuradas con profesionales en Nicaragua para determinar sus percepciones en relación a la enfermedad renal en la región;
- Un **Estudio Piloto de Cohorte** (febrero 2012), que determinó la factibilidad de realizar un estudio de cohorte retrospectivo completo para evaluar la relación entre las prácticas de trabajo en el ISA y la IRC;
- Una **Investigación de Biomarcadores en Trabajadores** (abril 2012), que evaluó marcadores biológicos de daño renal e IRC en trabajadores del ISA, mineros, trabajadores de la construcción y trabajadores portuarios (estibadores); y
- Una **Investigación de Biomarcadores Urinarios en Adolescentes** (junio 2012), que evaluó la evidencia de daño renal subclínico en adolescentes en diferentes áreas de Nicaragua.

Hemos elaborado informes detallados por separado que describen los métodos, los resultados y las conclusiones del Estudio de Alcance, así como para cada una de las seis actividades investigativas. Estos siete informes han sido colocados y están disponibles al público en el sitio web de la CAO:

- http://www.cao-ombudsman.org/cases/case_detail.aspx?id=82; y
- <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/links-82.aspx>.

El objetivo del presente informe es resumir el trabajo que ha realizado BU hasta la fecha, describir nuestra perspectiva actual acerca de las posibles causas de la epidemia de ERC y sugerir algunas áreas para futuras investigaciones.

A lo largo de este informe se utiliza el término "evidencia" y "falta de evidencia." Una falta de evidencia podría significar una de dos cosas: (1) que una posible asociación ha sido estudiada y no se ha encontrado ninguna relación, o (2) que una posible asociación no ha sido estudiada (o sólo mínimamente estudiada) y por lo tanto poco se sabe. Para la mayoría de las conclusiones presentadas en este informe, la última razón fue la base para citar una falta de evidencia.

ESTUDIO DE ALCANCE (DICIEMBRE 2009)

En febrero del 2009, NSEL y ASOCHIVIDA acordaron apoyar un estudio de alcances para resumir y evaluar la información disponible sobre la ERC en la región, identificar brechas en los datos y recomendar actividades investigativas para abordar esas brechas. El Estudio de Alcance determinaría si eran necesarias investigaciones adicionales para determinar las causas de la ERC (o si había suficiente evidencia para llegar a una conclusión factible) y con posibilidades de responder con éxito las dos preguntas que habían considerado los participantes del diálogo.

Tras evaluar todos los datos disponibles, nuestra conclusión general fue que las causas de ERC en la zona de occidente de Nicaragua eran desconocidas y que la relación entre la enfermedad y las prácticas de trabajo del ISA eran también desconocidas. Adicionalmente, concluimos que la epidemia de ERC no parecía ser causada por diabetes o hipertensión arterial, que son las principales causas en la mayoría de los países de ingreso alto y también en muchos países de bajos y medianos ingresos, y que las características clínicas de la enfermedad, incluyendo proteinuria aparentemente media a moderada, riñones pequeños al ultrasonido y la relativamente lenta tasa de progresión, sugieren que la forma de ERC es una enfermedad túbulo-intersticial. También concluimos que la ocurrencia de ERC era más alta en los departamentos de León y Chinandega que en otras áreas de Nicaragua, más alta en hombres que en mujeres, y más común en los grupos etarios más jóvenes de lo que uno podría esperar cuando se compara con los patrones de la enfermedad en otras poblaciones. Hemos notado también que la prevalencia de ERC parece ser más alta en ciertas ocupaciones (tales como agricultura y minería), pero esta asociación no necesariamente significa que las exposiciones ocupacionales son la causa de ERC; sin embargo, la asociación sugiere que una etiología ocupacional, ya sea individualmente o contributiva, es una hipótesis plausible que necesita ser abordada.

En consecuencia, hemos identificado las siguientes hipótesis que ameritan consideración: exposición a agroquímicos; depleción de volumen y daño muscular; infecciones sistémicas tales como leptospirosis, hantavirus y malaria; exposición a metales pesados; exposición a ácido aristolóquico; medicaciones; consumo de alcohol; cálculos renales y enfermedad renal estructural; diabetes; hipertensión; glomerulonefritis; infecciones del tracto urinario; y genética.

También recomendamos las siguientes actividades investigativas para investigar las hipótesis anteriores y responder a las preguntas suscitadas por los participantes del diálogo: 1) una evaluación de higiene industrial de las actuales prácticas de trabajo en NSEL; 2) muestreo ambiental; 3) entrevistas a informantes claves; 4) un estudio piloto de cohorte retrospectivo de trabajadores actuales y pasados de la caña de azúcar y un estudio asociado de revisión de registros médicos; 5) muestreo biológico en trabajadores; 6) análisis de orina en adolescentes; 7) biopsias renales post-mortem; y 8) estudios de observación en trabajadores.

Presentamos nuestro Estudio de Alcances a los participantes de la Mesa de Diálogo en diciembre del 2009 y discutimos una lista de tareas de investigación que creímos eran importantes de implementar. Los participantes del diálogo acordaron continuar apoyando las actividades investigativas y la CAO preparó, en enero del 2010, los Términos de Referencia (TDR) para futuros trabajos basados en las tareas de investigación presentadas por BU. Los TDR fueron discutidos y aprobados por los participantes de la Mesa de Diálogo.

El estado actual de las actividades de investigación propuestas en el estudio de alcances es como sigue:

| Actividad de Investigación | Estado | Fecha en que se hizo pública |
|---|--|------------------------------|
| Diagnóstico de Higiene Industrial / Salud Ocupacional | Completado en agosto del 2010 | Agosto 2010 |
| Muestreo Ambiental | Completado en agosto del 2010 | Agosto 2010 |
| Entrevista a informantes claves | Completado septiembre del 2011 | Febrero 2012 |
| Estudio Piloto de Cohorte Retrospectivo y Revisión de Registros Médicos | Completado en febrero del 2012 | Febrero 2012* |
| Muestreo Biológico en Trabajadores | Completado en marzo 2012 | Abril 2012** |
| Muestreo Biológico en Adolescentes | Completado en mayo 2012 | Junio 2012 |
| Biopsias Renales | Reorientado hacia muestreo biológico | No aplica |
| Estudios de Observación a Trabajadores | Propuestos para una futura investigación | No aplica |

* Revisión ampliada de los registros médicos en curso.

** Análisis adicional de leptospirosis en curso.

EVALUACION DE HIGIENE INDUSTRIAL Y SALUD OCUPACIONAL

Desde septiembre 2009 a agosto 2010, condujimos una evaluación de higiene industrial (EHI) para evaluar las prácticas de trabajo actuales en el ISA durante la zafra (cosecha) 2009-2010, así como los químicos usados en el ISA actualmente y en el pasado. En particular, se nos solicitó dirigir nuestra atención a las siguientes preguntas puestas por los participantes del diálogo:

1. ¿Existe evidencia de que las prácticas actuales de trabajo o los químicos usados por el ISA actualmente o en el pasado **causan** ERC?
2. ¿Existe evidencia de que las prácticas actuales de trabajo o exposiciones a químicos usados por el ISA actualmente o en el pasado están **asociadas** con:
 - a. ¿ERC (definida por alta creatinina/reducida función renal)?
 - b. ¿Daño renal agudo en seres humanos o animales?

Tres componentes principales de la evaluación de EHI estaban diseñados para abordar estas preguntas: (1) una evaluación de antecedentes de las actuales actividades del ISA (previo a la visita de campo), (2) una evaluación in situ en el ISA, y (3) una revisión toxicológica de los químicos usados actualmente y en el pasado en el ISA. La evaluación de antecedentes

incluyó una revisión de escritorio de las mejores prácticas actuales en las industrias agrícolas (con particular énfasis en las operaciones de caña de azúcar) y la colección y revisión de información sobre las operaciones de caña de azúcar y prácticas de trabajo en el ISA. La evaluación in situ en el ISA (Abril 2010) incluyó un recorrido de las instalaciones, entrevistas, revisión de registros y observaciones de los trabajadores. Representantes de NSEL y ASOCHIVIDA, así como los trabajadores jubilados del ISA, participaron en la evaluación in situ. La revisión toxicológica de los químicos usados actualmente y en el pasado en el ISA incluyó una determinación de una lista de químicos para revisar, una revisión de la información de los organismos gubernamentales y literatura científica publicada para estos químicos, y finalmente una determinación con respecto a si cualquiera de esos químicos tiene una asociación conocida con daño renal o, más específicamente, con enfermedad renal crónica.

Después de la realización de estos tres componentes de la evaluación de EHI, se respondió a las preguntas planteadas por los participantes del proceso de diálogo sobre la base de la información científica actual disponible. Nuestras respuestas específicas consideran tanto la probabilidad de exposición a los agentes evaluados así como la probabilidad de causar IRC y/o daño renal:

1. No encontramos evidencia alguna de que las prácticas laborales actuales o los químicos usados por ISA actualmente o en el pasado sean causas generalmente aceptadas de IRC.
- 2a. Encontramos evidencia muy limitada de que las prácticas actuales o la exposición a químicos usados por el ISA actualmente o en el pasado podrían estar asociadas con la IRC. Esta asociación es plausible pero no está establecida.
- 2b. Encontramos evidencia de que los agentes evaluados en el ISA podrían estar asociados con daño renal agudo, pero no tenemos la información que nos permitiría determinar si los niveles de exposición son suficientes como para resultar en daño renal agudo. En teoría, el daño renal repetido podría conducir a IRC pero este mecanismo no ha sido probado.

Más específicamente, evaluamos cinco agentes supuestamente relacionados al desarrollado de ERC y/o daño renal agudo y encontramos lo siguiente:

- No encontramos evidencia alguna en nuestra revisión de la literatura médica de que alguno de los 36 agroquímicos evaluados en este informe sea causa generalmente aceptada de IRC y no encontramos evidencia alguna de que alguno de estos 36 agroquímicos esté asociado con la IRC¹.

¹ Algunos de los químicos evaluados podrían causar daño renal a corto plazo o por sobre-exposición prolongada, pero el vínculo entre el daño renal y el desarrollo de la ERC no es conocido.

- No encontramos evidencia alguna en nuestra revisión de la literatura médica de que el golpe de calor (depleción de volumen y daño muscular), y las infecciones sistémicas (leptospirosis y hantavirus) sean causas generalmente aceptadas de IRC, y encontramos sólo evidencia muy limitada de que la exposición a estos agentes está asociada con la IRC.
- Encontramos evidencia en nuestra revisión de la literatura médica de que los metales pesados y el silíce causan IRC. De todas maneras, no conocemos el alcance de la exposición de los trabajadores a estos agentes en el ISA.

Notamos que todos los cinco agentes podrían causar daño renal en humanos o animales bajo ciertos escenarios de exposición. Sin embargo, no tenemos evidencia de que las exposiciones en el ISA han causado daño renal agudo o si el daño renal agudo podría llevar a IRC. En teoría, daño subclínico renal agudo repetido puede llevar a insuficiencia renal crónica, pero este mecanismo potencial no ha sido comprobado.

Los participantes en el diálogo nos pidieron evaluar si hay evidencia de que las prácticas actuales de trabajo o los productos químicos usados por ISA actualmente o en el pasado, causan insuficiencia renal crónica. Esta pregunta tenía como objetivo analizar si prácticas o productos químicos determinados son causas "generalmente aceptadas" de IRC. Basado en nuestra revisión de la información recopilada durante la evaluación del IH y la información científica disponible actualmente, llegamos a la conclusión de que ninguna de las prácticas de trabajos actuales o los químicos usados por el ISA son causas generalmente aceptadas de IRC. Esta conclusión no descarta la posibilidad de que uno o más de estos agentes podrían de hecho causar IRC, pero se necesitan nuevos conocimientos e ideas científicas para establecer si realmente existe cualquier vínculo.

La sección de exámenes biológicos en trabajadores de este reporte da un paso más allá del estudio de higiene industrial y describe el estudio que diseñamos e implementamos para observar a los indicadores de daño renal subclínico en trabajadores en diferentes industrias, incluyendo a la producción de caña de azúcar, minería, construcción y trabajadores de puertos. La sección final de este reporte describe actividades futuras de investigación que pensamos serían útiles para ayudar a identificar si los insultos renales subclínicos repetidos que pudieran resultar del trabajo en ciertas ocupaciones podrían conducir al desarrollo de ERC. Estas actividades involucran el conducir investigaciones adicionales en trabajadores, incluyendo el coleccionar muestras y analizarlas para indicadores de daño renal, estrés por calor, depleción de volumen, daño muscular, agroquímicos y metales.

MUESTREO AMBIENTAL

Entre abril y agosto de 2010, BU evaluó muestras de agua para entender mejor las condiciones ambientales en el ISA. BU trabajó con los miembros de ASOCHIVIDA para identificar sitios en la propiedad del ISA donde les preocupaba la calidad del agua, p.ej. sitios que reciben escorrentías de las actividades en el campo y en la fábrica o donde hay un alto potencial de exposición entre los trabajadores o miembros de la comunidad. Seis localidades dentro de la propiedad del ISA fueron seleccionadas como sitios de muestreo, tres del campo y de lagunas de agua usada por la planta, y tres de pozos, incluyendo uno pequeño, un pozo excavado a mano que aun es usado por los trabajadores para tomar agua, un pozo profundo con una bomba de agua dedicada y que la población usa para nadar y bañarse, y un pozo profundo con una bomba dedicada localizada en el área de parqueo que es actualmente usada para llenar camiones cisternas. Una muestra de agua fue colectada en cada localidad en Abril del 2010 y analizada en un laboratorio independiente (ALS Environmental Laboratory en Houston, Texas, EEUU) para los siguientes 183 químicos:

- 14 *metales*, incluyendo antimonio, arsénico, berilio, **cadmio**, cromo, cobre, **plomo**, níquel, selenio, plata, talio, **uranio**, zinc y mercurio;
- 48 componentes orgánicos volátiles (COV), incluyendo solventes industriales comunes y químicos;
- 65 *componentes orgánicos semivolátiles* (COSV), incluyendo Atrazina y solventes industriales comunes y químicos;
- 22 *pesticidas organoclorinados*, incluyendo DDT, Lindano, Dieldrin, Clordano, Endosulfán y Toxafeno, así como otros;
- 20 *pesticidas organofosforados*, incluyendo **Diazinón**, Clorpirifós, Paratión y otros;
- 13 *herbicidas*, incluyendo **2,4-D**, **Paraquat**, y **Glifosato**;
- Un *nematicida*, **DBCP** (Nemagón)

Los químicos mostrados en **negrita** en la lista son aquellos que se determinó que tienen alguna evidencia de estar asociados con efectos renales en ciertos escenarios de exposición, como los identificados en la Evaluación de Higiene Industrial/Salud Ocupacional. El Glifosato y 2,4-D son los dos agroquímicos usados más extensivamente en el ISA (y a nivel mundial).

Para las seis muestras de agua, ALS produjo 1.033 resultados individuales para los químicos listados anteriormente. La concentración de cada químico individual estuvo por debajo del límite de detección analítico en la mayoría de los casos (1.011 de los 1.033 análisis totales, o el 98%). Para los 22 análisis con una concentración por encima del límite de detección, las concentraciones estuvieron por debajo de los criterios de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (MCL o RBC), lo cual indica que el agua se encuentra dentro de los límites de la USEPA. En resumen, en el momento en que se colectaron las muestras en los seis sitios en la propiedad del ISA que habían seleccionado

los miembros de ASOCHIVIDA, los análisis de la calidad del agua indicaron que no había ninguna evidencia de que el consumo de agua fuese perjudicial para la salud humana.

El alcance de este estudio fue más pequeño que el esfuerzo que habíamos propuesto originalmente, que habría incluido muestras de suelo y agua tomadas en un número mayor de sitios. Sin embargo, basados en los resultados de este estudio, la corta vida media de muchos de los químicos de interés, y la falta de una conexión establecida entre estos químicos y la ERC, hemos concluido que la gran cantidad de fondos que costaría tal estudio se podría utilizar mejor, específicamente mediante un muestreo biológico de trabajadores en el ISA y otras industrias, como se describe más adelante en este informe.

ENTREVISTAS A INFORMANTES CLAVES

Entre noviembre del 2010 y febrero del 2012, el equipo de BU realizó un estudio cualitativo utilizando entrevistas a informantes claves para examinar las percepciones de los profesionales de la salud con respecto a la etiología y tratamiento de la ERC y la alta ocurrencia de infecciones del tracto urinario (ITU) reportadas entre los varones. Además, queríamos aprender más acerca entendimiento de los profesionales de la salud del síndrome de la disuria popularmente llamado “chistata”, la cual ocurre frecuentemente entre los residentes de la región. Las entrevistas abordaron cada una de estas condiciones y sus abordajes de tratamiento, centrándose en el uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos. En noviembre del 2010, BU entrevistó a diez médicos y nueve farmacéuticos seleccionados aleatoriamente en el occidente de Nicaragua.

Los resultados de las entrevistas indicaron que los profesionales de la salud percibían a la ERC como un serio y creciente problema en la región, la cual principalmente afecta a hombres jóvenes que trabajan como trabajadores manuales. Estos hallazgos eran consistentes con la existencia de una epidemia de ERC, describiendo características similares a las observadas en los estudios de prevalencia realizados en la región. Estos hallazgos indican que la ERC es más frecuente en varones, se inicia en adultos jóvenes, y asociados con el trabajo agrícola principalmente, pero también ocurre en mineros y trabajadores de la construcción. En las entrevistas se señaló también que la diabetes y la hipertensión no pueden explicar la epidemia de ERC en Nicaragua.

La exposición al calor, el trabajo físico y la deshidratación/depleción de volumen surgieron como los factores más comunes que los médicos y farmacéuticos consideran que son las causales de ERC. Este punto de vista es consistente con los estudios regionales que han concluido que la ERC es más común en personas que realizan trabajo extenuante a altas temperaturas. Las exposiciones a agroquímicos, metales pesados, consumo de alcohol y enfermedades infecciosas también fueron mencionadas en las entrevistas a los médicos y farmacéuticos y han sido el foco de hipótesis causales adicionales en la región.

Los entrevistados brindaron perspectivas inconsistentes acerca del rol del agua de beber en la ERC. La mitad de los farmacéuticos cree que la deshidratación (p.ej. no beber suficiente agua) conlleva a la ERC, y la otra mitad cree que tomar agua contaminada puede causar ERC.

Según estos médicos y farmacéuticos, la infección del tracto urinario (ITU) es una de las principales causas de disuria (conocida como chistata en Nicaragua). Esta creencia es de particular interés ya que las ITU son generalmente bastante raras en hombres. Los médicos reconocieron que el diagnóstico de ITU casi nunca estaba basado en un cultivo microbiológico.

Las entrevistas indican que los pacientes con ERC o en alto riesgo de ERC podrían estar recibiendo agentes nefrotóxicos, y varios médicos sugirieron que el uso de estos medicamentos para ITU, dolor y otras condiciones podría contribuir a la ERC. En particular, los antibióticos aminoglucósidos y el uso crónico de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) están asociados con daño renal agudo), dependiendo de la dosis y duración. Esta asociación es aún más fuerte en el caso de la depleción de volumen, la que se puede agravar aun más debido al uso de diuréticos. La información obtenida en estas entrevistas sugiere que los diuréticos, antibióticos y AINES son ampliamente usados y vendidos sin receta médica para contrarrestar los síntomas que podrían estar relacionados a la depleción de volumen. En consecuencia, concluimos que el uso de estos medicamentos, combinado con depleción de volumen, se debería evaluar a fondo como factor causal de la ERC en esta región. Adicionalmente, la verdadera causa del dolor y de los síntomas parecidos a las infecciones del tracto urinario, las posibles asociaciones entre el estrés por calor, el diagnóstico de ITU y el uso de medicamentos nefrotóxicos, y su contribución al desarrollo de la ERC, ameritan más investigación.

ESTUDIO PILOTO DE COHORTE RETROSPECTIVO Y REVISIÓN DE REGISTROS MÉDICOS

Entre marzo del 2011 y febrero del 2012, BU realizó un estudio de cohorte retrospectivo de individuos que habían trabajado en el ISA. Este estudio fue identificado durante el Estudio de Alcances como una actividad clave para explorar las causas potenciales de ERC. Debido que el estudio propuesto sería costoso y se estimaba que se requeriría de 2 a 3 años para completarlo, un estudio piloto fue emprendido para:

- Determinar si un estudio de cohorte retrospectivo es realmente factible;
- Valorar la fortaleza de la evidencia en relación a cualquier conexión entre el trabajo en el ISA y la ERC que se podría obtener en este estudio;
- Perfilar los métodos mediante los cuales se podría realizar un estudio de cohorte, junto con los costos estimados y la duración del mismo; y

- Recolectar información de los registros médicos que podrían informar las hipótesis acerca de las causas de la ERC y futuros estudios.

Encontramos que el sistema de registro en el ISA tenía muchas fortalezas y había mejorado con el tiempo. Sin embargo, había dos limitaciones principales en el sistema de registro del ISA desde la perspectiva de realizar un estudio de cohorte retrospectivo: 1) falta de detalles en las descripciones de los puestos entre 1960 y 1980; y 2) falta de cualquier información de empleo para todas las categorías de trabajadores empleados por contratistas, a excepción de los cortadores de caña para los cuales había menos información disponible y era de calidad inferior que para los empleados del ISA. Además, aunque los registros de ISA contenían información de identificación estándar (número de seguro social y "cédula", el número de documento nacional de identidad), centros de salud y hospitales asignaban su propio número de identificación a cada paciente. Como resultado, no nos fue posible localizar los registros médicos de los trabajadores de ISA cuando fuimos en busca de ellos en estas instalaciones médicas.

En consecuencia, concluimos que sería factible realizar un estudio de cohorte retrospectivo con las siguientes restricciones: 1) solamente se podrían incluir empleados temporales y cortadores de caña en el estudio, y 2) el seguimiento de la ocurrencia de la ERC debería comenzar con la zafra de 2004-2005. Además, la conclusión estaba basada en la probabilidad de que dos actividades adicionales proporcionarían datos claves sobre posibles confusores y el número e identidad de los individuos que desarrollarían ERC: construcción de bases de datos electrónicas en varios centros de salud y un extensivo alcance comunitario. Si bien parece que estos métodos podrían ser exitosos, se deberían probar antes de comprometerse a un estudio de gran escala. Sin embargo, aunque un estudio sería factible y proporcionaría valiosa información, las limitaciones antes descritas afectarían también la fortaleza de las conclusiones que se podrían generar.

Además de proporcionar información sobre la factibilidad y la fortaleza de la evidencia de un posible estudio futuro, la abstracción de los registros médicos que se realizó como parte del estudio piloto también brindó una oportunidad para adquirir nuevo conocimiento relevante a las posibles causas de la ERC. Los datos de la abstracción de los registros médicos confirmaron una baja prevalencia de diabetes e hipertensión, las cuales son causas comunes de ERC en otros lugares. Los datos también añadieron a la evidencia de otras fuentes que la causa subyacente de la ERC representa más bien un proceso túbulo-intersticial que glomerular, basado en los hallazgos de proteinuria de bajo grado y elevadas células blancas en la orina. Por último, la abstracción de los registros médicos documentó evidencia sobre la frecuente ocurrencia de disuria ("chistata") en hombres jóvenes y el diagnóstico de ITU entre una gran mayoría de los hombres, así como el uso frecuente de AINES. La evidencia nos llevó a concluir que las ITU probablemente son sobre-diagnosticadas y que debe haber otra causa para las quejas de disuria y la frecuente presencia de células blancas en la orina.

En general, los resultados del estudio piloto de cohorte sugirieron que mientras un estudio de cohorte retrospectivo en los trabajadores del ISA podría proporcionar información valiosa, también tomaría varios años, sería más costoso de lo inicialmente estimado debido a los esfuerzos adicionales para coleccionar datos, y arrojaría resultados que podrían tener una limitada capacidad para establecer una relación entre una exposición ocupacional y la ERC y, por lo tanto, no serían suficientemente definitivos para abordar las inquietudes de las partes interesadas de la Mesa de Diálogo.

MUESTREO BIOLÓGICO EN LOS TRABAJADORES

Entre octubre del 2010 y junio del 2011, el equipo de BU realizó una investigación de marcadores biológicos de daño renal y ERC entre trabajadores en la zona de occidente de Nicaragua. Los trabajadores de la industria de la caña de azúcar fueron reclutados del ISA y examinados al comienzo y durante la parte final de la zafra 2010-2011, y 284 de ellos fueron seleccionados aleatoriamente para análisis de laboratorio dentro de las categorías de trabajo especificadas con anterioridad. Trabajadores en otras tres industrias (mineros, trabajadores de la construcción y estibadores) que nunca habían trabajado en la industria de la caña de azúcar fueron examinados una vez entre marzo y junio del 2011 (164 trabajadores). Los análisis incluyeron: creatinina sérica, biomarcadores urinarios de daño renal, medición de la densidad urinaria con tiras reactivas, cultivos de orina, y metales pesados. Los hallazgos están resumidos a continuación, organizados de acuerdo con cada uno de los seis objetivos:

Objetivo 1: Evaluar las características de la enfermedad para determinar si el daño renal es túbulo-intersticial o glomerular. Nuestros resultados sugieren que el tipo de daño renal que está ocurriendo en los trabajadores del ISA, así como entre trabajadores de otras industrias, es principalmente de naturaleza túbulo-intersticial. Al final de la zafra, los cortadores de caña tenían la concentración más alta de NGAL y NAG urinarios, ambos biomarcadores de daño renal túbulo-intersticial. Adicionalmente, proteínas y glucosa fueron raramente detectadas en la orina, proporcionando poca evidencia de enfermedad glomerular². Este hallazgo es importante porque las causas primarias de ERC a nivel mundial son diabetes e hipertensión, las cuales más a menudo resultan en manifestaciones de enfermedad glomerular.

Objetivo 2: Evaluar biomarcadores de daño renal y ERC entre trabajadores del ISA mediante la investigación de cambios durante la zafra y diferencias por categoría de trabajo en el ISA. Encontramos que los biomarcadores de daño renal y ERC eran generalmente más altos entre los cortadores de caña y cortadores de semilla y más bajos entre los trabajadores de fábrica. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) fue más

² La única posible excepción fue que los mineros tenían proteínas detectadas en orina con mayor frecuencia (basados en datos de tiras reactivas urinarias) y en mayores concentraciones (basados en RAC) que los trabajadores del ISA, trabajadores de puerto, ó trabajadores de la construcción.

baja (indicando función renal reducida) entre los cortadores de caña y cortadores de semilla tanto en la pre-zafra y al final de la zafra (en comparación con trabajadores del ISA en otros trabajos), aunque la diferencia fue más alta al final de la zafra. Esto fue consistente con el hallazgo de que los cortadores de caña y cortadores de semilla experimentaron la más grande disminución de la TFGe durante la zafra, cuando se comparó con otros trabajadores del ISA en otros trabajos. Debido que el programa de vigilancia de la salud en el ISA hace un tamizaje de los trabajadores en base a los niveles de creatinina, la prevalencia observada en nuestra población de estudio es casi ciertamente inferior que entre todos los cortadores de semilla y cortadores de caña, quienes siempre habían trabajado en el ISA. Pero aún con el programa de vigilancia de la salud, la prevalencia de ERC en estadio 3 y mayor entre los cortadores de caña (6%) y cortadores de semilla (12%) entre los 20 y 59 años de edad fue mucho más alta que la esperada en una población masculina relativamente joven³.

Para biomarcadores de daño renal túbulo-intersticial, las concentraciones de NGAL y NAG al final de la zafra fueron más altas entre los cortadores de caña, aproximadamente 3 veces tan alta como entre los trabajadores de fábrica. Los incrementos de NGAL fueron más altos entre los cortadores de caña durante la zafra y entre los cortadores de semilla y cortadores de caña para NAG. De manera interesante, NGAL y NAG entre los trabajadores del ISA estuvieron significativamente asociados con disminuida TFGe al final de la zafra, pero no en la pre-zafra. En general, estos resultados sugieren que los cortadores de caña y cortadores de semilla experimentan daño túbulo-intersticial durante la zafra, lo cual puede estar incrementando su riesgo de ERC.

Objetivo 3: Determinar si existe evidencia de daño renal o ERC entre trabajadores en otras industrias que nunca han trabajado en la industria de la caña de azúcar. Nuestros resultados proporcionan evidencia de ERC entre trabajadores en otras industrias que nunca han trabajado en la industria de la caña de azúcar. Típicamente, se esperaría que la prevalencia de ERC estadio 3 ó mayor en una población con menos de 60 años de edad sea bastante baja (véase la nota de pie en la página 2). Sin embargo, en los trabajadores entre las edades de 20 y 59, encontramos que la prevalencia de ERC (Estadios 3 y 4) fue de 6% entre mineros, 3% entre trabajadores de la construcción, y 8% entre trabajadores de puertos. La prevalencia de ERC en estas industrias fue mucho mayor de lo esperado en una población de hombres relativamente jóvenes. El porcentaje de trabajadores con ERC en estas industrias no se puede comparar directamente con los trabajadores del ISA porque los trabajadores en esas otras industrias no están sujetos al mismo programa de vigilancia pre-empleo. Adicionalmente, NGAL y NAG entre trabajadores en otras industrias estaban significativamente asociados con disminuida TFGe, lo cual sugiere que los trabajadores en esas otras industrias experimentan daño renal túbulo-intersticial que puede estar incrementando su riesgo de ERC.

³ Por ejemplo, la prevalencia de ERC estadio 3 o mayor en hombres en los Estados Unidos entre las edades de 20 a 59 años es del 1%.

Objetivo 4: Analizar metales pesados en muestras biológicas colectadas tanto en la pre-zafra como en la zafra tardía para caracterizar la exposición a metales en la región y explorar relaciones con biomarcadores de daño renal y ERC. Los biomarcadores de exposición a metales entre los trabajadores del ISA fueron generalmente bajos, no diferían por empleo y no se incrementaron durante la zafra. No hubo evidencia de que el plomo, cadmio o uranio estuvieran asociados con biomarcadores de daño renal o ERC, y existe alguna evidencia de que la alta exposición a arsénico (total) está asociada con biomarcadores de ERC (p. ej. baja TFG_e)⁴.

Objetivo 5: Cultivos de muestras de orina colectadas de trabajadores del ISA en la zafra tardía para investigar el diagnóstico clínico frecuente de infecciones del tracto urinario (ITU) entre hombres jóvenes en esta región. Médicos y farmacéuticos reportaron una alta ocurrencia de ITU diagnosticadas basadas en resultados positivos de esterasa leucocitaria y/o síntomas reportados, lo cual es un fenómeno extraño dado que las ITU entre hombres en la población general son bastante raras. También habíamos documentado frecuentes diagnósticos de ITU en los registros médicos del ISA. Para ver más luz sobre esta situación, cultivamos muestras de orina de 50 hombres que dieron positivo para esterasa leucocitaria y/o reportaron tener síntomas durante las últimas 24 horas, pero ninguno de estos hombres tuvo un cultivo de orina positivo. Adicionalmente, los nitritos fueron muy raramente detectados en la orina, lo que refuerza la ausencia de ITU. No podemos descartar el posible rol de enfermedades transmitidas sexualmente o ciertas otras infecciones, ya que no cultivamos específicamente para esos patógenos.

Un resultado positivo de esterasa leucocitaria o sangre en la orina puede ser un signo de inflamación. El porcentaje de trabajadores del ISA que arrojaron resultados positivos fue más alto en la zafra tardía que en la pre-zafra para ambos marcadores. También encontramos que la positividad de la esterasa leucocitaria estaba asociada con biomarcadores de daño túbulo-intersticial (NGAL y NAG) entre los trabajadores del ISA y en otras industrias, lo cual proporciona evidencia adicional de que la positividad de la esterasa leucocitaria en esta población de estudio es predominantemente un marcador de inflamación. Los resultados combinados de los cultivos urinarios, esterasa leucocitaria, nitritos y sangre en la orina son sugestivos de inflamación y no de infección.

Objetivo 6: Determinar si las prácticas de hidratación o consumo de alcohol están asociados con biomarcadores de daño renal o ERC. El consumo auto-reportado de agua, bolis y/o alcohol no estaba asociado con biomarcadores de daño renal o función renal.

MUESTREO BIOLÓGICO EN ADOLESCENTES

⁴ El arsénico total en la orina incluye todas las especies de arsénico orgánico e inorgánico. En general, el arsénico inorgánico es más tóxico que en forma orgánica. La diferenciación de especie del arsénico (inorgánico versus orgánico) no fue posible como parte de esta investigación, pero debería ser considerada en futuros estudios.

Entre octubre y mayo de 2012, el equipo de la Universidad de Boston investigó los mismos marcadores biológicos de daño renal que en el muestreo biológico en trabajadores (NGAL, NAG, IL-18, RAC) entre 200 adolescentes en Nicaragua, con el fin de determinar si el daño renal podría haberse ya iniciado durante la adolescencia antes de entrar a la fuerza laboral. Colectamos muestras de orina de niños entre los 12 y 19 años de edad en cuatro escuelas que fueron seleccionadas para representar un rango de características que se había especulado estaban asociadas con la ocurrencia de ERC entre adultos en Nicaragua. Clasificadas con un supuesto riesgo de más bajo a más alto, las escuelas estaban ubicadas en los siguientes lugares: (1) Jinotega, localizada a gran altitud, con una baja mortalidad de ERC⁵; (2) Masaya, localizada en la región del Pacífico, a baja altitud, con una mortalidad de ERC en la mediana para todos los departamentos; (3) norte de Chichigalpa, localizada en el noroccidente de Nicaragua en una zona con la más alta mortalidad de ERC del país; y (4) al sur de Chichigalpa, localizada en la misma área y en que la mayoría de los estudiantes son hijos de trabajadores actuales o pasados de la caña de azúcar. De cada uno de los cuatro grupos, colectamos una muestra de orina de 25 muchachos y 25 muchachas (50 de cada grupo). Las muestras de orina fueron analizadas para biomarcadores de daño renal y para mediciones de densidad de orina con tiras reactivas. El objetivo primario era determinar si existe evidencia de daño renal entre los adolescentes, y si es así, determinar si los biomarcadores de daño renal son distintos según sexo, edad o ubicación geográfica. Los hallazgos están resumidos más adelante, organizados de acuerdo a cada uno de los dos objetivos:

Objetivo 1: Evaluar si existe evidencia de daño renal entre los adolescentes. Cuando comparamos las concentraciones de biomarcadores de daño renal entre los adolescentes de Nicaragua con aquellos reportados en otros estudios, los que incluyeron a individuos con condiciones renales e individuos que estaban aparentemente libres de daño renal (“controles normales”), encontramos que el nivel medio de IL-18 entre los adolescentes de Nicaragua en todas las escuelas era más alto de lo esperado. La IL-18 es un biomarcador de daño a los túbulos renales. Esto sugiere que de hecho podría haber daño renal temprano en los adolescentes de Nicaragua y que el daño está ocurriendo en los túbulos, lo que es consistente con el tipo de ERC que parece ser responsable de la epidemia.

Objetivo 2: Evaluar si existen diferencias en la prevalencia de daño renal de estadio temprano según sexo, edad, y escuela consistentes con los patrones de la epidemia de ERC entre los adultos. Contrario a nuestras expectativas basadas en la alta frecuencia de ERC entre los adultos varones, las muchachas tenían niveles más altos que los muchachos para todos los biomarcadores, con diferencias particularmente grandes para la Razón Albúmina Creatinina (RAC) y IL-18. Los resultados por escuela concordaban más con nuestra hipótesis *a priori*. Los resultados para NAG eran más consistentes en este sentido, con las concentraciones relativas ordenadas por escuela de acuerdo al perfil de riesgo (Jinotega,

⁵ Basado en datos del Ministerio de Salud de Nicaragua para 2010.

Masaya, Chichigalpa norte y Chichigalpa sur) de los muchachos y muchachas. Ambas escuelas en Chichigalpa demostraron alguna evidencia de daño tubular renal entre los muchachos y las muchachas, pero los muchachos en la escuela al sur de Chichigalpa exhibieron la evidencia más consistente para los tres biomarcadores tubulares. El biomarcador RAC, el cual está principalmente asociado con daño glomerular, no demostró esos patrones.

En general, los resultados sugieren alguna evidencia de daño renal de estadio temprano en adolescentes en Nicaragua que parece extenderse a todas las regiones estudiadas, pero con mayor frecuencia en Chichigalpa. Es importante hacer notar que un estudio como éste, en el cual adolescentes aparentemente saludables son examinados a nivel comunitario usando nuevos biomarcadores de daño renal es algo único. Los resultados de este estudio son provocativos, pero al mismo tiempo perplejos en algunos sentidos. Debido a la singularidad del estudio, así como el relativamente pequeño número de participantes, creemos es importante considerar estos resultados como preliminares y evitar sacar conclusiones firmes hasta que nosotros y/u otros investigadores hayan tenido una oportunidad para replicarlos y considerar otros aspectos que podrían haber surgido en el diseño, implementación o análisis del estudio.

RESUMEN DE HALLAZGOS

En el estudio de alcances (Diciembre 2009), identificamos las siguientes hipótesis que ameritaban mayor investigación: exposición a agroquímicos; depleción de volumen y daño muscular; infecciones sistémicas, tales como leptospirosis, hantavirus y malaria; exposición a metales pesados; exposición a ácido aristolóquico; medicamentos; consumo de alcohol; cálculos renales y enfermedad renal estructural; diabetes; hipertensión; glomerulonefritis; infecciones del tracto urinario; y genética.

En los últimos dos años, realizamos seis actividades investigativas que nos han permitido investigar muchas (pero no todas) de estas hipótesis. Anteriormente describimos nuestros resultados en cada actividad investigativa, pero aquí resumimos nuestros hallazgos por hipótesis.

- *Exposición a agroquímicos.* Como parte de la evaluación de higiene industrial, realizamos una extensiva revisión de la literatura de 21 agroquímicos que estaban siendo usados por el ISA y otros 15 agroquímicos que podrían haber sido usados en el ISA en el pasado. Basados en nuestra revisión de la literatura médica, no encontramos evidencia de que cualquiera de los 36 agroquímicos sean causas generalmente aceptadas de ERC. Sin embargo, los resultados de la revisión de la literatura indicaron que dos de los 36 agroquímicos (2,4-D y dicloruro de paraquat) tenían “fuerte” evidencia de una asociación con daño renal agudo en humanos o animales en ciertos escenarios de exposición. En otros cuatro (captan, cipermetrina,

glifosato y DBCP) se determinó que tenían “buena” evidencia de una asociación con daño renal agudo en humanos y animales bajo ciertos escenarios de exposición. Se determinó que los restantes 30 agroquímicos tenían limitada o ninguna evidencia de una asociación. Los resultados de esta revisión bibliográfica no descartan la posibilidad de que uno o más de estos agentes podrían de hecho causar ERC, pero se necesitarán nuevas ideas y conocimientos científicos para establecer si realmente existe alguna relación.

Como parte del esfuerzo del muestreo ambiental, analizamos muestras de agua para 56 agroquímicos y encontramos que solo cuatro estaban presentes en concentraciones por encima del límite de detección analítico (2,4-D; beta-BHC; delta-BHC; y heptacloro). Sin embargo, en el momento que las muestras fueron colectadas, ninguno de los 56 agroquímicos estaba presente en concentraciones por encima de los criterios de agua potable de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (US EPA).

Como parte del muestreo biológico de trabajadores del ISA, encontramos que los biomarcadores de daño renal y ERC estaban generalmente más altos en los cortadores de caña y cortadores de semilla, mientras que en los aplicadores de pesticidas encontramos que consistentemente tenían las concentraciones más bajas por categoría de trabajo. También encontramos que otras ocupaciones (mineros, trabajadores de puertos y trabajadores de la construcción), sin exposición ocupacional a agroquímicos, tenían biomarcadores de daño renal y ERC. Sin embargo, estas evaluaciones de trabajo no investigaron específicamente la posible relación entre la exposición a agroquímicos y el riesgo de desarrollar ERC.

- *Depleción de volumen y daño muscular.* En el estudio de monitoreo biológico de los trabajadores, los biomarcadores de daño renal y ERC estaban generalmente más altos entre los cortadores de caña y cortadores de semilla, los dos grupos de trabajadores de campo que fueron identificados en el informe de higiene industrial con el más alto potencial de depleción de volumen y daño muscular. Además, otras ocupaciones (mineros, trabajadores de puerto y trabajadores de la construcción) que implican trabajo manual extenuante también tenían altos biomarcadores de daño renal y ERC. Sin embargo, nuestras actividades a la fecha no incluían específicamente una evaluación de depleción de volumen y daño muscular.
- *Infecciones sistémicas.* Logramos obtener fondos suplementarios fuera del proceso de diálogo para medir anticuerpos de leptospirosis en las muestras biológicas que fueron colectadas como parte del esfuerzo del muestreo biológico. Una vez que se reciban los datos de leptospirosis del laboratorio analítico en los Centros de Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos, evaluaremos las diferencias en las tasas de infección por empleo y exploraremos las relaciones con

los biomarcadores de daño renal y ERC. Una vez que estén disponibles, estos resultados se resumirán en un informe, el cual será compartido con los participantes del diálogo, y eventualmente se darán a conocer al público. No pudimos abordar otros agentes infecciosos como hantavirus, malaria o infecciones transmitidas sexualmente como parte de nuestras actividades investigativas realizadas hasta la fecha.

- *Exposición a metales pesados.* Como parte del esfuerzo del muestreo ambiental, analizamos muestras de agua en el ISA para 14 metales y encontramos que los metales asociados con ERC no fueron detectados y que solamente dos estaban presentes en concentraciones por encima de los límites de detección analítica (zinc y cobre). Además, cuando se colectaron las muestras, ninguno de los 14 metales analizados estaba presente en concentraciones por encima de los criterios de la EPA para el agua de beber. Adicionalmente, basados en los resultados del esfuerzo del monitoreo biológico, no hubo evidencia de que el plomo, cadmio o uranio (metales asociados con el desarrollo de la ERC) estuviesen asociados con biomarcadores de daño renal o ERC en las personas examinadas. Sin embargo, hubo alguna evidencia de que una alta exposición a arsénico (total) está asociada con biomarcadores de ERC (p. ej. disminuida TFG⁶).
- *Exposición a ácido aristolóquico.* No tuvimos la oportunidad de evaluar esta hipótesis como parte de las actividades de investigación realizadas a la fecha.
- *Medicamentos.* Las entrevistas con profesionales de la salud indican que los pacientes con ERC o en alto riesgo de ERC podrían estar tomando medicamentos nefrotóxicos. En particular, antibióticos aminoglucósidos y el uso crónico de AINES están asociados con AKI (daño renal agudo) dependiendo de la dosis y duración. Esta asociación es particularmente notable en la depleción de volumen, la cual podría ser agravada aún más por el uso de diuréticos. La información obtenida en estas entrevistas sugiere que los diuréticos, antibióticos y AINES son ampliamente usados y vendidos para contrarrestar los síntomas que podrían estar relacionados a la depleción de volumen. En consecuencia, el daño renal agudo, junto con la depleción de volumen, debería evaluarse más como un factor de causalidad de ERC en esta región.

⁶ El arsénico total en orina incluye todas las especies de arsénico orgánico e inorgánico. La especiación del arsénico (inorgánico versus orgánico) no fue posible como parte de esta investigación, pero debería considerarse en futuros estudios. No hemos investigado todavía la exposición a mercurio, lo que debería también considerarse en futuros estudios.

- *Consumo de alcohol.* El consumo de alcohol auto-reportado no estaba asociado con biomarcadores de daño renal o función renal entre los trabajadores del ISA o en otras industrias. Sin embargo, ya que investigaciones previas en la región han encontrado que el consumo de alcohol auto-reportado está asociado con un mayor riesgo de ERC, el consumo de alcohol debería seguirse evaluando como un factor de riesgo potencial en futuras investigaciones.
- *Cálculos renales y daño renal estructural.* No tuvimos la oportunidad de evaluar esta hipótesis como parte de las actividades investigativas que hemos realizado a la fecha.
- *Diabetes, hipertensión y glomerulonefritis.* Durante las entrevistas informativas, los profesionales de la salud en la zona de occidente de Nicaragua compartieron sus creencias de que la diabetes y la hipertensión no pueden explicar la epidemia de ERC. Los datos de la abstracción de los registros médicos revelaron una baja prevalencia de diabetes e hipertensión. En adición, los hallazgos de proteinuria de bajo grado y elevadas células blancas en la orina de aquellos examinados en las clínicas indican la causa implícita de la ERC y representan un proceso túbulo-intersticial más que glomerular. Nuestros resultados del monitoreo biológico también sugieren que el tipo de daño renal que ocurre en los trabajadores del ISA, así como en los trabajadores de otras industrias, es principalmente de una naturaleza túbulo-intersticial. Adicionalmente, proteínas y glucosa fueron detectadas raras veces en la orina, lo cual arroja poca evidencia de enfermedad glomerular. Este hallazgo es importante porque las causas primarias de ERC a nivel mundial son diabetes e hipertensión, las que más a menudo resultan en manifestaciones de enfermedad glomerular.
- *Infecciones del tracto urinario.* Los médicos y farmacéuticos reportan una alta ocurrencia de ITU diagnosticadas entre hombres, un fenómeno extraño dado que las ITU entre hombres en edad laboral en la población general son bastante raras. Cultivamos 50 muestras de orina de hombres que fueron positivas para esterasa leucocitaria y/o reportaron síntomas durante las últimas 24 horas, pero ninguno de esos hombres tuvo un cultivo de orina positivo. Adicionalmente, los nitritos fueron muy raras veces detectados en la orina, lo que sustenta la evidencia de que las ITU son indebidamente diagnosticadas.
- *Genética.* No pudimos evaluar esta hipótesis como parte de las actividades investigativas realizadas a la fecha. Sin embargo, hemos estado en comunicación con posibles colaboradores que tienen pericia en este campo.

INVESTIGACIÓN FUTURA

En el transcurso de nuestra investigación en Nicaragua en los últimos tres años, hemos aprendido que epidemias de ERC con características muy similares son evidentes en otros países centroamericanos, tales como El Salvador, Guatemala y Costa Rica, así como en otras regiones tropicales, tales como Sri Lanka y la India. Los trabajadores agrícolas en países tropicales en desarrollo trabajan en condiciones que les predisponen al efecto combinado de la depleción crónica de volumen, daño muscular y exposición a agroquímicos. Mientras que la depleción crónica de volumen y el daño muscular solas, son explicaciones improbables para la epidemia de ERC, tales factores podrían magnificar el efecto de exposición de bajo nivel de agentes nefrotóxicos, los que solos podrían no resultar en ERC. Estos bajos niveles de exposición que pudieran ocurrir en el trabajo podrían también ser debidos a factores no ocupacionales que son ubicuos en una región y causar repetido daño renal subclínico y solo progresar a ERC en subpoblaciones que también experimentan depleción crónica de volumen y/o daño muscular. No está claro si el daño renal subclínico repetido puede progresar a ERC, pero es una pregunta importante que requiere atención.

La idea de que el daño renal subclínico podría estar iniciando antes de que las personas entren a la fuerza de trabajo fue reforzada por los resultados de los estudios de muestreo biológico en los adolescentes y sugiere que factores tempranos en la vida, médicos, y/o genéticos son una importante área para futuras investigaciones. En el Estudio de Alcances, nosotros minimizamos el valor de estudiar el potencial de un rol genético en la epidemia, debido a que nosotros pensábamos que no existía suficiente conocimiento acerca de la genética de la ERC para garantizar este tipo de esfuerzo investigativo. Sin embargo, desde ese tiempo a la fecha, ha habido importantes avances en la investigación sobre factores de riesgo genéticos para la ERC no Diabética⁷. Como resultado, nosotros creemos ahora que tienen más alta prioridad los esfuerzos para determinar si existe un componente genético en la epidemia.

Considerando todos los hallazgos a la fecha, el equipo de BU concuerda que las más altas prioridades de actividades de investigación deben ser realizar estudios para:

1. Investigar el potencial efecto combinado de la depleción de volumen crónica y el daño muscular en trabajadores en cuanto a biomarcadores de lesión renal y ERC.
2. Investigar más a los biomarcadores de daño renal subclínico en adolescentes; e
3. Investigar el rol de la genética, si tiene alguno, en cuanto al desarrollo de la ERC.

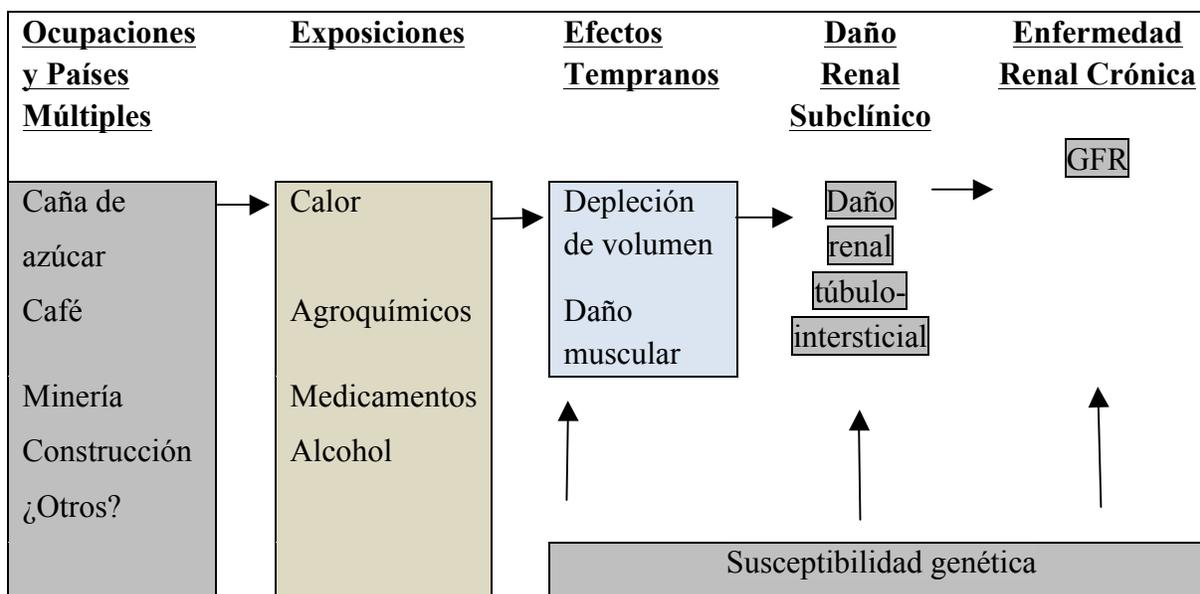
Las siguientes secciones brevemente describen estos tres estudios.

⁷ Friedman DJ, Pollak MR. Genética de la insuficiencia renal y la historia evolutiva de APOL1. *J Clin Investigation* 2011;121(9):3367-3374.

Estudio 1: Investigación de lesión renal y desarrollo de ERC en trabajadores: Estamos diseñando la investigación de tal manera que podamos investigar también el potencial de que el daño renal subclínico repetido pueda progresar a ERC. Dada la creciente evidencia de que la epidemia no está limitada solamente a trabajadores de la caña de azúcar o a Nicaragua, creemos que es importante hacer este esfuerzo en múltiples industrias (incluyendo la industria de la caña de azúcar) y en múltiples países de Centro América (incluyendo a Nicaragua).

La figura 1 presenta un resumen del diseño del estudio propuesto. Planeamos reclutar a trabajadores de múltiples industrias (p.ej. caña de azúcar, café, construcción) en tres países de Centro América (probablemente Nicaragua, Guatemala y El Salvador). Le daremos seguimiento a una cohorte de trabajadores (que representen múltiples ocupaciones y regiones) y obtendremos mediciones repetidas de exposición a calor y agroquímicos (exposición/dosis), depleción de volumen y daño muscular (efecto temprano), marcadores tubulares (daño renal subclínico) y TFGe (ERC) a 6 meses de intervalo durante un período de 30 meses (6 ciclos de análisis). Las muestras biológicas serán colectadas antes y después del cambio de turno durante cada ciclo de muestreo, lo cual nos permitirá determinar los biomarcadores de depleción de volumen, daño muscular y exposición a pesticidas.

Figura 1. Esquema del Diseño del Estudio Propuesto



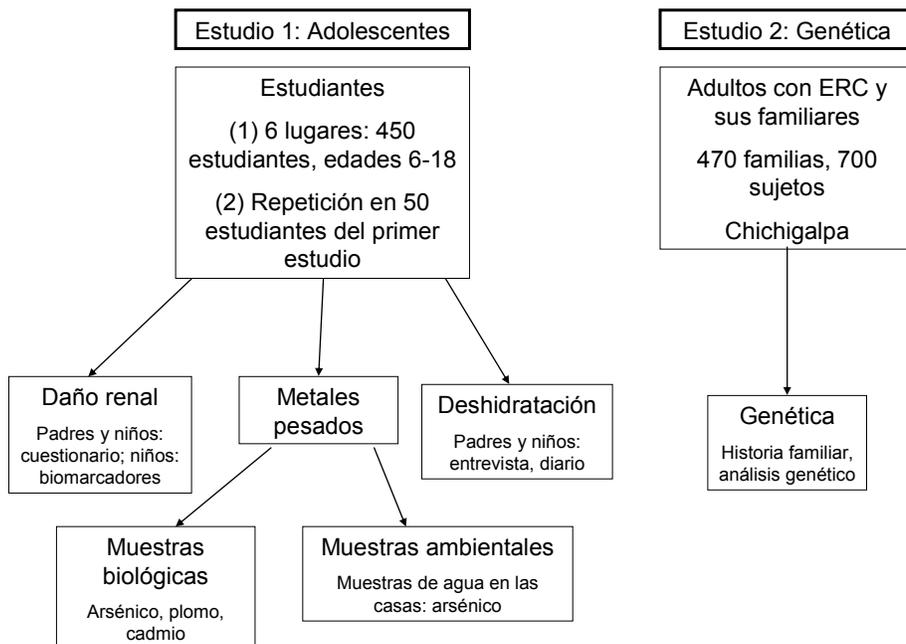
Medido antes y después de cada turno a 0 tiempo, 6 meses, 12 meses, 18 meses, 24 meses y 30 meses

Aunque el objetivo específico principal será investigar el rol de la depleción de volumen y daño muscular, el mismo estudio se podría usar también para investigar el rol de otros factores en el desarrollo de la ERC, tales como agroquímicos, genética, medicamentos nefrotóxicos y/o consumo de alcohol.

Estudio 2: Investigaciones adicionales en adolescentes. Como mencionado anteriormente, el muestreo biológico en adolescentes encontró alguna evidencia de que el daño renal podría estar iniciándose durante la niñez. Debido a la metodología única usada en el estudio y el hecho de que hubo algunos hallazgos en contra de nuestra intuición, nos gustaría continuar investigando el patrón del daño renal temprano en niños para determinar si nuestros hallazgos preliminares son precisos y desarrollar un mejor entendimiento del daño renal entre los jóvenes nicaragüenses. Nos gustaría conducir otro estudio de daño renal temprano entre adolescentes para ver si nuestros resultados pueden ser replicados. En suma, nos gustaría coleccionar muestras de niños jóvenes para ver si hay evidencia de daño renal en una edad más temprana. Al mismo tiempo, nos gustaría estudiar a la misma población de estudio para determinar hipótesis respecto a factores que ocurren durante la niñez, específicamente sobre metales pesados y depleción de volumen crónica. Un bosquejo de un posible estudio es mostrado en la Figura 2.

Estudio 3: Factores de Riesgo Genéticos. Como previamente referido, el nuevo conocimiento obtenido por investigadores sobre susceptibilidad genética en ERC No-Diabética, hace muy importante el considerar la genética como un potencial contribuyente para el exceso de ERC en Centro América. Por ello, nos gustaría entender mejor los patrones familiares de la enfermedad y realizar análisis genéticos. El mejor diseño de estudio para este propósito es una población en la que la ERC es común y en las que los individuos con la enfermedad son fácilmente identificados y los miembros de la familia son accesibles también. Basados en este criterio, pensamos que Chichigalpa sería una excelente localidad para este estudio. Un bosquejo de un posible estudio también es mostrado en la Figura 2.

Figura 2. Esquema de los Estudio 2 (Adolescentes) y 3 (Genética)



Además de los tres estudios antes descrito, existen otras importantes áreas de investigación que nos gustaría proseguir, incluyendo las siguientes:

1. Monitoreo prospectivos de la cohorte de las muestras biológicas: Los análisis biológicos de trabajadores implican la colección de muestras en la línea de base y aproximadamente cada 5 a 6 meses más tarde para los trabajadores del ISA y en un solo momento para trabajadores en otras industrias. Nos gustaría monitorear a estos trabajadores y ver qué ha sucedido después de un largo período de tiempo. Esto también nos podría dar la oportunidad de aprender más acerca de las actividades de los trabajadores del ISA durante el periodo de tiempo en que no están trabajando en el ISA. Creemos que es una pregunta importante.
2. Investigación adicional entre adolescentes: Nos gustaría realizar otro estudio de daño renal temprano entre adolescentes para ver si nuestros resultados pueden ser replicados. En adición, nos gustaría coleccionar muestras de niños más jóvenes para ver si hay evidencia de daño renal a una edad más temprana.
3. Consumo de fructosa: Existe alguna evidencia en las pruebas de laboratorio con animales que el consumo excesivo de fructosa, combinado con la depleción de volumen, podría llevar a ERC. Algunas de las muestras coleccionadas de trabajadores y adolescentes durante nuestra investigación se podrían enviar para

que sean analizadas en la Universidad de Colorado en Denver, donde a un experto líder en este campo le gustaría analizar estas muestras para probar su hipótesis.

4. Estudio de prevalencia en Rivas: Estamos brindando asistencia a un investigador en el área de Boston que planea realizar un estudio de prevalencia de ERC en Rivas. Sería el único estudio en Nicaragua que se realiza fuera de León y Chinandega, salvo un estudio en la Ciudad de Managua en 2003, y podría ayudar a caracterizar la extensión de la epidemia. El Sistema Local de Atención Integral en Salud (SILAIS) de Rivas está patrocinando el estudio.
5. Prácticas de hidratación fuera del trabajo: Un factor que potencialmente afecta la depleción de volumen y la susceptibilidad a la ERC es el consumo de líquidos fuera del trabajo. Nos gustaría obtener un mejor entendimiento de la cantidad y tipo de líquidos que consumen los residentes de las comunidades.
6. Factores de riesgo genéticos: En los últimos pocos años, se ha identificado un gen que incrementa el riesgo de ERC y podría ser más común en poblaciones que viven en climas tropicales. En adición, la observación de que algunas familias han tenido múltiples víctimas de ERC también plantea la pregunta en cuanto a si la susceptibilidad genética, combinada con exposiciones a agentes nefrotóxicos en el ambiente, podría contribuir a la epidemia. Nos gustaría entender mejor los patrones de la enfermedad en las familias y realizar algún análisis genético.
7. Causa de los síntomas de ITU: Después de haber establecido que los síntomas urinarios comunes entre hombres jóvenes no parecen ser ITU, su causa y relación con el daño renal siguen sin contestarse. Nos gustaría hacer muestreos y análisis adicionales para tratar de aprender más acerca de esta condición.
8. Progresión a ERC: Una mejor comprensión de los factores que afectan la progresión de la ERC podría ayudar a mejorar el cuidado médico y la supervivencia de individuos que son diagnosticados en un estadio relativamente temprano. Nos gustaría entender mejor la historia natural de la enfermedad y determinar si existen algunos factores todavía no identificados que tienen un impacto positivo o negativo en la tasa de progresión.
9. Mejorar la vigilancia en la región: Los sistemas para entender los hechos más básicos acerca de la epidemia de ERC –si está aumentando, disminuyendo o manteniéndose al mismo nivel– son técnicamente posibles, pero no se han establecido. Nos gustaría asistir en la instalación y evaluación de dicho sistema.