



# **Informe Final 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](http://www.cao-ombudsman.org)

## Índice

Siglas Utilizadas en el Informe .....	4
Resumen Ejecutivo .....	6
I. Introducción .....	30
II. ERC en Nicaragua: estado de conocimiento .....	35
A. ERC, un problema de salud mundial .....	35
1. Características de la enfermedad renal en Nicaragua .....	43
B. Datos de la ERC en Nicaragua .....	44
1. Estadísticas de mortalidad.....	45
2. Prevalencia de la ERC.....	48
3. Interpretación de los datos de la ERC en Nicaragua.....	56
4. Resumen de las investigaciones anteriores sobre la ERC en Nicaragua .....	63
III. Posibles causas de la ERC en Nicaragua .....	93
A. Posibles etiologías .....	93
B. Hipótesis específicas .....	95
1. Agroquímicos .....	95
2. Depleción de volumen .....	98
3. Daño muscular.....	99
4. Infecciones sistémicas .....	101
5. Plomo.....	104
6. Cadmio.....	107
7. Uranio .....	108
8. Ácido aristolóquico.....	110
9. Medicamentos .....	112
10. Alcohol .....	115
11. Guaro lija.....	116
12. Cálculos renales .....	119
13. Enfermedad renal estructural .....	120
14. Diabetes.....	121
15. Hipertensión.....	124
16. Glomerulonefritis .....	125
15. Infección en el tracto urinario.....	126
16. Genética y la ERC .....	128
IV. Actividades recomendadas.....	130
A. Introducción.....	130
B. Recomendaciones específicas .....	133
1. Muestreo ambiental .....	134
2. Análisis de muestras biológicas.....	144
3. Observación en el trabajo.....	145
4. Estudio de cohortes de los empleados del ISA .....	150

5. Revisión de expedientes médicos .....	156
6. Uroanálisis en adolescentes .....	158
7. Biopsias renales post mortem .....	159
8. Entrevistas con informantes claves .....	161
9. Otras posibles actividades .....	166
V. Conclusión .....	168
VI. Referencias.....	169
Glosario.....	178
Apéndices .....	183
A. Tutorial de estudios de salud.....	183
B. Investigaciones previas de contaminantes en muestras de agua .....	191
C. Resúmenes de estudios existentes.....	192
D. Respuesta de BU a los comentarios de evaluación realizado por los pares.....	220

## Siglas Utilizadas en el Informe

ACGIH	Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINES	Antiinflamatorios no esteroides
ASOCHVIDA	Asociación Chichigalpa por la Vida
BEN	Nefropatía endémica de los Balcanes
BUSPH	Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston
CAO	Oficina de Asesor de Cumplimiento/Ombudsman
CAS	Servicio de resúmenes de Artículos científicos sobre Químicos (División de la Sociedad Americana de Química)
CDC	Centro para el Control y Prevención de Enfermedades
CIDS	Centro de Investigación en Demografía y Salud
CISTA	Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente
CP	Cociente de probabilidades
CR	Creatinina
DDD	Diclorodifenildicloroetano
DDE	Diclorodifenildicloroetileno
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DM	Diabetes mellitus
ECA	Enzima de Conversión de la Angiotensina (según “Inhibidores ECA, IECAs”)
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EPA	Agencia de Protección Ambiental
ERC	Enfermedad renal crónica
ERP	Enfermedad renal poliquística
ERT	Enfermedad renal terminal
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
FHSR	Fiebre hemorrágica con síndrome renal
GPS	Sistema de Posicionamiento Global
HEODRA	Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello
HTN	Hipertensión
ICPMS	Espectrometría de masas de plasma de acoplamiento inductivo
IDMS	Espectrometría de masas con dilución isotópica
IFC	Corporación Financiera Internacional
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IMC	Índice de masa corporal
INSS	Instituto Nicaragüense de Seguridad Social
IRB	Comité Institucional de Revisión de protocolos de investigación (Comité Ético)
IRC	Insuficiencia renal crónica
IRIS	Sistema Integrado de Información de Riesgos
ISA	Ingenio San Antonio

ITU	Infección del tracto urinario
LDD	Límites de detección
MCL	Niveles Máximos de Contaminantes
MDRD	Modificación de dieta en enfermedad renal, Estudio (ver glosario)
MINSA	Ministerio de Salud de Nicaragua
MMWR	Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (Estados Unidos)
NAG	N-acetil beta glucosaminidasa
NE	Nefropatía epidémica
NHANES	Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos
NSEL	Nicaragua Sugar Estates Limited
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RfD	Dosis de referencia
SAS	Software para Análisis Estadístico
SES	Estado socioeconómico
TdR	Términos de referencia
TFG	Tasa de filtración glomerular
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
TGBH	Temperatura de globo de bulbo húmedo
TLV	Valores límite umbral
UMOD	Gen de la uromodulina
UNAN-León	Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en León
USEPA	Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos
USRDS	Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos

# RESUMEN EJECUTIVO

## 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 Quezalaguaque. 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</p>	<p>La rabdomiolisis es una causa reconocida, aunque rara, de daño renal agudo y puede ocurrir por ejercicio en</p>

<p>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>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><b>Infecciones sistémicas:</b>  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><b>Metales pesados</b>  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 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>
<p><b>Uranio</b>  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>	<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>
<p><b>Ácido aristolóquico</b>  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>	<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>
<p><b>Medicamentos</b>  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>	<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>
<p><b>Consumo de alcohol en general</b>  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</p>	<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</p>

<p>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>	<p>que se presente la oportunidad, no estamos tratando esto como una hipótesis de alta prioridad.</p>
<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 una toxina desconocida en algún lugar de la cadena entre la producción en la fábrica y el consumo individual.</p>	<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>
<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</p>	<p>Es improbable que la glomerulonefritis sea un contribuyente importante a la mayor prevalencia de ERC en la población de estudio. Revisaremos los</p>

<p>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>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 causa inusual de insuficiencia renal en adultos, y particularmente en hombres.</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 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 zafreiros; (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, creatinina 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 creatinina 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, creatinina 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:

<b>Función</b>	<b># de posiciones</b>
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.

# I. INTRODUCCIÓN

El presente informe fue elaborado como parte de un contrato que le fue emitido 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 (IFC) del Banco Mundial. El informe es un componente de un proceso que fue iniciado por una reclamación que presentó el Centro Internacional de Derecho Ambiental en nombre de la Asociación Chichigalpa por la Vida (ASOCHIVIDA), una asociación de ex trabajadores del Ingenio San Antonio (ISA), que es propiedad de National Sugar Estates Limited (NSEL). La reclamación alegaba que la IFC no había tomado en cuenta la salud y el bienestar de los trabajadores o el medio ambiente cuando otorgó un préstamo sustancial a NSEL. El objeto del préstamo era comprar más tierras y ampliar la capacidad de procesamiento de caña de azúcar de NSEL. La reclamación alegaba que los cambios operativos que se realizaron como resultado del préstamo habían causado daño a los trabajadores y al medio ambiente, siendo el ejemplo primario una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC).

A manera de antecedentes, NSEL fue fundada en 1890 y es, hasta la actualidad, propiedad de la familia Pellas, con excepción de un período en la década de los ochenta cuando fue nacionalizada. La principal actividad económica de NSEL siempre ha sido la siembra y el procesamiento de caña de azúcar y la fabricación de azúcar. Otras actividades incluyen etanol, bebidas alcohólicas, camarones y producción de electricidad. El centro de operaciones (Ingenio San Antonio o ISA) siempre ha estado en la ciudad de Chichigalpa en el departamento de Chinandega. La compañía posee actualmente alrededor de 24.000 hectáreas de tierra en Chinandega y León, y arrienda y siembra otras 15.000 hectáreas. Además, compra caña a los productores independientes locales para complementar sus cultivos, lo cual representa el 30% de las necesidades totales de NSEL. NSEL es el más grande de los cuatro ingenios azucareros que operan en Nicaragua. Actualmente emplea alrededor de 5.000 trabajadores permanentes y temporales, y es el principal empleador en Chinandega.

En respuesta a la reclamación que presentó ASOCHIVIDA, la CAO realizó una investigación preliminar. Como resultado, se recomendó iniciar un proceso de diálogo (en adelante denominado el "Diálogo") entre los representantes de ASOCHIVIDA y NSEL, y que fuera facilitado por CAO. Las reuniones del diálogo comenzaron en febrero de 2009 y han continuado regularmente. Una de las primeras decisiones que tomaron los participantes fue que las actividades se enfocaran en dos áreas:

1. Explorar alternativas para una mejor atención a los miembros de la comunidad afectada; y
2. Realizar un estudio para comprender mejor las causas de la ERC en la región.

Como un primer paso para abordar el segundo objetivo, se elaboraron y publicaron los términos de referencia (TdR) para un Estudio de Alcance, con la finalidad de (1) evaluar si estudios adicionales eran necesarios y factibles, y si podrían contestar las siguientes dos preguntas:

- 1) ¿Cuáles son las causas de la ERC en el occidente de Nicaragua, incluyendo 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 ERC?

y (2) recomendar actividades para lograr este objetivo.

Además, los TdR especificaban que el equipo de estudio debía:

- 1) Revisar la información que existe actualmente sobre la ERC en Nicaragua, a fin de: (i) evaluar si la información disponible era suficiente para contestar cualquiera de las dos preguntas anteriores; (ii) si la información no era suficiente, identificar brechas y limitaciones en la información disponible que no permiten hacer una inferencia causal; (iii) determinar si un estudio adicional podría llevar razonablemente a una inferencia causal; y (iv) guiar la identificación de alternativas para diseñar un estudio que pudiera obtener la información necesaria.
- 2) Realizar un viaje de investigación a Nicaragua, con el fin de: (i) reunirse con los representantes de ASOCHIVIDA y NSEL que participan en la mesa de diálogo para refinar las preguntas que debían abordarse; (ii) reunirse con otras partes interesadas claves (MINSA, proveedores de servicios médicos, investigadores), con el fin de conocer mejor el trabajo anterior, la situación actual y los recursos disponibles para las actividades del estudio; (iii) realizar una evaluación preliminar de la capacidad de los laboratorios y hospitales locales para recolectar y analizar muestras; y (iv) identificar a posibles socios para las actividades de colaboración durante la implementación del estudio de seguimiento.
- 3) Sintetizar la información recolectada y preparar una presentación acerca de las alternativas para el diseño del estudio, y hacer recomendaciones basadas en la información generada en las Tareas 1 y 2 y los mejores criterios profesionales.
- 4) Presentar y discutir las alternativas para el diseño del estudio y las recomendaciones en un taller con los participantes.
- 5) Basado en los resultados de estas cuatro tareas anteriores, elaborar un informe sobre las alternativas para el diseño del estudio y las actividades propuestas que contribuirán a contestar las dos preguntas formuladas por los participantes en la mesa de diálogo acerca de las causas.

En abril, BUSPH fue seleccionada por los participantes del Diálogo para que realizara el Estudio de Alcance. Con la finalidad de realizar estas actividades, reunimos a un equipo integrado por las personas listadas en la Tabla 1.

En los tres meses desde que BUSPH comenzó a participar en junio de 2009, revisamos toda la información disponible que pudimos encontrar acerca de la ERC en Nicaragua,

identificamos varias hipótesis, realizamos dos visitas a Nicaragua en junio y julio, cada una de una semana de duración, con el objeto de reunirnos con todas las partes interesadas, y formulamos recomendaciones. Este Informe del Estudio de Alcance presenta un resumen de todas estas actividades.

**Tabla 1: Integrantes del Equipo del Estudio de Alcance de BUSPH**

<b>Nombre/Título</b>	<b>Afiliación</b>	<b>Antecedentes/Experiencia Pertinente</b>
Daniel Brooks, DSc.	BUSPH	Epidemiología, estudios previos sobre ERC en Nicaragua
Ann Aschengrau, PhD	BUSPH	Epidemiología, estudios sobre epidemiología ambiental
Michael McClean, ScD	BUSPH	Evaluación de la exposición ocupacional y ambiental
Madeleine Scammell, DSc	BUSPH	Salud ambiental, participación de la comunidad en la investigación
James Kaufman, MD	Escuela de Medicina de BU	Nefrólogo, investigación sobre resultados clínicos
Daniel Weiner, MD, MS	Centro Médico Tufts	Nefrólogo, investigación sobre resultados clínicos
Lesley Stevens, MD, MS	Centro Médico Tufts	Nefrólogo, investigación sobre resultados clínicos
Peter Soderland, MD	Escuela de Medicina de BU	Asociado de Nefrología
Oriana Ramírez, MD, MPH	Universidad Autónoma de Madrid	Medicina preventiva, estudios previos sobre la ERC en Nicaragua
Bruce Cohen, PhD	Comité de las Ciudades Hermanas de Brookline-Quezalguaque	Epidemiología, estudios previos sobre la ERC en Nicaragua
Peter Stringham, MD	Comité de las Ciudades Hermanas de Brookline-Quezalguaque	Estudios previos sobre la ERC en Nicaragua
Valerie Bouchet, DSc	Escuela de Medicina de BU	Salud ambiental
Casey Rebholz, MPH	Universidad de Tulane	Estudiante de medicina y candidato a doctorado en epidemiología, estudios previos sobre la ERC en Nicaragua
Matthew Tobey	Escuela de Medicina de BU	Estudiante de medicina, estudios previos sobre la ERC en Nicaragua
Katie Biello, MPH	Universidad de Yale	Candidata a doctorado en epidemiología, estudios previos sobre la ERC en Nicaragua
Rachel Pitek, MPH	BUSPH	Dominio del idioma español, asistencia técnica y logística

Breves resúmenes de la mayoría de los documentos pertinentes están anexados en el Apéndice C. Estos resúmenes fueron elaborados por asistentes de investigación para nuestro uso interno y no se han modificado. Por ende, no se debe depender de ellos en sustitución de una revisión del documento.

Durante nuestros viajes a Nicaragua nos reunimos con los representantes de las siguientes instituciones y organizaciones:

- NSEL
- ASOCHIVIDA
- MINSA
- Hospital España
- Centro de Salud de Chichigalpa
- UNAN-León CISTA
- UNAN-León CIDES
- Fundación Coen

Además, nos reunimos con el Dr. Luis Callejas Callejas (actualmente miembro de la Asamblea Nacional) y el Dr. Carlos Alonso Medrano (actualmente médico del Ingenio Monte Rosa), que realizaron algunos de los primeros estudios sobre la ERC en la región noroccidental de Nicaragua.

El contexto en que se ha realizado este Estudio de Alcance es importante para entender la naturaleza de este informe. Hay dos aspectos claves en que este proyecto es único, en comparación con un contexto de investigación más típico en que pondríamos realizar un estudio de gran escala a lo largo de muchos años.

Primero, este proyecto surge de un conflicto específico y una necesidad inmediata de respuestas. Cualquiera que sea la causa, muchas personas mueren de ERC en la región noroccidental de Nicaragua. Por ende, las implicaciones de salud pública asociadas con este proyecto son muy reales y probablemente profundas, por lo que nuestro proyecto se podría caracterizar como una respuesta a una emergencia de salud pública que una propuesta de investigación.

Segundo, este proyecto se está llevando a cabo como parte de un proceso cuidadosamente navegado en el que varias partes interesadas están comprometidas. Por consiguiente, un componente importante de este esfuerzo es asegurar que abordamos los asuntos que son más pertinentes para los participantes en este proceso de diálogo. Es igualmente importante que los participantes participen en cada etapa de la investigación, desde la aprobación del diseño del estudio propuesto hasta la aportación de insumos para las investigaciones de campo, la observación de las diversas actividades del estudio, y las actualizaciones periódicas sobre los avances, con el fin de que los resultados sean aceptados por los participantes del diálogo.

Por lo tanto, debido a la singularidad de este proyecto, no hemos propuesto un estudio global de gran escala a lo largo de un período de cinco años, sino que hemos propuesto pasos discretos a más corto plazo que han sido diseñados para abordar las

brechas claves en los datos, las inquietudes de los participantes del diálogo y que, en nuestra opinión, podrían generar información de gran impacto.

Por último, como otra consecuencia de lo importante que es avanzar rápidamente a fin de contestar las preguntas planteadas en el Diálogo, hemos recolectado y analizado información, hemos desarrollado recomendaciones y hemos elaborado este informe en un período de tiempo muy limitado. Por consiguiente, nuestra meta ha sido enfocar aquellas actividades que ayuden a mejorar nuestro conocimiento, con el fin de desarrollar las actividades propuestas. Además, reconocemos que las actividades no están tan detalladas como eventualmente deberán estar. No vemos este informe como la última palabra, sino como un paso importante hacia un plan para identificar las causas de esta enfermedad devastadora y esperamos recibir insumos de las partes interesadas, de los revisores, y de otras partes interesadas, lo cual indudablemente hará que el informe sea incluso más sólido.

## II. LA ERC EN NICARAGUA: ESTADO DE CONOCIMIENTO

### A. La ERC, un problema de salud mundial

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial por su creciente incidencia y prevalencia. Recientes iniciativas mundiales han intentado atraer atención a la misma, enfatizando que es “común, dañina y tratable” (Levey AS, 2007). Se calcula que en los Estados Unidos hasta 26 millones de adultos sufren de enfermedad renal crónica, lo cual representa un aumento de alrededor del 10% de la población adulta entre 1988 y 1994 a más del 13% apenas una década más tarde (Coresh J, 2003; Coresh J, 2007). Se observan tasas similares alrededor del mundo, con una prevalencia de 13% en Beijing, China (Zhang L, 2008) y de 16% en Australia (Chadban SJ, 2003). En los Estados Unidos, el aumento dramático en la prevalencia de la ERC probablemente refleja aumentos similares en las tasas de obesidad y en las secuelas de la misma, sobre todo diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares (Coresh J, 2007). Se espera que la prevalencia de la ERC y sus costos asociados seguirán aumentando continuamente (Levey AS, 2009).

La enfermedad renal crónica se manifiesta a través de una disminución moderada de la tasa de filtración glomerular (TFG  $<60$  mL/min por  $1.73\text{m}^2$ ) o a través de evidencia de daño renal. Los estadios tempranos de la enfermedad son observables únicamente en el daño renal en presencia de una TFG visiblemente intacta; el marcador más común del daño renal es la albúmina en la orina y un segundo marcador es la hematuria. El estadio 3 de la ERC está determinado por una TFG de 30-59 mL/min por  $1.73\text{m}^2$  y es el estadio en que a menudo se observan por primera vez las secuelas clínicas de la enfermedad. El estadio 4 de la ERC se manifiesta a través de una TFG de 15-29 mL/min por  $1.73\text{m}^2$ , y el estadio 5 a través de una TFG de  $<15$  mL/min por  $1.73\text{m}^2$  o la necesidad de terapia de reemplazo renal (Tabla 2). En los países desarrollados, solamente algunos individuos con ERC desarrollan una enfermedad renal terminal (ERT) y requieren terapia de reemplazo, y a menudo la mayoría muere prematuramente de enfermedad cardiovascular.

Alrededor del mundo se reconoce cada vez más que la ERC es un problema de salud pública importante. En el pasado, en los países desarrollados se prestaba más atención a la ERT y su relación con la salud y las cargas financieras. En 2006, aproximadamente 355.000 pacientes con ERT recibieron diálisis y otros 150.000 recibieron trasplantes de riñón en los Estados Unidos (Figura 1) (Informe Anual de Datos de 2008 del Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS). Medicare, el programa federal de seguridad social de los Estados Unidos que cubre a personas mayores de 65 años o con ERT, asume la mayoría de los costos relacionados con la diálisis, que representan más de 20 mil millones de dólares, y las compañías de seguro privadas contribuyen otros 11 mil millones de dólares. Sin embargo, los estadios más tempranos de la ERC también tienen secuelas importantes en la salud, como hipertensión, anemia y enfermedad cardiovascular acelerada. Se está dando cada vez más énfasis al reconocimiento de los primeros estadios de la ERC y la institución de intervenciones para desacelerar su progresión.

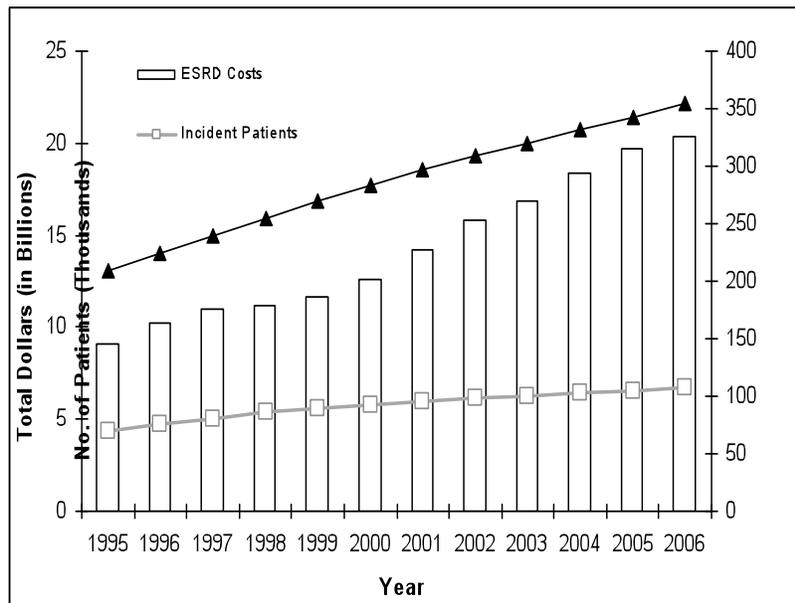
**Tabla 2. Estadios, Descripción, Prevalencia de la ERC y Plan de Acción Clínica para Personas con Más Riesgo de ERC**

Estadio	Descripción	TFG (mL/min por 1.73 m <sup>2</sup> )	Prevalencia en EE.UU. N [miles]	Plan de Acción Clínica
---	Mayor riesgo de ERC <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad ≥60 años</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Enfermedades cardiovasculares</li> <li>• Historial familiar de ERC</li> </ul>	No es aplicable	Prevalencia factores de riesgo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad&gt;60: 50.600 (23,2%)</li> <li>• Hipertensión: 65,000 (32,3%)</li> <li>• Diabetes: 20,600 (9,6%)</li> <li>• CVD: 71,300 (34,2%)</li> <li>• Historial familiar: desconocido</li> </ul>	Tamizaje Prevención primaria y reducción de riesgo de ERC, incluyendo presión arterial y control de glicemia
1	Daño renal con TFG normal o aumentada	≥90	3.600 (1,8%)	Diagnóstico de causa de la ERC Educación sobre la ERC Tratamiento de enfermedades comórbidas Evaluación de riesgo y valoración de tasa de progresión. Tratamiento para disminuir progresión. Reducción de riesgo de enfermedades cardiovasculares Referir a nefrólogo para progresión rápida de enfermedad renal
2	Daño renal con leve disminución de TFG	60-89	6.500 (3,2%)	Evaluar y tratar complicaciones incluyendo trastorno óseo y mineral, anemia y dislipidemia. Considerar discutir opciones de terapia de reemplazo renal, particularmente en estadio 3 tardío o progresión rápida.
3	Disminución moderada de TFG	30-59	15,500 (7.7%)	Preparar para terapia de reemplazo renal. Colocar acceso vascular o desarrollar plan para acceso peritoneal o trasplante inminente. Referir al nefrólogo.
4	TFG severamente disminuida	15-29	700 (0,4%)	Terapia de reemplazo renal.
5	Insuficiencia renal	<15 o diálisis	~400 (0,2%)	

Los planes de acción clínica son adicionales, por lo que los planes documentados en los estadios más tempranos todavía aplican en los estadios más tardíos de la ERC. Para clasificar a una persona con ERC, debe tener una TFG disminuida o un daño renal por los menos 3 meses. Original adaptado de (3, 6, 11); reproducido de (12).

Las causas de la enfermedad renal crónica son numerosas (Tabla 3) y típicamente están divididas en etiologías vasculares, glomerulares, tubulointersticiales y obstructivas. Esta clasificación no sólo proporciona un marco patofisiológico conveniente, sino que también puede relacionarse a manifestaciones clínicas. Las causas vasculares y obstructivas tienen un espectro relativamente limitado y se pueden diagnosticar más fácilmente, mientras que las enfermedades glomerulares y tubulointersticiales tienen un espectro de causas mucho más amplio. Las enfermedades glomerulares a menudo presentan sedimentos típicos en la orina, incluyendo proteinuria, así como la presencia de glóbulos rojos o restos de glóbulos rojos. La proteinuria, cuando se cuantifica, muchas veces es superior a 2 gm/día y consiste principalmente de albúmina. Las enfermedades tubulointersticiales pueden tener proteinuria también. Sin embargo, esta proteína urinaria muchas veces no es albúmina, sino que incluye proteínas de origen celular tubular y la cantidad total excretada es usualmente mucho más baja a la observada en las enfermedades glomerulares. Se pueden detectar glóbulos blancos, células tubulares renales y restos de glóbulos blancos en el sedimento de la orina en las enfermedades tubulointersticiales, pero a menudo el sedimento no es revelador. Es más probable que las características clínicas que distinguen a las diferentes etiologías estén presentes en los estadios tempranos de la ERC. A medida que la ERC alcanza estadios avanzados, la etiología específica a menudo no es clínicamente aparente, e incluso las biopsias pueden tener un uso limitado porque los estadios tardíos de la mayoría de las enfermedades renales, sin importar la etiología, se manifiestan con cicatrización y fibrosis extensa.

**Figura 1. Incidencia y prevalencia de la diálisis en los Estados Unidos y sus costos asociados**



Las causas principales de la enfermedad renal y la subsecuente insuficiencia renal en los Estados Unidos son diabetes (que representa una incidencia de 44,4% en los casos de insuficiencia renal en el 2006) e hipertensión (que representa un 26,8%) (Collins AJ, 2009), y ambas son cada vez más comunes en una población crecientemente obesa (MMWR - Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad 2008). Las condiciones del restante 29% incluyen glomerulopatías primarias como glomeruloesclerosis focal y neuropatía por IgA, condiciones hereditarias como enfermedad renal poliquística y condiciones auto-inmunes como lupus. Estas enfermedades han sido identificadas también como causas importantes en los países en desarrollo.

Debido que los datos son limitados, hay menos conocimiento acerca de las causas de la ERC en los países en desarrollo. Varios estudios de tamizaje se han realizado en comunidades seleccionadas aleatoriamente en la República Democrática del Congo, India, el sur de China, Vietnam y Jalisco, México, y se ha encontrado una prevalencia de proteinuria de 2-11% y una prevalencia de TFGe menor de 60 mil/min./1.73 m<sup>2</sup>. Estas prevalencias son similares a las tasas reportadas en los Estados Unidos y Europa Occidental. (Sumaili, 2009; Singh, 2009; Chen, 2009; Ito, 2008; Gutiérrez-Padilla, 2009). Aunque estos estudios no intentan establecer una etiología de diagnóstico, por lo general observan una alta prevalencia de hipertensión y diabetes en la población afectada. Aunque se ha observado que la diabetes es una causa menos común de ERC en los países en desarrollo, posiblemente debido a una prevalencia más baja de obesidad, aún así representó un 28% de los casos de ERC entre 14.796 pacientes estudiados en una unidad de nefrología ambulatoria en la India (Agarwal, 2000). La causa más común en este estudio fue glomerulonefritis crónica, observada en el 49% de esta población de referencia. El espectro de la enfermedad en esta población posiblemente está sujeto a un sesgo de referencia ya que es menos probable que los pacientes con hipertensión sean referidos.

**Tabla 3. Abordaje diferencial a la ERC**

Clasificación	Condición	Estados asociados de la enfermedad	Manifestaciones	
V A S C U L A R	Arterias renales principales	Estenosis de la arteria renal Displasia fibromuscular	A menudo acompañado de hipertensión	
	<i>Vasculatura intrarenal</i>	<i>Microangiopatías trombóticas</i> <i>Nefrosclerosis</i> benigna y maligna Enfermedad ateroembólica	Albuminuria mínima, a menudo con sedimento urinario no patológico	
	Vena renal	Trombosis vena renal	Puede ser una causa de o ser causada por síndrome nefrótico	
G L O M E R U L A R	GN Focal	Edad <15 años	Post-infecciosa, IgA, EMBD, nefritis hereditaria, HSP, GN mesangial proliferativa	Sedimento activo sin TFG reducida o síndrome nefrótico
		Edad 15-40 años	IgA, EMBD, nefritis hereditaria, HSP, GN mesangial proliferativa, LES	
		Edad >40 años	IgA	
	GN Difusa	Edad <15 años	GNMP post-infecciosa	Sedimento activo con TFG reducida y proteinuria variable
		Edad 15-40 años	Post-infecciosa, LES, GNRP, GN fibrilar, GNMP	
		Edad >40 años	GNRP, vasculitis, GN fibrilar, post-infecciosas	
Síndromes nefróticos	Edad <15 años	ECM, GSF, GN mesangial proliferativa,	Proteinuria fuerte, usualmente sedimento no patológico	
	Edad 15-40 años	GSF, ECM, membranosa, diabetes, pre-eclamsia, estadio tardío post-infeccioso		
	Edad >40 años	GSF, membranosa, diabetes, ECM, IgA, amiloidea/EDCL, HTA/nefrosclerosis, estadio tardío post-infeccioso		

T U B U L O I N T E R S T I C I A L	Drogas y toxinas	Nefropatía analgésica (fármacos anti-inflamatorios no-esteroides) Nefrotoxicidad asociada a aminoglucósidos Ácido aristolóquico Inhibidores calcineurina Agentes químico-terapéuticos (cisplatino, nitrosureas) Nefropatía inducida por contraste Litio Metales (plomo, cadmio, arsénico, uranio, mercurio) Ocratoxina Nefropatía pigmentaria ( <i>rabdomiolisis</i> )	Albuminuria mínima, usualmente sedimento blando, incluso en presencia de TFG reducida y proteinuria tubular
	Hereditaria	Enfermedad de Fabry	La enfermedad de Fabry es rara y puede tener manifestaciones glomerulares o tubulares
		Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)	Nefritis hereditaria, usualmente acompañada por deficiencia auditiva.
		Enfermedad quística medular	La enfermedad de quiste medular puede ser indolente y difícil de diagnosticar
		Enfermedad renal poliquística	La ERP se manifiesta con riñones enquistados masivamente engrandados
	Auto-inmune	<i>Sarcoidosis</i> <i>Esclerodermia</i> Síndrome de <i>Sjogren</i> LES Otras <i>vasculitis</i>	Presentaciones altamente variables, usualmente con otras manifestaciones sistémicas y típicamente (a excepción de la sarcoidosis) acompañadas por una hipertensión marcada
Metabólicas	<i>Cistinosis</i> <i>Hiperuricemia</i> <i>Hiperoxaluria</i> <i>Hipokalemia</i> <i>Nefrocalcinosis</i>	Albuminuria mínima, Usualmente con sedimento no patológico, incluso en presencia de TFG o proteinuria reducida	
Otras	Infecciones crónicas, reflujo uretral Isquemia crónica, necrosis tubular aguda Hipertensión Enfermedades linfoproliferativas y mieloma Anemia drepanocítica (de células falciformes)	Albuminuria mínima, usualmente con sedimento no patológico, incluso en presencia de TFG o proteinuria reducida	
O B S T R U C C I Ó N	Uretral	Piedras obstruccionales bilaterales (o unilaterales si un riñón es funcional) Malignidad Constricciones Fibrosis retroperitoneal	Pueden tener hematuria, o de lo contrario sedimento no patológico
	Vejiga	Engrandecimiento benigno o maligno de la próstata Constricción uretral Vejiga neurogénica Infecciones Medicamentos	

*GSF - glomerulosclerosis focal; EMBD - enfermedad membrana basal delgada; HSP – Henoch Schonlein púrpura; GN - glomerulonefritis; LES - lupus eritematoso sistémico; GNMP - glomerulonefritis membranoproliferativa; GNRP - glomerulonefritis rápidamente progresiva; ECM – enfermedad de cambios mínimos; EDCL - enfermedad por depósito de cadenas ligeras; HTA – hipertensión.*

Se han observado variaciones geográficas en la prevalencia de la ERC. Algunas, como la mayor prevalencia entre los indios Pima y aborígenes australianos, se han asociado a una alta prevalencia de diabetes y posiblemente bajo peso al nacer (y masa renal disminuida) en esas poblaciones (Hoy, 2000). En otras poblaciones, las toxinas ambientales, particularmente metales pesados, han sido identificadas como una causa de ERC. Aunque la enfermedad renal crónica inducida por metales pesados usualmente ocurre a través de la exposición laboral de los trabajadores industriales, se ha identificado también en poblaciones con suministros de alimentos o agua contaminados. Los ejemplos incluyen la ocurrencia de nefropatía de cadmio en la cuenca del río Jinzu en Japón, asociada a la contaminación del arroz, y la ocurrencia de nefropatía por envenenamiento con mercurio orgánico a lo largo de la bahía Minamata en Japón, asociada al consumo de pescado contaminado con mercurio (Jarup, 2002; Lesato, 1977).

Otras toxinas ambientales han sido identificadas como causales de la ERC. En Túnez, la contaminación de los suministros de alimentos con ocratoxina A, una micotoxina nefrotóxica, se ha asociado a una mayor prevalencia de ERC (Abid, 2003). Uno de los ejemplos más fascinantes de una toxina ambiental como causa de la enfermedad renal crónica ha sido la identificación de una asociación entre el ácido aristolóquico y la nefropatía endémica balcánica (Bamais, 2008; Debelle, 2008) y la nefropatía por hierbas chinas. Aunque la nefropatía endémica balcánica fue descrita por primera vez en los años cincuenta, su causa no fue conocida durante muchos años. Es una forma de nefritis intersticial crónica que únicamente afecta a personas que residen en ciertas regiones endémicas a lo largo del río Danubio en los países balcánicos de Bosnia, Bulgaria, Croacia, Rumania y Serbia. Una de las características notables de la enfermedad es el agrupamiento en clusters por aldeas, familias y viviendas. Todas las regiones afectadas comprenden aldeas construidas en las planicies aluviales del río Danubio, aunque las aldeas afectadas pueden estar hasta dos kilómetros lejos de las aldeas no afectadas. Otra característica de la enfermedad es su largo período de incubación. Los individuos afectados deben vivir en el área entre 15 y 20 años. Por lo tanto, no ha sido identificada en niños o adultos que abandonan el área antes de cumplir los 20 años de edad. Finalmente, los individuos afectados tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores uroepitales.

En 1993, un brote de insuficiencia renal fue identificado entre mujeres belgas que recibieron hierbas medicinales chinas para bajar de peso en una clínica en Bruselas. El producto tóxico fue identificado como ácido aristolóquico, que es producido con las semillas de *Aristolochia clematitis* (género de plantas dicotiledóneas). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad en estas mujeres fueron notablemente similares a las observadas en la nefropatía endémica balcánica, con características morfológicas similares y ocurrencia de tumores uroepitales. En 1967, Kazantis había

sugerido que la nefropatía balcánica era causada por la contaminación de la harina en las áreas endémicas con semillas de *Aristolochia clematitis*, pero esta hipótesis no recibió mucha atención. Sin embargo, después que se identificó la nefropatía por hierbas chinas, hubo un creciente interés en esta toxina como una posible causa de la nefropatía balcánica, con la consecuente identificación de aductos de ADN específicos al ácido aristolóquico en las células del tracto urinario en pacientes con nefropatía balcánica y el desarrollo de un modelo animal. Por lo tanto, parece que la contaminación de la harina con ácido aristolóquico es una causa probable de la nefropatía balcánica.

Finalmente, informes recientes reportan una alta prevalencia de ERC en algunas partes de Sri Lanka. Esta enfermedad es muy similar a la reportada en Nicaragua con una prevalencia mayor en trabajadores agrícolas jóvenes. Los factores de riesgo de la ERC descritos en Sri Lanka incluyen trabajo agrícola, uso de plaguicidas, consumo de agua de pozo, historia familiar de insuficiencia renal, uso de tratamientos ayurvédicos e historia de mordeduras de serpientes (Wanigasuriya, 2007). Un informe reciente sugiere una posible relación con niveles elevados de cadmio debido a la contaminación del arroz y a peces de agua dulce con cadmio (Bandara, 2008). En general, estos datos son muy especulativos y de calidad limitada.

Un factor principal en todos estos “brotes” de ERC es que, a pesar de exposiciones similares a toxinas como ácido aristolóquico o incluso enfermedades crónicas como diabetes e hipertensión, no todas las personas con exposiciones desarrollan una enfermedad renal crónica. Este patrón indica que probablemente existen múltiples factores en cada estadio (Levey, 2007). Estos se pueden conceptualizar ampliamente como factores de desarrollo y factores de progresión (Tabla 4). Los **factores de desarrollo** incluyen **factores de susceptibilidad** (que aumentan la vulnerabilidad al daño renal, con ejemplos que incluyen personas mayores, una predisposición genética/historia familiar, e incluso elementos como depleción de volumen) y **factores de iniciación** (que realmente causan daño renal, por ejemplo, diabetes, enfermedades autoinmunes y toxinas). Los **factores de progresión** causan un empeoramiento del daño y una disminución gradual de la TFG. Ejemplos incluyen alta presión arterial, tabaquismo y deficiente control de la diabetes. Ciertos factores, con una exposición sostenida, incluso pueden clasificarse en más de una de estas categorías.

**Tabla 4. Factores de riesgo de la ERC**

Categoría de Factor	Definición	Ejemplos
<i>Desarrollo</i>		
Susceptibilidad	Aumenta la susceptibilidad al daño renal	Personas mayores, historia familiar de ERC, baja masa renal/bajo peso al nacer, pertenencia a una minoría, bajo SES, depleción de volumen
Iniciación	Directamente causa daño renal	Diabetes, hipertensión, enfermedades autoinmunes, infecciones sistémicas, infecciones recurrentes del tracto urinario, nefrolitiasis, obstrucción, toxicidad por uso de medicamentos
<i>Progresión</i>	Causa empeoramiento del daño renal y una disminución más rápida de la TFG	Niveles altos de proteinuria, presión arterial alta, deficiente control de la diabetes, tabaquismo, enfermedad cardiovascular

## 1. Características de la enfermedad renal en Nicaragua

No hay datos disponibles que hayan sido publicados y revisados por pares acerca de las características de la ERC en Nicaragua; sin embargo, varios estudios inéditos estuvieron disponibles para el equipo de estudio. Estos datos incluían presentaciones, informes, artículos y abstracts (resúmenes), y ofrecen una panorámica razonablemente consistente del problema. Las características están resumidas a continuación. En Chinandega, el 90% de los casos eran hombres, la mayoría de los cuales tenía entre 21 y 45 años (Marín Ruiz, 2006). Solamente el 3% tenía diabetes y el 4% tenía hipertensión arterial. El predominio masculino, el inicio de la enfermedad a una edad joven, y la baja prevalencia de las causas comunes de la ERC en los países en desarrollo (diabetes e hipertensión) en los pacientes afectados en Nicaragua están respaldados por estudios similares en otras áreas donde se cultiva caña de azúcar (Torres, 2008; **BU 78**), aunque algunos estudios reportan hipertensión en hasta dos tercios de los pacientes. Sin embargo, la hipertensión es una complicación común de la ERC y no está claro en estos informes cuando se evaluó la presencia de la hipertensión en el curso de la enfermedad.

Como se ha mencionado, el nivel de proteinuria es un indicio importante para diferenciar las enfermedades glomerulares de las tubulointersticiales. Por lo general, las primeras tienen un alto nivel de proteinuria. Hay datos limitados acerca de la presencia de proteinuria en los pacientes afectados, pero en conversaciones con médicos en Nicaragua, incluyendo a varios nefrólogos, la proteinuria fue mínima en el análisis colorimétrico (típicamente +1 o menos) y los glóbulos blancos estaban frecuentemente presentes en la orina, características que son consistentes con la enfermedad tubulointersticial (comunicación personal con el Dr. Erwin Reyes, Centro de Salud de Chichigalpa).

Hay un solo estudio de biopsias (Zelaya, 2000) con los resultados de 15 biopsias renales. Catorce de estas biopsias revelaron una fibrosis extensa y la décimaquinta reveló glomerulonefritis crónica con depósitos de IgG e IgM granulares y lineales. Este estudio destaca lo difícil que es establecer un diagnóstico específico en pacientes con

enfermedad avanzada. De manera similar, los resultados de los estudios con ultrasonido no han brindado información específica sobre los diagnósticos, por lo general mostrando riñones pequeños sin evidencia de anomalías estructurales, aunque algunos investigadores reportan una alta prevalencia de cálculos renales.

Las actividades que proponemos como parte de este estudio, incluyendo la revisión de los expedientes médicos y la realización de biopsias *post mortem* en hombres jóvenes sin ERC avanzada, deberían suministrar más información acerca de las características de la ERC en Nicaragua.

## **B. Datos acerca de la ERC en Nicaragua**

Hay datos de estadísticas demográficas e informes de estudios en Nicaragua y otros países centroamericanos. Varios de estos datos e informes fueron revisados en un informe que fue presentado en un taller sobre ERC en Centroamérica en el 2005 (Cuadra, 2006). La gran mayoría de los estudios fueron realizados en Nicaragua, pero se han reportado niveles elevados de ERC, con un perfil demográfico similar al observado en Nicaragua, en otros países centroamericanos, sobre todo en regiones de baja altitud en la zona del Pacífico, desde el sur de México hasta Honduras, lo que sugiere que el problema puede tener un alcance regional (Domínguez, 2003; Cerdas, 2005; Cuadra, 2006; García-Trabanino, 2005).

De acuerdo con el plan de trabajo que solicitó CAO, no hemos realizado una revisión exhaustiva de la literatura, sino que más bien nos hemos centrado en determinar lo que se conoce acerca de la ERC, las fortalezas y las limitaciones de los estudios que se han realizado hasta la fecha, y las brechas en el conocimiento básico que se pueden abordar a través de otras actividades del estudio.

La información acerca de la ERC en Nicaragua proviene principalmente de los datos transversales de mortalidad y prevalencia del gobierno y estudios de casos y controles (retrospectivos). (Hay varios informes de series de casos, pero no lo hemos incluido en esta revisión). Hasta donde sabemos, con excepción de dos estudios de intervención que se realizaron entre los trabajadores del ISA (Acosta, 1997; Zepeda, 2007), no hay estudios de intervención, estudios de cohortes, o estudios de casos y controles con casos incidentes.

En esta revisión, nos enfocamos en dos preguntas básicas: (1) ¿Cuáles son las características epidemiológicas básicas de la ERC en Nicaragua?, y (2) ¿Cuáles son las posibles causas del exceso de ERC en Nicaragua. La información con respecto a la primera pregunta fue derivada de las estadísticas de mortalidad del gobierno y de los estudios transversales que han medido la prevalencia de la ERC (no tenemos conocimiento de ningún estudio que haya medido la incidencia de la ERC). La información con respecto a la segunda pregunta fue derivada de estudios transversales y estudios de casos y controles.

## 1. Estadísticas de mortalidad

Los datos de mortalidad tienen dos fortalezas principales. Primero, como parte del sistema de datos demográficos, los datos son revelados continuamente y, por lo tanto, su disponibilidad no depende de estudios especiales. Segundo, es la única fuente de datos nacionales sobre la ERC en Nicaragua. Los datos de mortalidad tienen limitaciones importantes y bien conocidas que analizaremos más adelante.

La Tabla 5 y las figuras 2 y 3 muestran las tasas de mortalidad específicas de la ERC a nivel regional (departamento) entre 1992 y 2005, entre la población general y por sexo. Estos datos indican lo siguiente:

1. La mortalidad causada por la ERC parece ser mucho más alta en León y Chinandega que en otros departamentos y en todo el país durante este período de tiempo. Al mismo tiempo, en la mayoría de los otros departamentos en la región del Pacífico la tasa de mortalidad fue elevada también entre 2002 y 2005. En 2005, las tasas generales en León y Chinandega fueron de 50 y 41, respectivamente, en comparación con 11 en el resto del país. Esta tasa alta en León y Chinandega fue observada en todos los grupos etéreos. Chinandega tiene la tasa de mortalidad más alta de cualquier departamento en población entre los 15 y 49 años, mientras que León tuvo la tasa más alta para el grupo de 50 años o más.
2. La tasa de mortalidad por ERC (por 100.000 habitantes) ha aumentado en el país de aproximadamente 4.5 en 1992 a 11 en el 2005. Los aumentos más grandes, en términos absolutos, han ocurrido principalmente en León y Chinandega (Granada también ha mostrado un aumento sustancial). Los aumentos en estos departamentos probablemente representan un porcentaje sustancial del aumento general en la tasa nacional.
3. La tasa de mortalidad entre los hombres es mucho más alta que entre las mujeres. En 2002, el coeficiente hombre-mujer en todo el país era aproximadamente de 4:1. En León y Chinandega, el coeficiente hombre-mujer fue aproximadamente de 6:1; correspondientemente, en muchos otros departamentos hay poco o ningún exceso masculino aparente. Los departamentos con un exceso masculino suelen estar ubicados en la región del Pacífico. Aunque las tasas de mortalidad entre las mujeres fueron mucho más bajas que entre los hombres, las tasas entre las mujeres fueron incluso más altas en León y Chinandega en el 2002, y fueron elevadas también en los departamentos de Granada y Rivas, todos situados en la región del Pacífico.

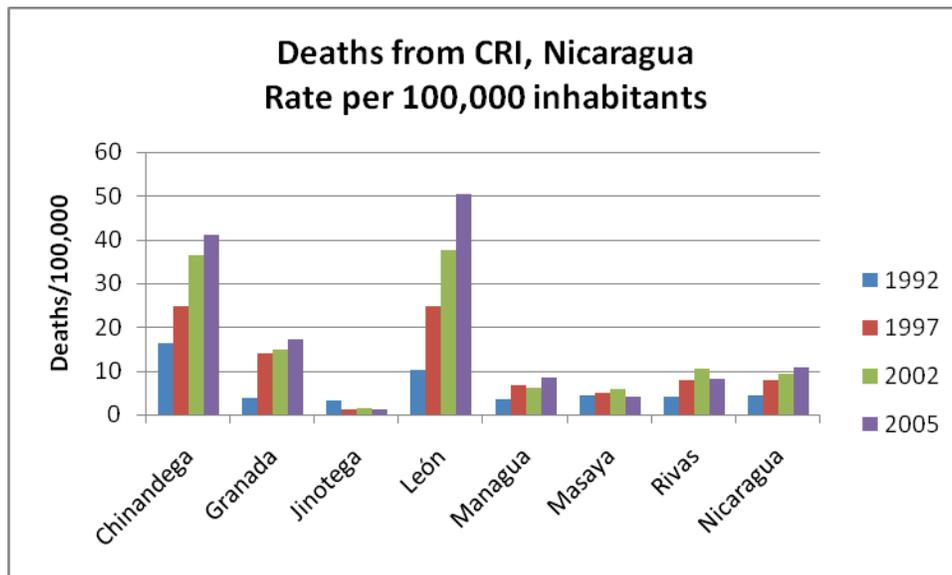
Nota: Los datos que se presentan en la Tabla 5, y Figuras 2 y 3, fueron recopilados del informe del MINSA en 2005.

**Tabla 5. Muertes por IRC en Nicaragua por departamento (por cada 100.000 habitantes)**

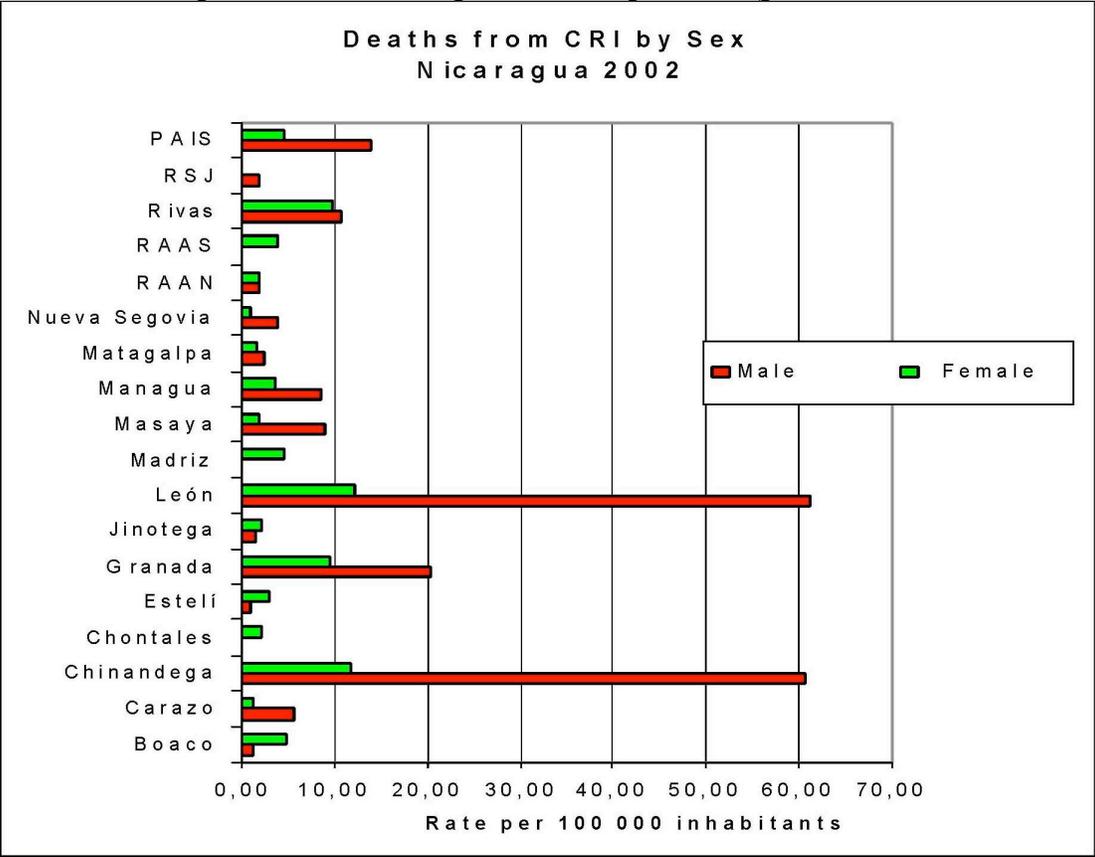
	1992*	1997*	2002*	2005
Boaco	3.8	4.8	3.0	4.0
Carazo	3.7	2.7	3.5	7.8
Chinandega	16.3	24.7	36.3	41.2
Chontales	1.4	1.6	1.1	3.9
Estelí	3.4	2.3	2.0	3.5
Granada	3.7	14.1	14.9	17.2
Jinotega	3.2	1.3	1.5	1.2
León	10.2	24.9	37.5	50.3
Madríz	2.2	6.6	2.2	0.8
Managua	3.4	6.6	6	8.5
Masaya	4.5	4.9	5.7	4.1
Matagalpa	0.8	2.2	2.2	3.6
Nueva Segovia	1.5	0.6	2.4	1.0
RAAN	0.8	0.6	2.0	1.0
RAAS	0.0	12.2	2.0	1.3
Río San Juan	0.0	0.0	1.0	1.0
Rivas	4.1	8	10.4	8.3
<b>Nicaragua</b>	<b>4.5</b>	<b>7.9</b>	<b>9.3</b>	<b>10.9</b>

\* Los datos para estos años están basados en gráficas.

**Figura 2. Muertes por IRC en Nicaragua (por cada 100.000 habitantes), 1992-2005**



**Figura 3. Muertes por IRC en Nicaragua en 2002, por sexo (por cada 100.000 habitantes)**



## 2. Prevalencia de la ERC

La enfermedad renal crónica se define como la presencia de daño renal o disminución en la función renal como se describe en la Sección I.A. Por lo tanto, es necesario evaluar estos dos parámetros para determinar la prevalencia de la enfermedad renal crónica.

Tres estudios que se realizaron en Nicaragua y otros países centroamericanos midieron la proteinuria con un análisis de orina colorimétrico para medir el daño renal (Alonso, 2003; Domínguez, 2003; García Trabanino, 2005). Sin embargo, estos estudios tienen varias limitaciones. En países desarrollados como los Estados Unidos, la diabetes y la hipertensión son las causas más comunes de ERC. El marcador más común de daño renal, sobre todo al inicio de su evolución, es la albuminuria o proteinuria total. Sin embargo, ya que es poco probable que la diabetes y la hipertensión sean las causas primarias de la ERC en Nicaragua, las mediciones de la proteinuria glomerular pueden ser menos informativas. Además, la especificidad de la proteinuria determinada con un análisis de orina colorimétrico es menos precisa que la cuantificación de la albuminuria después de tomar en cuenta la concentración de la orina.

La medición de la concentración de creatinina sérica permite estimar la tasa de filtración glomerular (TFG), que es la medición primaria de la función renal. La creatinina sérica no aumenta críticamente hasta en los estadios tardíos de la ERC ya que los riñones tienen una reserva funcional sustancial. Pudimos identificar 10 estudios que midieron la prevalencia empleando la medición de la creatinina sérica (Callejas Callejas, 2003a; Callejas Callejas 2003b; Callejas Callejas 2003c; Siqueira, 2003; López Arteaga, 2005; Torres, 2007; Torres, 2008a; Torres, 2008b; Aragón, 2009; Comité de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008). Estudios más recientes (Torres, 2007; Torres, 2008a; Torres, 2008b; Aragón, 2009; Brookline, 2008) han empleado una TFG estimada (TFGe) para definir los estadios de la ERC (véase la Tabla 6). La TFGe usualmente se determina con una fórmula que incluye creatinina sérica, sexo, edad y raza (negra, no-negra) (Levey, 2001), y es una medición estándar que se emplea en estudios epidemiológicos. Aunque es una medición más exacta de la función renal que solamente la medición de la creatinina sérica, ya que considera factores no renales que afectan el nivel de la creatinina sérica, el 80% de la TFG estimada depende del componente de creatinina de la fórmula; por consiguiente, los estudios que emplean creatinina sérica o una TFGe deben suministrar información comparativa similar, sobre todo si se enfocan en un solo grupo demográfico. Sin embargo, es difícil hacer una comparación directa de las tasas de prevalencia absolutas con dos métodos diferentes, sobre todo si distintos estudios emplean diferentes tasas de creatinina sérica para definir un caso.

Solo uno de estos 10 estudios fue realizado fuera de los departamentos de León y Chinandega, en el departamento norcentral de Jinotega (Siqueira, 2003). Cabe señalar que ninguno ha aparecido en la literatura revisada. Todos los estudios que se realizaron antes de 2007 estaban basados en muestras de conveniencia y/o

poblaciones especiales (por ejemplo, trabajadores agrícolas) y se han resumido en otros lugares (Cuadras, 2006). Cuatro estudios emplearon la misma definición de la creatinina sérica de 1.5 mg/dl o más (Callejas Callejas, 2003a; Callejas Callejas 2003b; Callejas Callejas 2003c; Siqueira, 2003). La población, el tamaño de la muestra, el porcentaje de hombres y la prevalencia están resumidos en la siguiente tabla:

**Tabla 6. Estudios que midieron una creatinina en el suero de 1.5 mg/dl para definir los casos de ERC**

<b>Estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Tamaño de muestra</b>	<b>% Hombres</b>	<b>% ERC</b>
Callejas Callejas, 2003a	Trabajadores en el ingenio azucarero Monte Rosa (El Viejo, Chinandega)	2000	n/d	10%
Callejas Callejas, 2003b	Trabajadores que viven en zonas no azucareras y sin antecedentes de trabajo en caña de azúcar (Chinandega)	326	100%	7%
Callejas Callejas, 2003c	Antecedentes de trabajo y residencia actual en una de 6 comunidades en Chinandega o 3 en León	997	85%	10%
Siqueira, 2003	Trabajadores en 15 fincas de café (Jinotega)	1000	n/d	0,7%

Aunque no había información disponible en cuanto al porcentaje de hombres en la muestra, basado en la naturaleza ocupacional de las poblaciones estudiadas, es probable que el porcentaje haya sido muy alto en todos los estudios. La tasa de prevalencia en Jinotega tuvo una magnitud más baja que en los estudios en Chinandega y León, los cuales fueron similares en cuanto a prevalencia. Aunque no hay suficientes detalles para determinar si hubo problemas de calidad en el estudio en Jinotega, hay notables diferencias entre las dos áreas en cuanto a su ubicación geográfica (central versus occidental), altitud, temperatura, y tipo de cultivos, todo lo cual podría afectar la ocurrencia de la ERC.

En los últimos dos años, el Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente (CISTA) de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en León (UNAN-León) ha realizado varios estudios de prevalencia con muestras aleatorias entre los residentes de 20 a 60 años de edad en comunidades seleccionadas en León y Chinandega. El primer estudio fue diseñado para determinar la prevalencia entre todos los residentes de cinco comunidades distintas definidas por la industria de empleo primaria (caña de azúcar/banano, minería, café, pesca y servicios) (Torres, 2007). Los criterios de elegibilidad de las comunidades incluyeron: (1) ubicación en León y Chinandega, (2) una fuente de empleo primaria en una de las cinco industrias antes mencionadas, y (3) una población de 600 a 800 residentes (con excepción de las comunidades cafetaleras,

todas las cuales tienen un tamaño más pequeño). De esta lista, una comunidad en cada industria fue seleccionada de manera aleatoria.

Los estudiantes de medicina de UNAN-León procuraron incluir a todos los residentes de cada comunidad entre los 20 y 60 años de edad. El personal del estudio administró un cuestionario, tomó la presión arterial, midió la estatura y el peso, y tomó muestras de sangre y orina. La creatinina sérica fue analizada en el laboratorio del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia del MINSA, empleando un ensayo con picrato alcalino y determinación cinética, en un analizador Roche Cobas Integra 400 (se reportó un sesgo de 0.01 mg/dL versus una medición de creatinina con patrón de oro (IDMS)). La confiabilidad de los resultados fue confirmada con el método de muestras divididas. La ERC fue determinada con la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) utilizando la ecuación del estudio MDRD de cuatro variables (Levey, *Annals Int Med* 2001).

Métodos similares fueron empleados en los estudios de prevalencia en las comunidades de Candelaria y La Isla en el municipio de Chichigalpa (Torres, 2008a) y en las restantes áreas de Chichigalpa, clasificándolas como urbanas o rurales (Torres, 2008b). Candelaria y La Isla, en particular, tienen una concentración muy alta de residentes que trabajan actualmente o trabajaron en el ISA. Lo mismo es cierto, en un grado menor, en otras áreas de Chichigalpa. En estos estudios, los residentes fueron seleccionados de manera aleatoria, y luego se seleccionó a un residente por vivienda entre los 20 y 60 años de edad para que participara en el estudio. Por último, un estudio similar fue realizado en cinco comunidades rurales en el noreste de León (Aragón, 2009).

Además, el Comité de las Ciudades Hermanas de Brookline y Quezalaguaque realizó un estudio basado en el mismo protocolo en Quezalaguaque, ubicado en el departamento de León entre los municipios de León y Chichigalpa (Brookline, 2008). Todas las personas mayores de 18 años eran candidatos elegibles para el estudio. La lista del censo de 2007 fue utilizado para seleccionar 350 viviendas de manera aleatoria, estratificadas por “comarca”, donde el número de viviendas era proporcional a la población en cada comarca.

Estudiantes de medicina y salud pública de la Universidad de Boston y la Universidad de Harvard recolectaron datos y muestras similares a los estudios de UNAN-León CISTA de todos los miembros de las viviendas dentro del grupo etéreo elegible. Sin embargo, la creatinina sérica fue determinada mediante el uso de un dispositivo portátil. Este dispositivo midió el nivel de creatinina y luego calculó la TFGe utilizando la ecuación del Estudio MDRD únicamente para individuos con valores inferiores a 60 mil/min por  $1.73 \text{ m}^2$ . Desde entonces, UNAN-León CISTA ha ensayado el dispositivo y ha comparado los resultados en el laboratorio de referencia del MINSA, y ha determinado que los resultados son confiables (comunicación personal, Dr. Torres, 6/09). En el estudio de Brookline se consideró que solamente las personas que tenían una TFGe igual o mayor a 60 mil/min por  $1.73 \text{ m}^2$  tenían una enfermedad renal crónica. Los análisis de la creatinina que se utilizaron en los estudios de CISTA y Brookline no

fueron calibrados con los métodos de trazabilidad de la Clínica Cleveland o IDMS, lo cual puede introducir errores en la TFG<sub>e</sub>. Sin embargo, el impacto es más grande en los valores más bajos de creatinina sérica/valores más altos de TFG<sub>e</sub>. Por lo tanto, las tasas más altas observadas en el estadio 4 de la enfermedad renal crónica (como se describe más adelante) probablemente no serán afectadas por diferencias en los análisis de creatinina (Clase, 2002; Coresh, 2002; Stevens, 2007).

A pesar de sus limitaciones, estos estudios proporcionan los mejores datos hasta la fecha sobre la prevalencia de la ERC en la región. Aún más, debido a que emplearon métodos de muestreo aleatorio, que tuvieron generalmente altos índices de respuesta y que se realizaron con métodos similares, los estudios proporcionan una base comparativa. La Tabla 7 muestra las tasas de respuesta, los tamaños de la muestra, la prevalencia de la ERC y el coeficiente masculino-femenino de la ERC para cada una de las 11 comunidades incluidas en estos estudios. Para comparar los dos estudios, los casos del estudio de UNAN-León fueron reportados basados en una TFG<sub>e</sub> para los participantes de menos de 60 años (estadios 3-5) y los resultados del estudio de Brookline fueron reportados únicamente para los participantes de menos de 60 años.

En general, las tasas de respuesta tuvieron un rango de 73-94% (una mediana de 85%). Las tasas de respuesta entre las mujeres fueron más altas en todas las comunidades donde se muestran las tasas de respuesta específicas por sexo, con diferencias de 4-21%. En cierta medida, las tasas de respuesta más bajas entre los hombres se deben a que probablemente estaban lejos de la comunidad o no estaban en la vivienda cuando el personal del estudio intentó recolectar las muestras. Además, los hombres probablemente eran más reacios que las mujeres. El tamaño total de las muestras osciló entre 77 y 670 (una mediana de 190).

Las tasas de prevalencia variaron de 0 a 13,1% (mediana de 8,7%) y fueron más de 8,0% en las comunidades azucareras, bananeras y mineras de Candelaria, La Isla, el casco urbano de Chichigalpa y Quezalguaque. Las tasas fueron más bajas en las comunidades cafetaleras y de servicios (2,6%) (No se identificaron casos). Sin embargo, debido que el porcentaje entre los hombres y las mujeres difiere sustancialmente en las distintas comunidades, y en ausencia de una estandarización, es más apropiada una comparación específica de sexos. Entre los hombres, las tasas por comunidad oscilaron de 0 a 32,7% (una mediana de 14,7%). La prevalencia fue más de 20% en La Isla, Candelaria, y en el casco urbano de Chichigalpa. Con excepción del noreste de León, los hombres tenían una tasa de prevalencia sustancialmente superior a las mujeres, con una proporción que oscilaba entre 3.1 y 38.1 y diferencias absolutas de 5,0% a 28,9%. Las diferencias absolutas más grandes ocurrieron en Candelaria (27,9%), La Isla (28,5%), y en el casco urbano de Chichigalpa (20,1%). Para fines comparativos, los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud de los Estados Unidos indican que la prevalencia de los estadios 3 y 4 de la ERC en la población estadounidense entre los 20 y 59 años es de 1,2% y la proporción entre hombres y mujeres es de 1,3 (Coresh J, 2005).

Cuando se desglosan aún más los resultados por estadio, la proporción entre hombres y mujeres es mucho más alta entre los casos con estadios más avanzados (Tabla 8). Debido a las diferentes definiciones de los casos y la manera como se clasificaron los datos en los informes que están disponibles, los estudios de UNAN-León CISTA comparan los estadios 1 y 2 (no incluidos en los datos reportados en la Tabla 7) con los estadios 3 a 5. Para los estadios 1 y 2 solamente tenemos la información de los estudios realizados en Chichigalpa. En Quezalguaque, la proporción entre hombres y mujeres fue de 2.0 para el estadio 3 y de 13.0 para los estadios 4 y 5. En los estudios de UNAN-León CISTA, con excepción del estudio en el noreste de León, la proporción entre hombres y mujeres fueron menos de 1.6 para los estadios 1 y 2 y de 3 a 38 para los estadios 3 a 5.

**Tabla 7. Tasas de respuesta, tamaños de las muestras, y prevalencia de la ERC en cinco estudios de comunidades en León y Chinandega, 2007-2008**

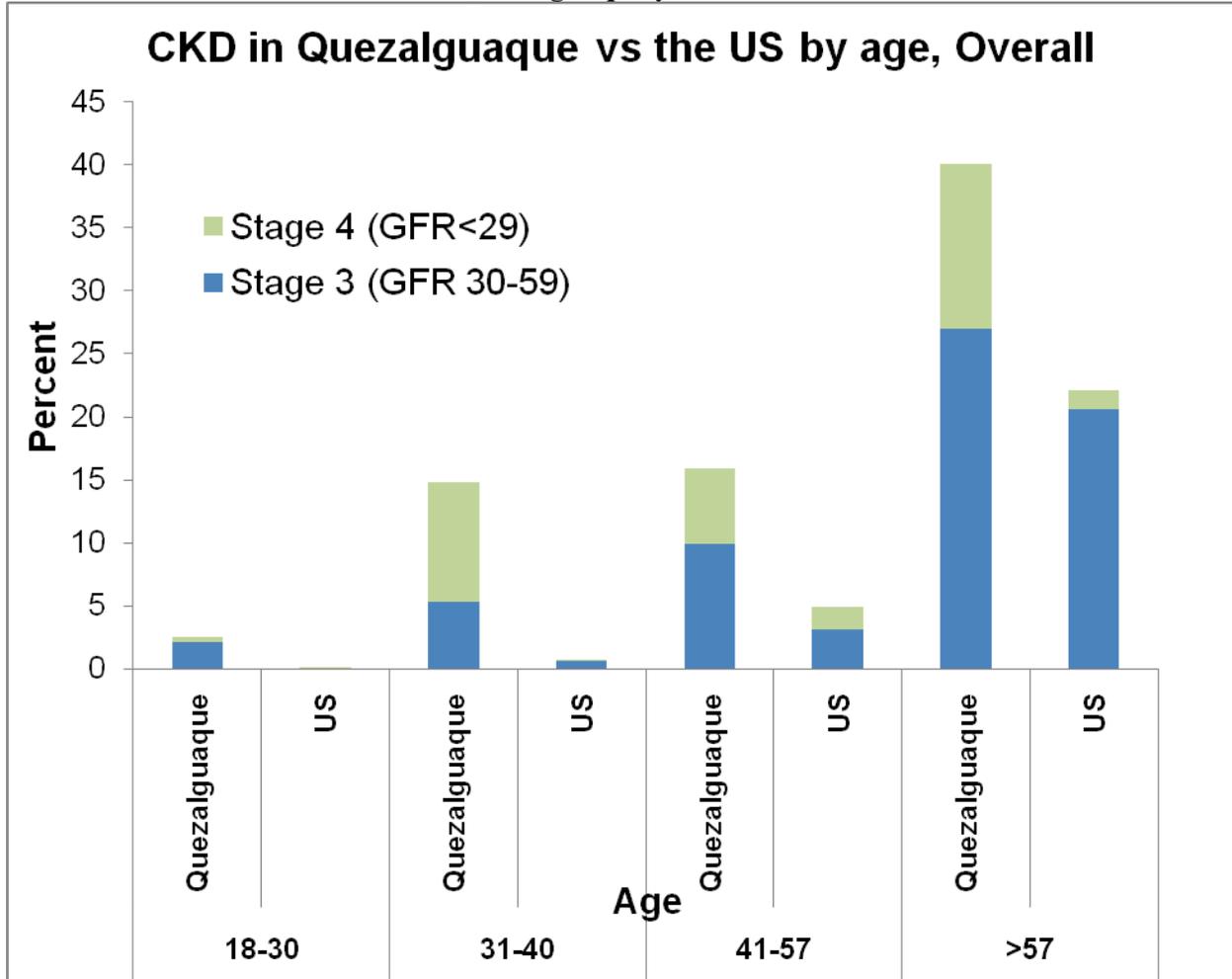
	Tasa de Respuesta			Tamaño de Muestra			Prevalencia de ERC (estadio ≥3)			
	T	M	F	T	M	F	T	M	F	Coefficiente H:M
<b>Torres, 2007: Residentes en 5 comunidades de León y Chinandega</b>										
<i>Industria primaria</i>	T	M	F	T	M	F	T	M	F	Coefficiente H:M
Caña de azúcar/ Bananos	86%	78%	94%	331	154	177	10,0%	17,5%	3,4%	5.1
Minería	86%	81%	89%	383	156	227	8,9%	14,7%	4,8%	3.1
Pesca	77%	69%	85%	166	91	75	6,0%	10,7%	2,2%	4.9
Café	84%	82%	86%	77	40	37	2,6%	5,0%	0,0%	n/d
Servicios	79%	67%	88%	140	49	91	0,0%	0,0%	0,0%	n/d
<b>Torres, 2008a, 2008b: Residentes en diferentes comunidades de Chichigalpa</b>										
Candelaria	94%			202	74	128	11,4%	29,7%	0,8%	38.1
La Isla	87%			175	55	120	13,1%	32,7%	4,2%	7.8
Otras comunidades urbanas	74%			217	72	145	8,8%	22,2%	2,1%	10.7
Otras comunidades rurales				110	36	74	5,5%	16,7%	0,0%	n/d
<b>Aragón, 2009: Residentes en 5 comunidades rurales en el noreste de León</b>										
NE León	73%			190	72	118	6,3%	4,2%	7,6%	0.6
<b>Brookline, 2008: Residentes de Quezalguaque, León</b>										
Quezalguaque	86%	76%	93%	670	255	415	8,7%	14,9%	4,8%	3.1

**Tabla 8. Proporciones de sexos por estadio de ERC en los estudios realizados en Chichigalpa y Quezalguaque**

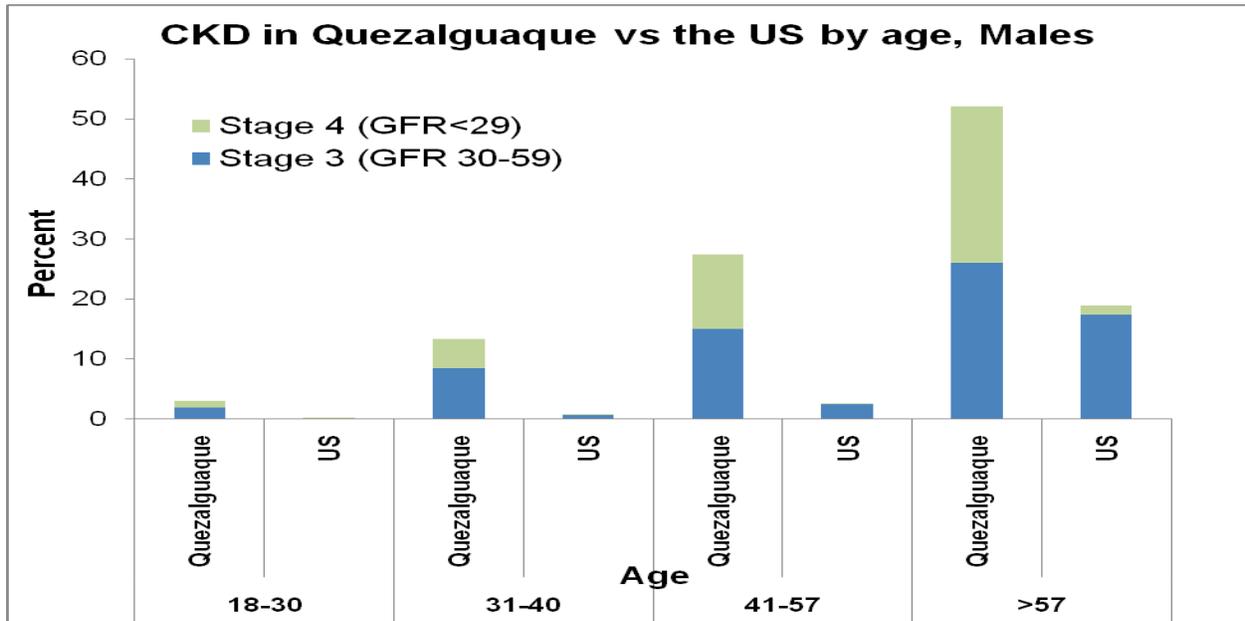
	Hombres	Mujeres	Proporción entre hombres y mujeres
<b>Candelaria</b>			
Estadio 1-2	35,1	27,3	1,3
Estadio 3-5	29,7	0,8	37,1
<b>La Isla</b>			
Estadio 1-2	36,4	27,5	1,3
Estadio 3-5	32,7	4,2	7,8
<b>Otras comunidades urbanas de Chichigalpa</b>			
Estadio 1-2	47,2	40,7	1,2
Estadio 3-5	22,2	2,1	10,6
<b>Otras comunidades rurales de Chichigalpa</b>			
Estadio 1-2	50,0	31,1	1,6
Estadio 3-5	16,7	0,0	N/D
<b>Quezalguaque</b>			
Estadio 3	8,6	4,3	2,0
Estadio 4-5	6,3	0,5	12,6

Las Figuras 4-6 muestran los datos de prevalencia de los estadios 3 y 4 de la ERC en Quezalguaque y los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos estratificados por edad (18-30, 31-40, 41-57, ≥57) y sexo. Para esta comparación con los datos estadounidenses, incluimos a todos los participantes en el estudio de Quezalguaque en lugar de restringir los datos a los participantes de 20 a 60 años de edad. Al combinar ambos sexos, la prevalencia de la ERC específica a la edad es mucho más alta en Quezalguaque en comparación con los Estados Unidos, y las diferencias son mucho más pronunciadas en edades más jóvenes y estadios más tardíos. Los datos específicos al sexo demuestran que esta relación aplica a hombres y mujeres, pero es mucho más pronunciada entre los hombres.

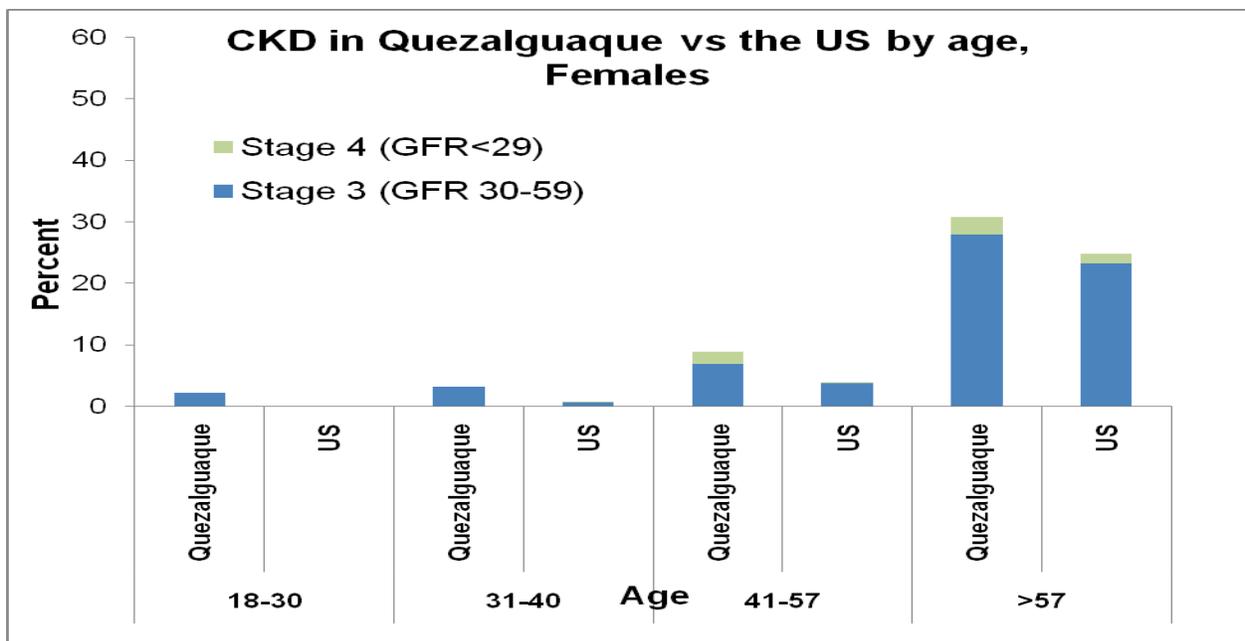
**Figura 4. Comparación de la distribución de la ERC (estadios 3 y 4) por edad entre Quezalguaque y EE.UU.**



**Figura 5. Comparación de la distribución de la ERC (estadios 3 y 4) entre los hombres por edad en Quezalguaque y EE.UU.**



**Figura 6. Comparación de distribución de la ERC (estadios 3 y 4) entre las mujeres por edad en Quezalguaque y EE.UU.**



### **3. Interpretación de los datos sobre la ERC en Nicaragua**

Debido que nuestra preocupación es determinar la etiología de la ERC, la incidencia (definida como casos nuevos) es la medición de preferencia. Sin embargo, las únicas mediciones de la ERC en Nicaragua están basadas en datos de mortalidad y prevalencia. En ciertas condiciones, ambas mediciones se pueden emplear para estimar las tasas de incidencia, pero al menos algunas de esas condiciones son violadas tanto para la mortalidad (poco tiempo de supervivencia después de la ocurrencia) como para la prevalencia (buena estimación del tiempo de supervivencia promedio después de la ocurrencia). Sin embargo, podemos usar ambas mediciones para evaluar la incidencia relativa de acuerdo con tres condiciones:

- (1) El alcance de la migración o inmigración de la población de interés es limitado y no está concentrado desproporcionalmente entre individuos con ERC o sin ERC;
- (2) No hay diferencias importantes entre los grupos que están siendo comparados con respecto al período de supervivencia después del inicio de la ERC; y
- (3) Entre los individuos que desarrollan la ERC, un alto porcentaje fallece y un bajo porcentaje sana, y no hay mucha diferencia en estos porcentajes entre los grupos que están siendo comparados.

Basado en nuestro entendimiento, creemos que estas condiciones son válidas para las diversas comparaciones de interés (por ejemplo, variación por región, sexo, ocupación), por lo que nuestra interpretación de los datos está basada en función de la “ocurrencia” (incidencia) de la ERC, aunque los datos subyacentes son mortalidad y prevalencia. Estas condiciones no son aplicables para hacer comparaciones entre los datos de Nicaragua y los Estados Unidos. No hemos hecho comparaciones entre los dos países en base a los datos de mortalidad por esta razón y debido a inquietudes con respecto a diferencias en los sistemas de registro de defunciones. Sin embargo, los métodos para determinar la prevalencia son mucho más similares, y las diferencias en el tiempo de supervivencia después del diagnóstico presumiblemente aumentan la prevalencia en los Estados Unidos en relación con Nicaragua. Por lo tanto, la comparación es probablemente conservadora. El estudio de cohortes basado en los registros, propuesto en la sección IV.A.4, debe proporcionar una primera estimación directa de las tasas de incidencia por lo menos entre un grupo de la población (trabajadores azucareros en el ISA).

Basados en las estadísticas de mortalidad y en los estudios de prevalencia descritos anteriormente, hemos sacado varias conclusiones que se detallan a continuación, junto con un resumen de la solidez de la evidencia que respalda cada afirmación. Nos referimos a lo siguiente:

1. La ocurrencia de la ERC es más alta en los departamentos de León y Chinandega en comparación con otras áreas de Nicaragua.
2. La ocurrencia de la ERC en los departamentos de León y Chinandega es más alta entre los hombres que entre las mujeres.
3. La ocurrencia de la ERC en los departamentos de León y Chinandega es elevada entre los jóvenes en comparación con otras áreas de Nicaragua y los Estados Unidos.

4. La ocurrencia de la ERC es elevada entre ciertos grupos ocupacionales, incluidos los trabajadores azucareros, en comparación con la población en general.

*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 que respaldan esta conclusión han sido tomados en su totalidad de las estadísticas de mortalidad, que son la única fuente de datos nacionales sobre la ERC en Nicaragua. A continuación consideramos los diversos sesgos asociados con los certificados de defunción y su pertinencia con respecto a la interpretación de los datos:

a. Tratamiento diferencial: La mortalidad puede ser más alta en una región, aunque la prevalencia sea la misma, si el tratamiento es inferior en esa región, lo que hace que mueran más personas con ERC. Sin embargo, no hay indicación de que ése es el caso en León y Chinandega. En general, hay poco tratamiento disponible en todo el país para la mayoría de las personas con ERC.

b. Atribución diferencial: En los Estados Unidos, la causa de muerte es determinada por el médico. En Nicaragua casi nunca se realizan autopsias, por lo tanto, esa determinación está basada en información clínica. Dada la publicidad que ha rodeado la ocurrencia de ERC en León y Chinandega, se podría argumentar plausiblemente que es más probable que los médicos en esta área dictaminen que ERC es la causa de muerte que los médicos en otros departamentos. Sin embargo, la mortalidad debido a ERC fue sustancialmente más alta en León y (especialmente) Chinandega en 1992, antes de que hubiese cualquier publicidad (Tabla X, Figura X). De hecho, el porcentaje de la tasa de mortalidad en Chinandega, en comparación con el resto del país, no ha cambiado mucho (3.2 en 1992 y 3.7 en 2005). Además, aunque la mayor parte de la controversia acerca de la ERC en esta región se ha centrado en Chinandega, tanto en términos absolutos como relativos, León ha tenido un aumento más abrupto que Chinandega en términos absolutos y relativos y ha aumentado sustancialmente en comparación con el resto del país (de 2.0 en 1992 a 4.5 en 2005).

c. Información diferencial de los registros: Como sucede en muchos países en desarrollo, Nicaragua tiene un subregistro de certificados de defunción, que según informes llegó al 42% en 1950-1999. (<http://www.scielosp.org/img/revistas/bwho/v83n3/html/a09tab02.htm>). Incluso en ausencia de una distribución diferencial, si los registros fuesen más completos en León y Chinandega, esto elevaría artificialmente la tasa de mortalidad en comparación con otros departamentos. Sin embargo, la tasa más alta debería verse no sólo para la ERC, sino para otras causas de muerte. Aunque dichos datos indudablemente existen, no los hemos obtenidos hasta ahora.

d. Exactitud diferencial del denominador poblacional: El denominador de las estadísticas de mortalidad fue tomado de los censos nacionales que se realizaron en 1971, 1995 y 2005. Exceptuando tal vez los datos de 1992 (que pueden haber usado los censos de 1971 ó 1995), todos los otros años (1997, 2002, 2005) utilizaron datos

del mismo periodo en general, por lo que es poco probable que los cambios subsiguientes en la población hayan causado un sesgo en el denominador. Si fuese más probable que el censo subcontara a la población en León y Chinandega que en otros departamentos, esto llevaría a una inflación en el índice relativo a otros departamentos. De nuevo, los índices inflados se deben considerar para la mortalidad en general y por medio de una variedad de condiciones.

e. Migración diferencial entre el lugar de residencia de la incidencia y el lugar de residencia al morir: Al igual que en los Estados Unidos, las muertes son atribuidas al lugar de residencia en el momento de la muerte, que puede ser diferente al lugar de residencia cuando se inició la enfermedad. Si un número sustancial de individuos desarrollase una ERC en otro lugar, emigrase a León y Chinandega y muriese allí, eso inflaría el índice aparente. No tenemos ninguna evidencia que sustente o refute esta hipótesis. Sí observamos que una motivación para emigrar (mejor tratamiento) posiblemente ya no es el caso hoy en día, y ciertamente no lo era en los años noventa cuando los índices ya eran más altos en León y Chinandega.

f. Estructura etárea diferente: No está claro si los datos están ajustados por edad. Si León y Chinandega tienen una estructura etárea más vieja que el resto del país, la tasa de mortalidad estaría inflada. No tenemos ninguna información directa acerca de la estructura etárea, pero el hecho que las tasas de mortalidad en el 2005, relacionadas con una edad específica, fueron más altas en León y Chinandega sugiere que esto no explica las tasas más altas (Tabla 9).

**Tabla 9. Tasa de mortalidad por ERC en grupos etáreos específicos por departamento, Nicaragua 2005**

<b>Tasa de Mortalidad por IRC (10 000 h) de acuerdo a grupos etareos, Nicaragua 2005</b>					
	5 a 14	15 a 34	35 a 49	50 y más	Total
Boaco	0.00	0.00	0.95	2.21	0.40
Carazo	0.00	0.33	0.78	3.87	0.78
Chinandega	0.10	1.46	9.50	17.70	4.12
Chontales	0.00	0.00	0.89	2.21	0.39
Estelí	0.00	0.00	0.99	1.59	0.35
Granada	0.00	0.49	3.16	7.93	1.72
Jinotega	0.00	0.09	0.00	1.03	0.12
León	0.12	1.06	7.84	25.38	5.03
Madríz	0.00	0.00	0.00	0.64	0.08
Managua	0.00	0.26	0.47	3.60	0.85
Masaya	0.14	0.19	0.45	1.95	0.41
Matagalpa	0.08	0.18	0.32	2.24	0.36
Nueva Segovia	0.00	0.13	0.00	0.46	0.10
RAAN	0.00	0.00	0.00	1.20	0.10
RAAS	0.00	0.09	0.00	1.11	0.13
Río San Juan	0.00	0.00	0.00	1.13	0.10
Rivas	0.00	0.00	1.66	3.99	0.83
<b>Nicaragua</b>	<b>0.03</b>	<b>0.29</b>	<b>1.92</b>	<b>6.06</b>	<b>1.09</b>

Fuente: MINSA Mortalidad por IRC 2 005, INEC, Informe Censo 2005, Población por grupos etáreos

En ausencia de un estudio de prevalencia nacional, o uno que por lo menos abarque los departamentos con una tasa de mortalidad alta y baja, no podemos descartar totalmente que el aumento observado en las tasas de mortalidad en León y Chinandega se podría atribuir a una o más sesgos en lugar de una ocurrencia de ERC efectivamente más alta. Sin embargo, dadas las diferencias muy grandes en las tasas de mortalidad entre León y Chinandega y otros departamentos, es difícil imaginar que estos sesgos estén funcionando hasta tal grado que puedan explicar la mayoría del exceso.

La evidencia secundaria que sustenta la tasa especialmente alta en esta región incluye el alto índice de admisiones por ERC en el hospital regional (Hospital España) en Chinandega (comunicación personal, Dr. Roberto Fernández, Director, 6/09) y la

existencia de una unidad independiente dedicada exclusivamente a diagnosticar y tratar pacientes con ERC en el centro de salud local en Chichigalpa (comunicación personal, Dr. Erwin Reyes, nefrólogo, 6/09), donde el personal médico incluye a uno de los pocos nefrólogos en Nicaragua.

Además señalamos los siguientes puntos secundarios:

1. Algunos de los sesgos discutidos anteriormente son más sensibles a cambios con el paso del tiempo. Por lo tanto, no hemos sacado ninguna conclusión en cuanto a si la tasa de mortalidad realmente está aumentando con el paso del tiempo o si simplemente hay más conciencia y se le está prestando más atención.
2. Aunque no son tan altas como en León y Chinandega, se observan tasas elevadas también en otros departamentos en la región occidental del Pacífico.

*2. La ocurrencia de ERC en los departamentos de León y Chinandega es más alta entre hombres que entre mujeres.*

La evidencia de esta relación es incluso más fuerte que para el exceso general en León y Chinandega, en comparación con otros departamentos, porque la evidencia es consistente tanto en los datos de mortalidad como en los estudios de prevalencia aleatorios. Al mismo tiempo, un estudio mostró una tasa que era similar o más alta en las mujeres que en los hombres entre los residentes de las comunidades rurales en el noreste de León (Aragón, 2008), lo que sugiere que la mayor prevalencia entre los hombres probablemente no es igual en todos los lugares.

Los estudios de prevalencia además indican muy claramente que los hombres tienen una enfermedad más severa que las mujeres. Si éste es el caso, podría ser otro factor que contribuye a la alta tasa de mortalidad, además de la prevalencia más alta, y también sugiere la posibilidad de una etiología diferente o factores diferentes que afectan la progresión.

*3. La ocurrencia de ERC es más alta entre los grupos etáreos más jóvenes en los departamentos de León y Chinandega, en comparación con otras regiones de Nicaragua y Estados Unidos.*

Los datos de mortalidad por grupos etáreos específicos en la Tabla 9 muestran que las tasas de mortalidad son cuatro y cinco veces más altas entre los grupos etáreos de 15-34 y 35-49 que en Nicaragua a nivel nacional, y tres y cuatro veces más altas entre el grupo etáreo de  $\geq 50$ , y dos a tres veces más altas en cada grupo etáreo que el siguiente departamento más alto. Si bien todas las mismas inquietudes acerca de los datos de los certificados de muerte son pertinentes, los mismos argumentos formulados en relación a la tasa de mortalidad general específica a la ERC son aplicables a los estratos etáreos.

No es apropiado comparar las tasas de mortalidad entre Nicaragua y los Estados Unidos como una representación de la incidencia porque las muertes por ERC por lo general ocurren mucho después del diagnóstico en los Estados Unidos debido a la

disponibilidad de tratamientos efectivos. Por lo tanto, los datos de prevalencia de Quezalaguaque ofrecen la mejor evidencia para las tasas más altas por grupos etéreos específicos por lo menos en un pueblo en León, en comparación con los datos de los Estados Unidos. Los datos de esos estudios de UNAN-León CISTA, para los cuales pudimos identificar tasas por grupos etéreos específicos (Candelaria, la Isla y el casco urbano de Chichigalpa), mostraron también tasas elevadas entre los grupos etéreos más jóvenes, sobre todo entre los hombres (los datos no se muestran).

La evidencia secundaria que sustenta la ocurrencia a una edad joven proviene de los datos recopilados por ASOCHIVIDA entre sus 930 miembros. Entre los 618 que suministraron datos (99,3% hombres) acerca de la edad, no pudieron seguir trabajando en ISA debido que tenían un alto nivel de creatinina ( $\geq 1.2$  mg/dl), la media y mediana fue de 43 y el rango intercuartílico (25-75%) fue de 34-51, lo que indica que el 25% tenía un alto nivel de creatinina en los primeros años de su década de los 30.

#### *4. La ocurrencia de ERC es elevada entre ciertos grupos ocupacionales, incluidos los trabajadores de caña de azúcar, en comparación con la población en general.*

Dada la incidencia desproporcionada de ERC y su representación en las ocupaciones de interés primario, utilizamos principalmente los datos de los hombres en esta sección.

El estudio de cinco comunidades en León y Chinandega de UNAN-León CISTA muestra una clara diferenciación entre los hombres por comunidad, con las tasas de prevalencia más altas observadas en las dos comunidades donde los cultivos de caña de azúcar y banano y la minería eran la actividad económica primaria (Torres, 2007). La comunidad pesquera también tenía una prevalencia relativamente alta, mientras que las comunidades con economías centradas principalmente en el café y servicios tenían tasas más bajas.

Otra evidencia sustenta estos resultados. Las dos comunidades con la tasa de mortalidad más alta en el país (aproximadamente 50% más alta que la siguiente comunidad más alta y 12 veces más alta que la tasa nacional) fueron Chichigalpa y Larreynaga. La principal actividad económica en la primera comunidad es la siembra de caña de azúcar y en la última comunidad es la minería. Además, el estudio de Siqueira (2003) entre los trabajadores del café, aunque se realizó en el vecino departamento de Jinotega, observó también una prevalencia muy baja de creatinina elevada.

Una limitación del estudio de las cinco comunidades es que las comunidades de residencia son tomadas para representar las respectivas ocupaciones. Aunque probablemente es una buena medida de representación, no tenemos datos acerca del porcentaje de la población que trabaja en las industrias primarias. Se recopiló información sobre la ocupación usual de los participantes del estudio, pero los datos todavía no se han presentado en esa forma.

Tomados juntos, los dos estudios en Chichigalpa muestran también que los trabajadores de caña de azúcar tienen una ocurrencia elevada de ERC (Torres, 2008a;

Torres, 2008b). Las áreas de Candelaria y La Isla tienen un porcentaje muy alto de trabajadores actuales y ex trabajadores de caña de azúcar (de hecho, Candelaria fue creada para albergar a los trabajadores que vivían en los terrenos del ISA antes del año 2000). La prevalencia de ERC entre los hombres fue muy similar en estas dos comunidades (~30%), la que es casi 80% más alta que la siguiente comunidad más alta fuera de Chichigalpa que están listadas en la Tabla 7 donde los cultivos de banano y caña de azúcar son las principales actividades (18%) y dos veces más alta que en la comunidad minera. Además, en el casco urbano de Chichigalpa, que tiene una gama ocupacional más amplia, el 27% de los participantes había trabajado en la caña de azúcar y tenía una tasa de prevalencia de 5,9 en comparación con los que no habían trabajado en la caña de azúcar (los datos no se muestran, Torres 2008b). Por lo tanto, aunque la prevalencia general era de 22%, la prevalencia entre los residentes con historial de trabajo en la caña de azúcar era sustancialmente superior a 22% y esa prevalencia entre otros residentes tenía que ser más baja. Una relación similar fue observada en las áreas rurales de Chichigalpa.

Otros hechos deben considerarse que atenuan el enfoque del párrafo anterior sobre la prevalencia elevada entre los trabajadores de caña de azúcar:

(1) Las comparaciones entre los trabajadores de caña de azúcar en Chichigalpa y otras comunidades únicamente pueden estar basadas en los pocos sitios donde se han realizado estudios. Aunque podemos concluir que la prevalencia en Chichigalpa es bastante elevada, no podemos concluir que debería ser más alta que en las otras comunidades de la región.

(2) Los dos estudios de Callejas Callejas y otros (2003a, 2003b), utilizando un nivel de creatinina de  $>1,5$  mg/dl como definición de casos, no encontró una prevalencia disimilar para los trabajadores de caña de azúcar en otro ingenio (10%) y los trabajadores que viven en zonas no cañeras sin historial laboral en caña de azúcar (7%). Sin embargo, el hecho de que el último estudio estuvo basado en una muestra de voluntarios interesados suscita dudas en cuanto a posibles sesgos y hace que sea difícil compararlo con el estudio basado en trabajadores de caña de azúcar.

(3) Como se ha mencionado anteriormente, la comunidad minera de Larreynaga en León tiene una tasa de mortalidad de ERC tan alta como la de Chichigalpa.

(4) Aunque no tenemos datos sobre el porcentaje de hombres en León y Chinandega que han trabajado en caña de azúcar, la geografía sugiere que el porcentaje es más alto en Chinandega debido a la presencia histórica y actual de dos ingenios azucareros. Sin embargo, desde 1997, el departamento de León ha tenido una tasa de mortalidad de ERC tan alta como Chinandega, y efectivamente fue más alta en el 2005.

En base a 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 ERC por grupo ocupacional en la región.

(2) Los trabajadores de caña de azúcar son uno de los grupos ocupacionales con una alta prevalencia de ERC.

(3) Los trabajadores de caña de azúcar no son los únicos que tienen una alta prevalencia de ERC.

En resumen, las estadísticas de mortalidad nacionales y los estudios de prevalencia realizados casi exclusivamente en León y Chinandega suministran suficientes datos para determinar las características epidemiológicas básicas de la ERC en estos dos departamentos. La evidencia más fuerte es que la ERC es más común entre los hombres que entre las mujeres en León y Chinandega. Este hecho por sí solo es un indicio poderoso en cuanto a la etiología porque cualquiera causa(s) identificada(s) debe(n) ser consistente(s) con esta observación. También hay evidencia muy sólida de que la ERC es más común en León y Chinandega que en otras zonas del país y que los trabajadores de caña de azúcar en esta región tienen tasas elevadas. Cabe señalar que este último hecho no significa necesariamente que las exposiciones ocupacionales deben ser la causa de la ERC. Sin embargo, sí significa que una etiología ocupacional, en forma individual o contributiva, es una hipótesis plausible que necesita abordarse. Es muy posible también que otros grupos ocupacionales probablemente tengan tasas elevadas. Hemos concluido que la evidencia es más fuerte para los trabajadores de caña no porque creemos que las tasas elevadas de ERC son probablemente únicas entre este grupo, sino porque simplemente han sido estudiados con más frecuencia.

Además, no hemos concluido que los trabajadores de caña tienen tasas más altas de ERC que todas las otras ocupaciones, sino simplemente que las tasas son elevadas. Es posible que haya varias otras ocupaciones entre las cuales las tasas son tan altas como entre los trabajadores de caña, pero que todavía no han sido estudiadas.

## **4. Resumen de las investigaciones previas sobre ERC en Nicaragua**

### **a. Visión general**

Aunque las estadísticas descriptivas y las series de casos son útiles para evaluar el impacto de la ERC en la población nicaragüense y para dar indicios acerca de la hipótesis etiológica, no se pueden utilizar para probar estas hipótesis sobre todo porque no tienen grupos de comparación explícitos y no toman en cuenta factores de confusión externos. Por ende, se deben realizar estudios analíticos, como estudios de casos y controles, estudios transversales y de otros diseños, para determinar si hay una asociación epidemiológica válida entre ERC y una exposición específica.

Por consiguiente, además de los datos de mortalidad y prevalencia descritos en la sección anterior, revisamos varios estudios que testaron hipótesis acerca de las causas putativas de ERC en Nicaragua, cuyos documentos ya estaban en nuestro poder, obtenidos a través de CAO o directamente de los investigadores en Nicaragua. Como se describe más adelante, la mayoría de estos estudios, debido a sus limitaciones (muchas de ellas inevitables), han servido más bien como un medio para filtrar hipótesis que para probarlas. Identificamos 22 estudios analíticos sobre la ERC en esta

región, incluidos 21 estudios de casos y controles y estudios transversales, y un estudio experimental. Los principales hallazgos y limitaciones de estos estudios se resumen a continuación.

### **b. Estudios de casos y controles y estudios transversales**

Los estudios de casos y controles, que es uno de los principales diseños de las investigaciones epidemiológicas, son especialmente útiles en lugares donde poco se sabe acerca de las causas de una enfermedad y cuando la enfermedad parece tener un largo período de evolución. Ambas parecen ser ciertas en lo que concierne a la ERC en Nicaragua. En este tipo de estudio, el investigador identifica e incluye casos de una enfermedad específica e identifica e incluye a un grupo de control que representa una muestra de la población que produjo los casos. Luego el investigador determina y compara el historial de exposición de los dos grupos para determinar si existe una asociación entre la exposición previa y la enfermedad. Típicamente se examinan muchas exposiciones diferentes y se tiene cuidado para evitar sesgos y controlar variables externas que crean confusión. Al igual que los estudios de casos y controles, los estudios transversales pueden analizar también la asociación entre una enfermedad y una exposición. Sin embargo, las poblaciones en los estudios transversales usualmente son seleccionadas sin tomar en cuenta la exposición o el estadio de la enfermedad, y examinan la prevalencia actual de una exposición en relación a la prevalencia actual de una enfermedad. Por ende, los estudios transversales a menudo tienen relaciones temporales poco claras.

Después de revisar los documentos disponibles, identificamos 21 estudios únicos de casos y controles o estudios transversales sobre la ERC que se llevaron a cabo en Centroamérica. Diecinueve de estos estudios se realizaron en Nicaragua. Uno se realizó en otros cuatro países centroamericanos a lo largo de la costa del Pacífico y otro se realizó en El Salvador. Todos menos uno de estos estudios fueron realizados por investigadores locales. Uno fue realizado por investigadores norteamericanos del Comité de las Ciudades Hermanas de Brookline-Quezalaguaque. La documentación de las metodologías y los resultados de los estudios fueron muy variables. Los estudios bien documentados usualmente eran tesis de investigación realizadas por estudiantes de medicina. Los estudios mal documentados usualmente estaban descritos solamente en presentaciones de PowerPoint. Hasta donde sabemos, solo un estudio (García-Trabanino, 2004) ha sido publicado hasta la fecha en una revista médica.

La mayoría de los estudios se realizaron en comunidades y solamente tres se realizaron en hospitales. En estos tres últimos, los casos usualmente tenían una ERC más “severa” que aquellos en estudios basados en la comunidad, y los controles eran pacientes que habían sido hospitalizados por otras razones. El número de casos de ERC en los estudios osciló entre 15 y 600, pero las definiciones de los casos fueron relativamente uniformes. Los casos por lo general fueron definidos ya sea con un nivel de creatinina en el suero por encima de cierto nivel (por ejemplo, un nivel de creatinina de  $\geq 1.5$  mg/dl) o una tasa de filtración glomerular debajo de cierto nivel (por ejemplo, tasa de filtración glomerular de  $< 60$  ml/min por  $1.73$  m<sup>2</sup>). Las entrevistas personales fueron la principal técnica para la recopilación de datos en todos los estudios. Algunos

estudios recolectaron muestras biológicas para analizar la exposición. Sin embargo, parece que algunos de estos análisis todavía no se han llevado a cabo.

### **i. Resultados de los estudios de casos y controles y estudios transversales**

Como se describe en las Tablas 10a-k y en los siguientes párrafos, los resultados de los estudios de control de casos y estudios transversales cubren una amplia variedad de causas putativas de la ERC, incluida la exposición a ocupaciones específicas (por lo general definidas como trabajo agrícola o cañero), metales pesados, plaguicidas, condiciones médicas, incluyendo deshidratación, infecciones urinarias, diabetes e hipertensión, uso de fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINES), consumo de alcohol y guaro lija, tabaquismo e historia familiar de enfermedades renales. El nivel de la evidencia para una exposición especial es muy variable. Por ejemplo, sólo un estudio presenta resultados acerca de la exposición al cadmio, mientras que 17 estudios presentan evidencia sobre el consumo de guaro lija o alcohol. Un estudio basado en una comunidad fue excluido de esta revisión porque no se pudieron interpretar los resultados (Mendoza Cooper, 2008).

#### **i. a. Ocupación**

Trece estudios examinaron la ocupación en relación a la ERC (Tabla 11a). Estos estudios se centraron principalmente en el trabajo agrícola y, en algunos casos, en las características del trabajo, como el período de empleo y el tipo de cultivo, y 12 estudios reportaron desde una asociación leve hasta una asociación fuerte. Los cocientes de probabilidades para el trabajo agrícola oscilaron entre 1.6 y 4.2, mientras que se observaron asociaciones aún más fuertes en el trabajo relacionado con el cultivo de caña de azúcar, sobre todo de larga duración (por ejemplo, coeficientes de probabilidad = 6.0–12.7). Los pocos estudios que examinaron otros tipos de trabajo encontraron riesgos más altos en la pesca (cociente de probabilidades = 4.5), minería (cociente de probabilidades = 1,8), cultivo de algodón (cociente de probabilidades = 2.8), y cultivo de banano (cociente de probabilidades = 4.7). Muchos de los hallazgos ocupacionales fueron estadísticamente significativos. El único estudio con hallazgos nulos fue el Estudio de las Ciudades Hermanas que se realizó en Quezalaguaque. Sólo algunos de estos estudios controlaron las variables confusoras. Los resultados de tres de los cuatro estudios que controlaron al menos la edad y el sexo encontraron asociaciones moderadas a fuertes en el trabajo agrícola (cocientes de probabilidades: 1.6-5.9) (García-Trabanino, 2004; Castrillo, 2001; Torres González, 2007). El cuarto estudio (de Quezalaguaque) fue nulo (Comité de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008).

#### **i. b. Plaguicidas**

Nueve de los 13 estudios que examinaron la exposición a plaguicidas encontraron asociaciones moderadas a fuertes (Tabla 10b). Los cocientes de probabilidades oscilaron entre 1.6 y 9.3, y la mayoría fueron estadísticamente significativos. Las exposiciones a plaguicidas específicos no fueron examinadas. Sólo algunos de estos estudios controlaron las variables confusoras. Tres de los cuatro estudios que controlaron al menos la edad y el sexo encontraron 1.9 a 2.6 veces más riesgos

(Castrillo, 2001; López Arteaga, 2005; Comité de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008). El cuarto estudio realizado en El Salvador fue nulo (García-Trabanino, 2004). Este último incluyó el trabajo agrícola como un factor de confusión en el análisis multivariante y puede haber ocultado una posible asociación con la exposición a plaguicidas.

#### i. c. Metales pesados: plomo y cadmio

Cinco estudios epidemiológicos examinaron la relación entre el plomo y la ERC con resultados inconsistentes (Tabla 10c). Un estudio encontró una asociación muy fuerte (cociente de probabilidades: 18.9) (Marin, 2002). Aunque no se reportó ninguna medición de la estabilidad de las estadísticas en este estudio, el tamaño de la muestra fue pequeño. Otro estudio encontró altos niveles de plomo entre los casos y controles, aunque similares. El efecto confusor fue abordado de manera inadecuada en estos dos estudios. Además, el estudio de la Ciudad Hermana de Brookline encontró que sólo uno de los 771 miembros de la comunidad tenía altos niveles de plomo en la sangre y este individuo tenía una tasa de filtración glomerular normal. Los restantes dos estudios no reportaron niveles de plomo por medio de una comparación de casos y controles.

Hasta la fecha, solamente un pequeño estudio de casos y controles ha examinado la exposición al cadmio en relación a la ERC (Tabla 10c, Uriarte Barrera, 2000). Los niveles estimados fueron más altos entre los 15 estudios de casos en comparación con los 15 estudios de control (0.73 versus 0.42 mg/día), pero la diferencia parece estar relacionada con diferencias en el tabaquismo. Otro estudio de control de casos al parecer ha recolectado muestras de cabello para el análisis de metales pesados, pero no se encontró ningún resultado de cadmio en los documentos disponibles.

#### i. d. Deshidratación

Seis estudios examinaron algunos aspectos del entorno físico (por ejemplo, temperaturas altas) o síntomas (por ejemplo, sed) relacionados con la deshidratación (Tabla 10d). Cuatro de los estudios encontraron asociaciones positivas de intensidad fuerte (coeficientes de probabilidades = 1.8-3.9 para sed y 4.2 para temperaturas altas), mientras que dos no encontraron ninguna asociación (coeficientes de probabilidades 0.2-1.2 para sed). Un séptimo estudio, que comparó el consumo de electrolitos entre los trabajadores que se enfermaron con los trabajadores que no se enfermaron, determinó que había un consumo mucho más bajo entre los trabajadores enfermos. De nuevo, solamente unos pocos estudios controlaron las variables de confusión. El único estudio que controló la edad y el sexo encontró un riesgo 1.8 veces más alto para la sed (95% de intervalo de confianza: 1.0-3.6) (Comisión de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008).

#### i. e. Infecciones en el tracto urinario y en los riñones

Diez estudios examinaron una historia de infecciones en el tracto urinario o en los riñones (Tabla 10e). En algunos estudios, la exposición fue definida como infecciones recurrentes. Los resultados de estos estudios fueron inconsistentes. Seis encontraron asociaciones positivas de intensidad moderada a fuerte (cocientes de probabilidades = 1.4-5.4), mientras que cuatro tuvieron resultados esencialmente nulos. Tres de los seis

estudios positivos tuvieron resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, sólo unos pocos estudios controlaron las variables confusoras. Los dos estudios que controlaron al menos el sexo y la edad encontraron 1.4 y 3.2 veces más riesgos (Castrillo, 2001; López Arteaga, 2005).

#### i. f. Diabetes

Quince estudios examinaron una historia de diabetes (Tabla 10f). Los resultados de estos estudios son inconsistentes. Seis encontraron asociaciones positivas de intensidad moderada a fuerte (cociente de probabilidades = 1.8-3.5), mientras que el resto tuvieron resultados nulos. La prevalencia de la diabetes fue baja y, por lo tanto, la mayoría de los resultados fueron estadísticamente inestables. Además, solamente algunos estudios controlaron las variables confusoras. Los cinco estudios que controlaron al menos el sexo y la edad también tuvieron resultados inconsistentes (cociente de probabilidades ajustado = 0.7-2.1) (García-Trabanino, 2004; Castrillo, 2001; González Torres, 2007; López Arteaga, 2005; Comité de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008).

#### i. g. Hipertensión

Catorce estudios examinaron una historia de hipertensión (Tabla 10g). Diez de los estudios encontraron asociaciones positivas de intensidad moderada a fuerte (cociente de probabilidades = 1.7-6.3). Las asociaciones fuertes tendían a ser estadísticamente significativas. Los restantes cuatro estudios tuvieron resultados nulos. Además, solamente algunos de estos estudios controlaron las variables de confusión. Cuatro de los cinco estudios que controlaron al menos el sexo y la edad encontraron asociaciones positivas de intensidad leve a grande (cocientes de probabilidades = 1.4-6.3) (García-Trabanino, 2004; Castrillo, 2001; González Torres, 2007; Comité de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008).

#### i. h. Antiinflamatorios no esteroides

Diez estudios examinaron el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES, Tabla 10h). Solamente dos de los estudios encontraron asociaciones positivas estadísticamente significativas (coeficientes de probabilidades = 4.0-4.2), mientras que el resto tuvo resultados esencialmente nulos. Los dos estudios que controlaron al menos el sexo y la edad encontraron coeficientes de probabilidades ajustados de 1.1 y 1.2 (López Arteaga, 2005; Comité de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008).

#### i. i. Consumo de guaro lija y bebidas alcohólicas

Diecisiete estudios examinaron el consumo de bebidas alcohólicas, incluido el guaro lija (Tabla 10i). Todos los estudios que reportaron sobre el consumo de guaro lija (n = 6) encontraron asociaciones positivas de intensidad moderada a fuerte (coeficientes de probabilidades = 2.0 - 11.0) que eran estadísticamente significativas cuando fueron reportadas. Los estudios que reportaron sobre el consumo de alcohol fueron menos consistentes. Ocho reportaron asociaciones positivas de intensidad moderada a fuerte (coeficientes de probabilidades = 1.4-7.6), mientras que seis reportaron resultados esencialmente nulos. Además, solamente unos pocos estudios controlaron las variables de confusión. El único estudio que parece bien controlado encontró un

cociente de probabilidades ajustado de 1.4 (94% CI: 1.1-4.8) para el consumo de alcohol entre trabajadores masculinos (López Arteaga, 2005).

#### i. j. Tabaquismo

Seis estudios examinaron el tabaquismo (Tabla 10j). Los dos estudios con asociaciones positivas encontraron 1.8 y 3.8 veces más riesgos y el último fue estadísticamente significativo. Los restantes cuatro tuvieron resultados esencialmente nulos. Solamente algunos de estos estudios controlaron las variables de confusión. Los resultados del Estudio de la Ciudad Hermana de Brookline que controló la edad y el sexo fueron nulos (2008).

#### i. k. Historia familiar

Once estudios examinaron las historias familiares de enfermedad renal crónica o fallo renal (Tabla 10k). Siete de estos estudios encontraron asociaciones positivas de intensidad moderada a fuerte con un cociente de probabilidades de 1.6 a 4.0. Muchos de estos resultados fueron estadísticamente significativos. Los resultados de los restantes cuatro estudios fueron esencialmente nulos. Solamente unos pocos de estos estudios controlaron las variables confusoras. El único estudio que parece bien controlado encontró un cociente de probabilidades ajustado de 1.6 (94% intervalo de confianza: 1.1-2.4) con respecto a las historias familiares de enfermedad renal crónica (López Arteaga, 2005).

#### i. l. Exposiciones varias

Dos estudios reportaron algunos resultados interesantes con respecto a exposiciones que no están listadas anteriormente (Tabla 10l). Ruguma (2001) reportó que el uso de glucosamina estaba asociado con un riesgo 3.7 veces mayor de ERC (95% intervalo de confianza: 2.2-6.3). Además, Aragón y otros reportaron que el dengue estaba asociado con un riesgo que era 2.7 veces mayor (95% intervalo de confianza: 0.8-9.1). Los efectos de confusión no fueron controlados adecuadamente en estas investigaciones.

### **c. Estudio experimental**

Además de los estudios de casos y controles y estudios transversales, identificamos un estudio experimental, cuyo objetivo era determinar el impacto de las medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal debido al síndrome de insolación entre los trabajadores agrícolas en el ingenio azucarero San Antonio en el occidente de Nicaragua en 2005-2006 (Solís Zepeda, 2007). El estudio, que comparó a 218 trabajadores que recibieron educación sobre el consumo de soluciones de electrolitos y galletas energéticas en el campo con 187 trabajadores que no la recibieron, encontró que estas medidas preventivas tenían un pequeño impacto beneficioso en la función renal.

### **d. Resumen de los resultados de los estudios epidemiológicos anteriores**

Los estudios antes descritos proporcionan resultados sobre una amplia gama de causas putativas de la ERC. Estos estudios reportaron asociaciones positivas

relativamente consistentes para trabajo agrícola, exposición a pesticidas, deshidratación, hipertensión, consumo de guano de lija e historia familiar de ERC. Se observaron asociaciones positivas para estas exposiciones incluso entre los pocos estudios que controlaron las variables de confusión (al menos la edad y el sexo). Los resultados para las restantes exposiciones fueron inconsistentes o esencialmente nulos. Como se describe a continuación, la interpretación de esta serie de investigaciones debe considerar varias limitaciones.

#### **e. Limitaciones de los estudios epidemiológicos anteriores**

Aunque se han realizado 22 diferentes estudios epidemiológicos sobre la ERC en Nicaragua y en países vecinos, es difícil evaluar la validez de sus resultados por las siguientes razones. Primero, a menudo no tuvimos acceso a las descripciones completas de los métodos de estudio. Por ende, fue un reto determinar, por ejemplo, si había algún sesgo o si los efectos confusores habían sido controlados adecuadamente. Sin embargo, entre los estudios con suficiente descripción, identificamos varias limitaciones que hacen su interpretación problemática. Estas incluyen los efectos de confusión no controlados, el sesgo de la memoria por el uso de entrevistas para recopilar datos de exposición retrospectiva, la falta de consideración de los efectos sinérgicos de dos o más factores de riesgo, la clasificación errónea de los datos de exposición y el limitado poder estadístico derivado de un pequeño número de sujetos. Algunos de estos problemas (por ejemplo, el sesgo de la memoria, los efectos confusores no controlados) suelen sesgar los resultados lejos de los resultados nulos haciendo que las asociaciones parezcan más fuertes de lo que son, mientras que otros (por ejemplo, la clasificación errónea y el limitado poder) suelen sesgar los resultados hacia los resultados nulos, de esa manera encubriendo las asociaciones subyacentes. Uno de los aspectos más preocupantes de esta colección de investigaciones son los efectos de confusión no controlados. Efecto de confusión significa que la asociación no es válida porque hay una mezcla de efectos entre la exposición, la enfermedad y una tercera variable externa conocida como variable de confusión. La evidencia de los efectos de confusión no controlados en los estudios revisados incluyen la falta de control de cualquier variable de confusión 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 algunas variables de confusión y omitiendo otras. Creemos que esta cuestión es particularmente problemática para las exposiciones que están estrechamente relacionadas con otras. Por ejemplo, se reportaron asociaciones independientes fuertes para dos exposiciones relacionadas, como un historial de infecciones en el tracto urinario y el uso de AINES, sin embargo, los análisis que examinaban una exposición no controlaban la otra y, por lo tanto, es imposible determinar si estas asociaciones son válidas o si se confunden entre sí.

Otro problema importante es el sesgo de la memoria debido al uso de entrevistas para recopilar datos de exposición retrospectivos. El sesgo de la memoria ocurre cuando hay un nivel diferencial de precisión en la información suministrada por los grupos comparados (por ejemplo, casos y controles). El contexto clásico del sesgo de la memoria donde los enfermos tienen un recuerdo *más* preciso de las exposiciones que

en los estudios de control es una inquietud en los estudios nicaragüenses porque hay un conocimiento generalizado del problema de la ERC y probablemente muchos sujetos en los estudios ya tenían ideas fuertes acerca de sus causas. En particular, un estudio de los trabajadores del Ingenio San Antonio (Zelaya, 2001) encontró asociaciones positivas de intensidad fuerte para la mayoría de las exposiciones que fueron examinadas. Es una ocurrencia muy inusual en un estudio epidemiológico y suscita una sospecha de sesgo. De hecho, muchas exposiciones, como trabajar en altas temperaturas, probablemente estaban presentes tanto en los casos como en los estudios controles y, por ende, se esperarían asociaciones nulas.

Otra desventaja de los estudios anteriores es que no toman en cuenta el impacto de dos o más factores que simultáneamente podrían estar trabajando en concierto para generar una enfermedad renal crónica. En otras palabras, puede haber una relación sinérgica entre dos o más exposiciones que aumentan el riesgo de la enfermedad más allá de lo que podríamos esperar si simplemente sumamos 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 otros riesgos, como metales pesados y el uso de AINES. Aunque cada factor por sí solo puede llevar a un aumento moderado del riesgo, la combinación de ambos factores puede crear "la tormenta perfecta" y llevar a un aumento grande del riesgo.

Otra limitación es la clasificación errónea de la exposición, uno de los problemas más comunes en las investigaciones epidemiológicas. Este problema puede surgir cuando se usan categorías amplias para clasificar la exposición. Por ejemplo, algunos estudios definieron la exposición como "trabajo agrícola" o "exposición a plaguicidas", aunque es probable que solamente ciertos tipos o aspectos del trabajo agrícola y solamente ciertos tipos de plaguicidas aumenten el riesgo de ERC. Si bien las clasificaciones amplias de las exposiciones dan una idea general de una causa putativa, hacen que sea difícil identificar medidas preventivas eficaces y suelen sesgar los resultados haciéndolos nulos. La clasificación errónea puede surgir también en las exposiciones "clínicas". Por ejemplo, las infecciones en el tracto urinario no son muy comunes en los hombres, sin embargo, esta condición fue reportada con frecuencia entre los sujetos masculinos, sobre todo aquellos con ERC.

Por último, aunque no menos importante, ninguno de los estudios existentes prueban otras hipótesis con respecto a las causas de la ERC en Nicaragua, incluyendo la exposición al ácido aristolóquico (que se sabe que causó ERC en los países balcanes), enfermedades infecciosas conocidas y el uso de antibióticos nefrotóxicos y otros medicamentos.

En resumen, los estudios previamente descritos en esta sección proporcionan resultados sobre una amplia gama de causas putativas de la ERC. Tomados juntos, estos estudios reportaron asociaciones positivas más o menos consistentes para (1) el trabajo agrícola, (2) la exposición a plaguicidas, (3) la deshidratación (4) la hipertensión, (5) el consumo de lija, (6) una historia familiar de ERC. Asociaciones positivas fueron observadas para estas seis exposiciones incluso entre los pocos estudios que

controlaron las variables de confusión (incluyendo la edad y el sexo). Los resultados para las restantes exposiciones fueron inconsistentes o esencialmente nulos. Debido que los resultados positivos fueron relativamente consistentes y algunos factores de confusión fueron controlados, tenemos más confianza en su validez. Sin embargo, como se señaló anteriormente, todos los estudios previos estuvieron basados en cuestionarios y, por lo tanto, no podemos descartar la posibilidad de que el sesgo de la memoria (así como otros problemas) han generado estos resultados. Por lo tanto, como se describe en más detalle en la sección IV, recomendamos que se adopte un enfoque totalmente diferente para futuros estudios de la ERC en Nicaragua. En lugar de cuestionarios, nuestro enfoque recomendado incluye muestreo ambiental, análisis de muestras biológicas, observación en el trabajo y un estudio de cohortes basado en los registros.

**Tabla 10a Ocupación**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
6	Garcia-Trabanino, Dominguez Jansa, Oliver 2004	Transversal	Dos comunidades en El Salvador: 1 en la zona costera y 1 en zona elevada	291 voluntarios masculinos de zona costera; 62 voluntarios masculinos de comunidad de control	Casos=Proteinuria y CR >1.4	Hipertensión, diabetes, edad, región, consumo de alcohol	Cociente de probabilidades=1.6 (0.8-3.5) para trabajo agrícola
26	Castrillo, Bonilla, Estrada 2001	Casos y controles	Basado en hospital en León	65 casos y 130 controles	Casos=síntomas de ERC y CR >1.2	Equiparación de sexo y edad	Cociente de probabilidades =3.8 (1.4-10.8) para trabajo agrícola
40	Marin Ruiz, Berroteran 2002	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	43 casos, 39 controles	Casos= trabajadores con ERC, Controles=trabajadores sin ERC.	Desconocido	Cociente de probabilidades =6.0 para más de 15 años de trabajo, Cociente de probabilidades =13.3 para más de 8 horas de trabajo al día.
56-57	Torres, Gonzalez, Aragon, Wesseling, Lundberg 2007		Cinco comunidades en la zona noroccidental con poblaciones de trabajadores mineros, trabajadores agrícolas, prestadores de servicios, pescadores y productores de café.	479 mujeres y 617 hombres	Casos=CR >1.2 para hombres y 0.9 para mujeres	Edad y sexo	Entre los hombres, la minería (Cociente de probabilidades =5.9), el cultivo del banano/caña de azúcar (Cociente de probabilidades = 5.9), y la pesca (Cociente de probabilidades =4.5) fueron asociados a los riesgos relativamente más altos; Entre las mujeres, la minería (Cociente de probabilidades =1.8) fue asociada al riesgo relativo más alto. Los prestadores de servicios tenían riesgos relativamente reducidos (Cociente de probabilidades =0.3 en los hombres y Cociente de

							probabilidades =0.5 en las mujeres).
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades de Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60; n=159	Estratificación por lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades =5.9 (p<.01) para trabajo de caña actual entre sujetos urbanos y Cociente de probabilidades =15 (p<.01) para trabajo cañero entre sujetos rurales.
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en las comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95%; 38-43% de la población.	Estadios 3 and 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y 84 en Candelaria	No	Cociente de probabilidades =4.6 (1.8-11.8) para el cultivo de caña en La Isla y cociente de probabilidades =12.7 (4.5-36) para el cultivo de caña en Candelaria, Cociente de probabilidades =2.2 (1.0-4.7) para el cultivo de algodón en La Isla; cociente de probabilidades =3.7 (1.5-8.9) para el cultivo de banano en Candelaria
67	López Arteaga 2005	Casos y controles	Basado en comunidades en León y Chinandega	490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3 y TFG <80; Controles=CR <1.3 y TFG >80	Solamente se incluyeron trabajadores masculinos; se realizó una regresión logística para controlar otros tipos de trabajo agrícola	Los coeficientes de probabilidad más Fuertes para algodón (Cociente de probabilidades =2.8); caña de azúcar (Cociente de probabilidades =2.4); arroz (Cociente de probabilidades =1.5) y maíz (Cociente de probabilidades =1.4)
	Alonso Medrano, Perea 2002		Trabajadores de caña de azúcar en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y CR>=2.5; Controles: trabajadores activos con síntomas y CR<1.1	Ninguno	Tiempo promedio cortando caña =15 años para los casos y 6.7 años para los controles.
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Casos y controles	Basado en hospital en El Viejo, Chinandega. Todos los trabajadores de	38 casos 111 controles	Casos=CR>=1.5	Ciertos análisis	Cociente de probabilidades = 2.9 para el corte de caña de azúcar > 10 años (bruto)

Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003	Transversal	Comunidades en León y Chinandega	N=997 102 con CR elevada y 895 sin CR elevada	Casos: CR $\geq 1.5$	Ninguno	Cociente de probabilidades =3.9 (2.1-7.4) para el trabajo agrícola; Cociente de probabilidades =5 (1.0-2.5) para el trabajo de caña de azúcar, El cociente de probabilidades oscila de 0.9 (jardinería) a 4.0 (banano) para otros tipos de cultivos.
Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003	Transversal	Trabajadores no cañeros en Chinandega	326 trabajadores tamizados, 24 casos con CR $\geq 1.5$	Casos: CR $\geq 1.5$ ; No casos: Restante	Ninguno	Coefficientes de probabilidad elevados para todas las ocupaciones: jornaleros (cociente de probabilidades =4), agricultores (4.2), y cuidadores de ganado (3.2), pulperos (2.1). Riesgos elevados para todos los cultivos, pero los números son pequeños.
Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008	Transversal	Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadio 3-5 (TFG $\leq 60$ ) Prev=6.3%	TFG $\leq 60$	Ninguno	Cociente de probabilidades=.5 (0.8-8.3) para exposición a hidrocarburos en el trabajo; cociente de probabilidades =.9 (0.6-5.7) para trabajo de algodón; cociente de probabilidades=1 (0.5-3.2) para trabajo agrícola.

**Tabla 10b Plaguicidas**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
6	García-Trabanino, Dominguez, Jansa, Oliver 2004	Transversal	Dos comunidades en El Salvador: 1 en zona costera y 1 en zona elevada	291 voluntarios masculinos de la zona costera; 62 voluntarios masculinos de las comunidades de control	Casos=Proteinuria y CR >1.4	Ajustados para hipertensión,, diabetes, región, edad, ocupación agrícola y consumo de alcohol	Cociente de probabilidades=0.8 (0.4-1.5)
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=diagnóstico de ERC	Ninguno en este análisis.	Cociente de probabilidades =1.9 (1.1-3.3)
26	Castrillo, Bonilla, Estrada 2001		Basado en hospitales en León	65 casos y 130 controles	Casos=síntomas de ERC y CR >1.2	Equiparación de sexo y edad	Cociente de probabilidades=2.6 (1.1-6.1)
46	Ruguma 2001	Casos y controles	Basado en hospitales en León	165 casos y 334 controles	Casos=CR>=1.2; con complicaciones. Controles=Otros pacientes de medicina interna sin CR elevada	Ninguno en análisis primario; datos estratificados por sexo y residencia urbana/rural	Cociente de probabilidades=9.3 (5.4-16.3) hombres rurales en general Cociente de probabilidades=10.1 (4.4-23.7) Hombres urbanos Cociente de probabilidades=4.0 (1.2-13.1) Pocas mujeres
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008		Basado en comunidades en Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=159	Estratificación por lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=4.3 (p<.01) para exposición actual a plaguicidas entre sujetos urbanos y cociente de probabilidades=14.6 (p<.01) para exposición actual entre sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades en La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95% ; 38-43% de la población)	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y 84 en Candelaria	No	Cociente de probabilidades=2.1 (1.0-4.5) en La Isla y Cociente de probabilidades=4.8 (2.3-10.0) en Candelaria
67	Lopez Arteaga 2005	Casos y controles	Basado en comunidades en León y Chinandega	490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3 y TFG<80; Controles=CR <1.3 y TFG >80	Solo trabajadores hombres incluidos; se realizó regresión logística para	Cociente de probabilidades=2.3 (1.7-3.2)

						controlar la edad, historia familiar de IRC y cáncer, consumo de alcohol, historia de infecciones renales, uso de AINES, diabetes e hipertensión	
	Comité de Salud de la Ciudad Hermana 2008		Basado en comunidades en Quezalguaque	95 casos y 224 controles	Casos=TFG< 60	Sexo y edad	Cociente de probabilidades=1.9 (0.9-3.9)
	Sequeira 2003	Transversal	Trabajadores agrícolas (café, maíz, frijoles) en Jinotega	1000 trabajadores examinados; 7 casos de IRC encontrados	Casos=CR>1.5	Ninguno	43% de los casos usaban plaguicidas; el porcentaje de otros trabajadores es desconocido (no casos).
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Casos y controles	Basado en hospital en El Viejo, Chinandega. Todos trabajadores de caña.	38 casos 111 controles	Casos=CR>=1.5	Ninguno	Cociente de probabilidades=6 (para aplicación de plaguicidas)
	Alonso Medrano, Perea 2002		Cañeros en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y CR>=2.5; Controles: trabajadores activos sin síntomas y CR<1.1	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.6 (0.8-3.6)
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003	Transversal	Comunidades en León y Chinandega	997 sujetos 102 con CR elevada y 895 sin CR elevada	Casos: Cr >= 1.5	Ninguno	Cociente de probabilidades para aplicación de plaguicidas=2.2 (1.4-3.4) Cociente de probabilidades para intoxicación por plaguicidas=2.2 (1.3-3.7)
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008	Transversal	Cinco comunidades en el noreste de León	190 sujetos 12 con estadios 3-5 (TFG<=60) Prev=6.3%	TFG<=60	Ninguno	Cociente de probabilidades para aplicación de plaguicidas=0.5 (0.1-2.1) Cociente de probabilidades para intoxicación por plaguicidas=1.1 (0.2-8.2)

**Tabla 10c Metales Pesados**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
40	Marin, Berroteran 2002	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	43 casos, 39 controles	Casos=trabajadores con ERC, Controles=trabajadores sin ERC	Desconocido	Cociente de probabilidades=18.9 para plomo. Ningún valor p reportado.
49	Zelaya Rivas 2001		Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles; plomo en la sangre y cabello en 57 casos y 68 controles	Casos=diagnóstico de ERC	Ninguno	Datos numéricos no reportados. "Niveles de plomo en la sangre fueron más altos en pacientes en León y Chinandega que puede ser una manifestación de excreción renal disminuida".
49	Desconocido (reportado por Zelaya) 2000-2001	Casos y controles	Trabajadores agrícolas en la región de occidente	600 casos y 600 controles	Casos=IRC; definición desconocida	Desconocido	"Había altos niveles de plomo en las muestras de cabello en los casos y controles". Los niveles de cadmio y arsénico en el cabello también fueron examinados, pero no se reportaron resultados.
56-57	Torres, Gonzalez, Aragon, Wesseling, Lundberg 2007		Cinco comunidades noroccidentales con poblaciones de trabajadores mineros, agrícolas; prestadores de servicios; pescadores; caficultores	479 mujeres, 617 hombres	Casos=CR >1.2 para hombres y CR>0.9 para mujeres	Todavía no se han analizado	Todavía no se han analizado
64	Uriarte Barrera, Valerio Vasquez, Zamora Roque 2000	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	15 casos, 15 controles	Casos=Trabajadores en el hospital del ISA con diagnóstico de ERC Controles=Trabajadores en el hospital del ISA sin ERC	Estratificados por tabaquismo	Exposición media total al cadmio 0.73 ug/día entre todos los casos versus 0.42 entre todos los controles (valor p = 0.12). Exposición media total al cadmio 0.95 ug/día entre casos de fumadores versus 0.53 entre controles de fumadores (valor p = 0.09). Ninguna asociación fue observada entre los no fumadores.

Comité de Salud de la Ciudad Hermana 2008	Casos y controles	Basado en comunidades en Quezalguaque	95 casos y 224 controles	Casos=TFG<60	No en el análisis actual	Solamente uno de los 771 miembros de las comunidades tenía un alto nivel de plomo en la sangre; y tenía una TFG normal
---	-------------------	---------------------------------------	--------------------------	--------------	--------------------------	--

**Tabla 10d Deshidratación**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=diagnóstico de ERC	Sí, pero variables específicas no fueron bien justificadas	Cociente de probabilidades bruto=11.1 para temperaturas altas Cociente de probabilidades ajustado=4.2 para temperaturas altas
46	Rugama 2001		Basado en hospital de León	165 casos y 334 controles	Casos=CR>=1.2; con complicaciones Controles=Otros pacientes de medicina interna sin CR elevada	Ninguno en análisis primario; datos estratificados por sexo, residencia urbana/rural	Cociente de probabilidades=4.2 (2.4-7.1) para trabajo intensivo a temperaturas altas
49	Desconocido (reportado por Zelaya) 2000-2001	Casos y controles	Trabajadores agrícolas en la región de occidente	600 casos y 600 controles	Casos=IRC; definición desconocida	Desconocido	“Los trabajadores que no se enfermaron consumieron al menos 10 litros de solución de electrolitos comparado con 3 litros entre aquellos que se enfermaron”.
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008		Basado en comunidades en Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60; n=159	Estratificación por lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=0.4 (p=.8) entre sujetos urbanos y cociente de probabilidades=0.7 (p=.6) entre sujetos rurales para sed extrema en el trabajo
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades en La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95%; 38-43% de la población)	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y 84 en Candelaria	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.2 (0.5-2.6) en La Isla y cociente de probabilidades=0.2 (0.1-0.6) en Candelaria para sed
	Comité de Salud de la Ciudad Hermana 2008	Casos y controles	Basado en comunidades en Quezalguaque	95 casos y 224 controles	Casos=TFG<60	Sexo y edad	Cociente de probabilidades=1.8 (1.0-3.6) para sed
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008		Cinco comunidades en el noreste de León	190 sujetos N=12 con estadios 3-5 (TFG<=60) Prev=6.3%	TFG<=60	Ninguno	Cociente de probabilidades=3,9 (1.1-13.8) para sed durante el trabajo

**Tabla 10e Infecciones en el tracto urinario**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=diagnóstico de ERC	Ninguno para el análisis de las infecciones en el tracto urinario; sí para el análisis de Kanamicina, pero las variables específicas no están bien justificadas	Cociente de probabilidades bruto para infecciones en tracto urinario=1.9 (95% CI= 1.4-2.6) Cociente de probabilidades bruto para uso de Kanamicina=2.4; Cociente de probabilidades ajustado=2.0 (1.1-3.5)
26	Castrillo, Bonilla, Estrada 2001	Casos y controles	Basado en hospitales de León	65 casos y 130 controles	Casos=síntomas de ERC y CR >1.2	Equiparación de sexo y edad	Cociente de probabilidades=3.2 (1.5-7.2)
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008		Basado en comunidades de Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60	Estratificación por lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=5.4 (p<.01) entre sujetos urbanos y cociente de probabilidades=0.6 (p=.5) entre sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en las comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95% ; 38-43% de la población)	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y 84 en Candelaria	Ninguno	Cociente de probabilidades=2.8 (1.0-7.8) en La Isla y cociente de probabilidades=1.7 (0.7-4.3) en Candelaria
67	Lopez Arteaga 2005	Casos y controles	Basado en comunidades de León y Chinandega	490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3; Controles=CR <1.3	Solamente se incluyeron trabajadores masculinos; se realizó regresión logística que controló la edad, historia familiar de IRC y cáncer, consumo de alcohol, uso de plaguicidas, uso de AINES, diabetes e hipertensión	Cociente de probabilidades=1.4 (0.9-2.4) para historia de infecciones renales
	Alonso Medrano, Perea 2002		Cañeros en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y CR>=2.5;	Ninguno	Infecciones frecuentes en el tracto urinario=18% en

					Controles: trabajadores activos sin síntomas y CR<1.1		los casos y 19% en los controles
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Casos y controles	Basado en hospital en El Viejo, Chinandega. Todos los trabajadores de caña de azúcar.	38 casos 111 controles	Casos=CR>=1.5	Ciertos análisis	Cociente de probabilidades=0.5 para infecciones recurrentes en el tracto urinario (bruto)
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003		Comunidades en León y Chinandega	N=997 102 con CR elevada y 895 sin CR elevada	Casos: Cr >= 1.5	Ninguno	Cociente de probabilidades=0.7 (0.4-1.2)
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003	Transversal	Trabajadores no cañeros en Chinandega	326 trabajadores tamizados; 24 casos con CR>=1.5	Casos: CR>=1.5; Ningún caso: Resto de trabajadores	Ninguno	38% de los casos y 30% de los no casos tienen una historia de infecciones recurrentes en el tracto urinario
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008	Transversal	Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadios 3-5 (TFG<=60) Prev=6.3%	TFG<=60	Ninguno	Cociente de probabilidades=3.8 (0.9-16.9)

**Tabla 10f Diabetes**

No. Idén BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
3	Dominguez, Moya Perez, Maria Jansa 2003	Transversal	Cuatro países en la costa del Pacífico: México, Guatemala, El Salvador y Honduras	806 residentes masculinos con exposición crónica a plaguicidas	Casos=Proteinuria	Ninguno	4% de los casos y 7% de los no casos tienen diabetes
6	García-Trabanino, Dominguez, Jansa, Oliver 2004	Transversal	Dos comunidades en El Salvador: 1 en la costa y 1 en zona elevada	291 voluntarios masculinos de la zona costera; 62 voluntarios masculinos de las comunidades de control	Casos=Proteinuria y CR >1.4	Hipertensión, diabetes, edad, región, trabajo agrícola, consumo de alcohol	Cociente de probabilidades=2.1 (1.2-3.6)
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=Diagnóstico de ERC	Ninguno	Cociente de probabilidades=0.7 (0.3-0.8)
26	Castrillo, Bonilla,		Basado en hospital de	65 casos y 130	Casos=síntomas de ERC y CR >1.2	Equiparación de sexo y	Cociente de probabilidades=1.8

	Estrada 2001		León	controles		edad	(0.8-4.0)
56-57	Torres, Gonzalez, Aragon, Wesseling, Lundberg 2007	Transversal	Cinco comunidades noroccidentales con poblaciones de trabajadores: trabajadores mineros, trabajadores agrícolas, prestadores de servicios, pescadores, productores de café	479 mujeres y 617 hombres	Casos=CR >1.2 para hombres y 0.9 para mujeres	Edad, sexo y comunidad	Cociente de probabilidades=0.9 (0.1-5.9) entre hombres y 1.2 (0.5-3.0) entre mujeres
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades de Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 and 4: TFG <=60; n=159	Estratificación por lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=3.5 (p=.02) entre sujetos urbanos; ningún caso de diabetes entre sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95% ; 38-43% de la población)	Estadios 3 and 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y n=84 in Candelaria	None	Cociente de probabilidades=3.4 (1.1-10.6) en La Isla y cociente de probabilidades=1.5 (0.4-5.7) en Candelaria
67	Lopez Arteaga 2005			490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3; Controles=CR <1.3	Solamente se incluyeron trabajadores masculinos; se realizó regresión logística que controló la edad, historia familiar de IRC y cáncer, consumo de alcohol, uso de plaguicidas, uso de AINES, diabetes e hipertensión	Cociente de probabilidades=0.7 (0.1-4.6)
	Control de casos	Basado en comunidades en León y Chinandega		95 casos y 224 controles	Casos=TFG< 60	Sexo y edad	Cociente de probabilidades=0.7 (0.2-2.0)

	Control de casos	Basado en comunidades en Quezalguaque	Cañeros en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y $CR \geq 2.5$ ; Controles: trabajadores activos sin síntomas y $CR < 1.1$	Ninguno	0% de los casos y 2% de los controles reportaron diabetes
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Casos y controles	Basado en hospital en El Viejo, Chinandega; Todos cañeros	38 casos 111 controles	Casos= $CR \geq 1.5$	Ciertos análisis	Ningún caso o control reportó antecedentes de diabetes
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003		Comunidades en León y Chinandega	N=997 102 con $CR \geq 1.5$ 895 con $CR < 1.5$	Casos: $Cr \geq 1.5$	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.7 (0.5-5.1)
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003	Transversal	Trabajadores agrícolas en Chinandega que no trabajan en caña de azúcar	326 trabajadores tamizados; 24 casos con $CR \geq 1.5$	Casos: $CR \geq 1.5$ ; Ningún caso: Resto de los trabajadores	Ninguno	8% de casos y 1% de no casos
	Alonso, Callejas Callejas, Dominiguez, Moya 2003	Transversal	Residentes masculinos en la zona costera de Chinandega que están expuestos a plaguicidas y herbicidas	N=210	Casos=Proteinuria	Ninguno	9% de casos y 5% de no-casos
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008	Transversal	Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadios 3-5 (TFG $\leq$ 60) Prev=6.3%	TFG $\leq$ 60	Ninguno	Solamente dos sujetos tenían diabetes

**Tabla 10g Hipertensión**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
3	Dominguez, Moya Perez, Maria Jansa 2003	Transversal	Cuatro países en la costa del Pacífico: México, Guatemala, El Salvador y Honduras	806 residentes masculinos con exposición crónica a plaguicidas	Casos=Proteinuria	Ninguna	6% de los casos y 12% de los no casos tienen hipertensión
6	Garcia-Trabanino, Dominguez,	Transversal	Dos comunidades en El	291 voluntarios masculinos	Casos=Proteinuria y $CR > 1.4$	Hipertensión, diabetes, edad, región,	Cociente de probabilidades=2.3 (1.2-4.4)

	Jansa, Oliver 2004		Salvador: 1 en zona costera y 1 en zona elevada	de la zona costera; 62 voluntarios masculinos de las comunidades de control		trabajo agrícola, consumo de alcohol	
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=Diagnóstico de ERC	Ninguno	Cociente de probabilidades=4.4 (3.0-6.4)
26	Castrillo, Bonilla, Estrada 2001		Basado en hospital de León	65 casos y 130 controles	Casos=síntomas de ERC y CR >1.2	Equiparación de sexo y edad	Cociente de probabilidades=6.3 (3.1-12.0)
56-57	Torres, Gonzalez, Aragon, Wesseling, Lundberg 2007	Transversal	Cinco comunidades en la zona noroccidental con poblaciones de trabajadores mineros, trabajadores agrícolas, prestadores de servicios, pescadores y caficultores.	479 mujeres y 617 hombres	Casos=CR >1.2 para hombres y 0.9 para mujeres	Edad, sexo y comunidad	Coefficientes de probabilidad=2.0 (1.7-3.4) entre hombres y 1.3 (0.8-2.0) entre mujeres
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades de Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60; n=159	Estratificación por lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=1.9 (p=.15) entre los sujetos urbanos y un cociente de probabilidades=3.1 (p=.131) entre los sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en las comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95%; 38-43% de la población)	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y n=84 en Candelaria	No	Cociente de probabilidades=0.6 (0.3-2.0) en La Isla y cociente de probabilidades=1.4 (0.6-3.2) en Candelaria
67	Lopez Arteaga 2005	Casos y controles	Basado en comunidades en León y Chinandega	490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3; Controles=CR <1.3	Solamente se incluyeron trabajadores masculinos; se realizó una regresión logística que controló la edad, historia familiar de IRC y cáncer, consumo de alcohol, uso de plaguicidas, uso de	Cociente de probabilidades=0.7 (0.4-1.1)

						AINES, diabetes e hipertensión	
	Sister City Health Committee 2008		Basado en comunidades en Quezalguaque	95 casos y 224 controles	Casos=TFG< 60	Sexo y edad	Cociente de probabilidades=1.4 (0.8-2.3)
	Alonso Medrano, Perea 2002	Casos y controles	Trabajadores de caña de azúcar en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y CR>=2.5; Controles: trabajadores activos sin síntomas y CR<1.1	Ninguno	Historia de hipertensión=10% en los casos y 6% en los controles
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003		Comunidades en León y Chinandega	N=997 102 con CR>=1.5 y 895 con CR<1.5	Casos: Cr >= 1.5	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.7 (0.9-3.1)
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Casos y controles	Basado en hospital en El Viejo, Chinandega. Todos trabajadores de caña de azúcar	38 casos 111 controles	Casos=CR>=1.5	Ciertos análisis	11% de los casos y 0% de los controles reportaron una historia de hipertensión
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003		Trabajadores no cañeros en Chinandega	326 trabajadores tamizados; 24 casos con CR>=1.5	Casos: CR>=1.5; No casos: Restante	Ninguno	13% de los casos y 7% de los no casos
	Alonso, Callejas Callejas, Dominiguez, Moya 2003	Transversal	Residentes masculinos en la zona costera de Chinandega que están expuestos a plaguicidas y herbicidas	N=210	Caso=Proteinuria	Ninguno	18% de los casos y 6% de los no casos

**Tabla 10h. Antiinflamatorios No Esteroides (AINES)**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=diagnóstico de ERC	Ninguno	Cociente de probabilidades=0.7 (0.6-1.0)
46	Rugama 2001		Basado en hospital de León	165 casos y 334 controles	Casos=CR>=1.2 con complicaciones Controles=Otros pacientes de medicina interna sin CR elevada	Ninguno en análisis primario; datos estratificados por sexo, residencia urbana/rural	Cociente de probabilidades=4.2 (2.4-7.1)
49	Desconocido (reportado por Zelaya) 2000-2001	Casos y controles	Trabajadores agrícolas en la región de occidente	600 casos y 600 controles	Casos=IRC; definición desconocida	Desconocido	"Los enfermos consumieron medicamentos nefrotóxicos autorecetados (AINES) cuatro veces más frecuentemente que aquellos que no se enfermaron".
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008		Basado en comunidades en Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60; n=159	Alguna estratificación por edad, sexo y lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=0.5 (p=.18) entre sujetos urbanos; no AINES entre sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en las comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95% ; 38-43% de la población)	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y n=84 en Candelaria	Ninguno	Cociente de probabilidades=0.7 (0.3-1.6) en La Isla y cociente de probabilidades=0.5 (0.2-1.2) en Candelaria
67	Lopez Arteaga 2005	Casos y controles	Basado en comunidades en León y Chinandega	490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3; Controles=CR <1.3	Solamente trabajadores masculinos incluidos; se realizó una regresión logística que controló la edad, historia familiar de IRC y cáncer, uso de plaguicidas, consumo de alcohol, historia de infecciones renales, diabetes e hipertensión.	Cociente de probabilidades=1.2 (0.9-1.5)
	Callejas		Basado en	38 casos	Caso=CR>=1.5	Ciertos	Cociente de

	Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003		hospital en El Viejo, Chinandega. Todos cañeros.	111 controles		análisis	probabilidades=1.1 (0.5-2.5) (bruto)
	Comité de Salud de Ciudad Hermana	Casos y controles 2008	Basado en comunidades en Quezalguaque	95 casos y 224 controles	Casos=TFG< 60	Sexo y edad	Cociente de probabilidades=1.1 (0.7-1.9)
	Alonso Medrano, Perea 2002		Cañeros en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y CR>=2.5; Controles: trabajadores activos sin síntomas y CR<1.1	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.3 (0.6-2.8)
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008	Transversal	Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadios 3-5 (TFG<=60) Prev=6.3%	TFG<=60	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.2 (0.4-3.6) para analgésicos y AINES

**Tabla 10i Guaro Lija/ Alcohol**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
3	Dominguez, Moya Perez, Maria Jansa 2003	Transversal	Cuatro países en la costa del Pacífico: México, Guatemala, El Salvador y Honduras	806 residentes masculinos con exposición crónica a plaguicidas	Casos=Proteinuria	Ninguno	56% de los casos y 51% de los no casos tienen historia de "alcoholismo".
6	Garcia-Trabanino, Dominguez, Jansa, Oliver 2004	Transversal	Dos comunidades en El Salvador: 1 en zona costera y 1 en zona elevada	291 voluntarios masculinos de la zona costera; 62 voluntarios masculinos de las comunidades de control	Casos=Proteinuria y CR >1.4	Hipertensión, diabetes, edad, región, trabajo agrícola, consumo de alcohol	Cociente de probabilidades=0.7 (0.4-1.2) para alcohol
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=diagnóstico de ERC	Ninguno	Cociente de probabilidades para guaro lija=5.7 (4.2-7.9). Cociente de probabilidades para alcohol=1.8 (1.2-2.5)
26	Castrillo, Bonilla, Estrada 2001		Basado en hospital en León	65 casos y 130 controles	Casos=síntomas de ERC y CR >1.2	Equiparación de sexo y edad	Cociente de probabilidades para alcohol =2.6 (0.7-9.8)
40	Marin Ruiz, Berroteran 2002	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	43 casos, 39 controles	Casos= trabajadores con ERC, Controles=trabajadores sin ERC	Desconocido	Cociente de probabilidades para alcohol =7.6
49	Desconocido (reportado por Zelaya) 2000-2001		Trabajadores agrícolas en la región de occidente	600 casos y 600 controles	Casos=IRC; definición desconocida	Desconocido	"Los enfermos habían ingerido dos veces más lija".
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades en Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60; n=159	Alguna estratificación por edad, sexo y lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades para alcohol =3.1 (p<.01) entre sujetos urbanos y cociente de probabilidades =2.6 (p=.2) entre sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en las comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria; tasas de participación de 94-95%; 38-43% de la población	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y n=84 en Candelaria	No	Cociente de probabilidades para alcohol =3.2 (1.5-6.8) en La Isla y cociente de probabilidades=1.9 (0.9-4.4) en Candelaria
67	Lopez Arteaga 2005	Casos y controles	Basado en comunidades en León y	490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3; Controles=CR <1.3	Solamente se incluyeron trabajadores	Cociente de probabilidades para alcohol =1.4

			Chinandega			masculinos; se realizó una regresión logística que controló la edad, historia familiar de IRC y cáncer, uso de plaguicidas, historia de infecciones renales, uso de AINES, diabetes e hipertensión	(1.1-1.8)
	Comité de Salud de Ciudad Hermana 2008		Basado en comunidades en Quezalguaque	95 casos y 224 controles	Casos=TFG< 60	Sexo y edad	Cociente de probabilidades=1.7 (0.8-3.5)
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Casos y controles	Basado en hospital de El Viejo, Chinandega; Todos cañeros	38 casos 111 controles	Caso=CR>=1.5	Ciertos análisis: edad, etc. Justificación para variables = no clara.	Cociente de probabilidades para guaro lija =11.0 (3.8-21.8) (ajustado) Cociente de probabilidades para alcohol =2.2 (0.7-7.7) (bruto)
	Sequeira 2003		Trabajadores no cañeros en Jinotepe	1000 trabajadores examinados; 7 casos de IRC encontrados	Caso=CR>1.5	Ninguno	71% de los casos consumían alcohol; la mayoría de los no casos también consumía alcohol
	Alonso Medrano, Perea 2002	Casos y controles	Cañeros en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y CR>=2.5; Controles: trabajadores activos sin síntomas y CR<1.1	Análisis multivariado fue mencionado para guaro lija. Controlado por edad, años de trabajo activo en corte de caña, cabrito y antecedentes patológicos	Alcohol: Cociente de probabilidades bruto = 4.3 (1.3-15.8) Cociente de probabilidades bruto para guaro lija=10.8 (3.6-29.6) Cociente de probabilidades ajustado para guaro lija= 6.7
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003		Trabajadores no cañeros en Chinandega	326 trabajadores tamizados; 24 casos con CR>=1.5	Casos: CR>=1.5; No casos: restante	Ninguno	Consumo de alcohol: 100% de los casos y 89% de los no casos. Consumo de guaro lija: Cociente de probabilidades=4.8 (1.7-13.7)

	Callejas, Alonso, Mendoza 2003	Transversal	Comunidades en León y Chinandega	N=997 102 con CR $\geq$ 1.5 895 con CR<1.5	Casos: CR $\geq$ 1.5	Ninguno	Alcohol: Cociente de probabilidades = 3.7 (1.9-7.6) Guaro Iija: Cociente de probabilidades= 4.2 (2.6-7.0)
	Alonso, Callejas, Callejas, Dominiguez, Moya 2003	Transversal	Residentes masculinos de la zona costera de Chinandega que están expuestos a plaguicidas y herbicidas	N=210	Caso=Proteinuria	Ninguno	76% de los casos y 63% de los no casos tienen "alcoholismo"
	Aragon, Torres, Lacourte, Gonzalez 2008	Transversal	Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadios 3-5 (TFG $\leq$ 60) Prev=6.3%	TFG $\leq$ 60	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.2 (0.3-5.2) para consumo de alcohol en el pasado

**Tabla 10j Tabaquismo**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
3	Dominguez, Moya Perez, Maria Jansa 2003	Transversal	Cuatro países en la costa del Pacífico: México, Guatemala, El Salvador y Honduras	806 residentes masculinos con exposición crónica a plaguicidas	Casos=Proteinuria	Ninguno	53% de los casos y 58% de los no casos tienen una historia de "adicción al tabaco".
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades en Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60; n=159	Alguna estratificación por edad, sexo y lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=1.8 (p<.23) entre sujetos urbanos y cociente de probabilidades=2.0 (p=.5) entre sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en las comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95%; 38-43% de la población)	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y n=84 en Candelaria	Ninguno	Cociente de probabilidades=3.8 (1.8-8.0) en La Isla y cociente de probabilidades=3.6 (1.7-7.7) en Candelaria
	Alonso, Callejas Callejas, Dominiguez, Moya 2003	Transversal	Residentes masculinos de la zona costera de Chinandega que están expuestos a plaguicidas y herbicidas	N=210	Caso=Proteinuria	Ninguno	58% de los casos y 56% de los no casos tienen "adicción al tabaco".
	Comité de Salud de Ciudad Hermana 2008	Casos y controles	Basado en comunidades en Quezalguaque	95 casos y 224 controles	Casos=TFG< 60	Sexo y edad	Cociente de probabilidades=1.0
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008		Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadios 3-5 (TFG<=60) Prev=6.3%	TRG<=60	Ninguno	Cociente de probabilidades=1.0 (0.1-7.2) para tabaquismo en el pasado Cociente de probabilidades=0.7 (0.1-5.1) para tabaquismo actual

**Tabla 10k Historia familiar de enfermedades renales**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
25	Zelaya 2001	Casos y controles	Trabajadores del Ingenio San Antonio	468 casos y 468 controles	Casos=diagnóstico de ERC	Ninguna	Cociente de probabilidades=1.8 para muerte por enfermedad renal de un miembro de la familia
26	Castrillo, Bonilla, Estrada 2001		Basado en hospital en León	65 casos y 130 controles	Síntomas de ERC y CR >1.2	Equiparación de sexo y edad	Cociente de probabilidades para ERC=4.0 (1.7-9.4)
58	Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en comunidades en Chichigalpa	327 sujetos	Estadios 3 y 4: TFG <=60; n=159	Alguna estratificación por edad, sexo, y lugar de residencia (rural/urbano)	Cociente de probabilidades=0.4 (0.2-3.0) entre sujetos urbanos y Cociente de probabilidades=0.9 (0.1-7.3) entre sujetos rurales
59	Torres Lacourt, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Transversal	Basado en las comunidades de La Isla y Candelaria	175 en La Isla y 202 en Candelaria (tasas de participación de 94-95%; 38-43% de la población)	Estadios 3 y 4: TFG <=60 n=76 en La Isla y n=84 en Candelaria	No	Coefficientes de probabilidades alrededor de 1.0 en La Isla y Candelaria
67	Lopez Arteaga 2005	Casos y controles	Basado en comunidades de León y Chinandega	490 casos y 3320 controles	Casos= CR>1.3; Controles=CR <1.3	Solamente trabajadores masculinos fueron incluidos; se realizó una regresión logística que controló la edad, uso de plaguicidas, consumo de alcohol, historia de infecciones renales, historia familiar de cáncer, uso de AINES, diabetes e hipertensión.	Cociente de probabilidades=1.6 (1.1-2.4) para ERC
	Alonso Medrano, Perea 2002		Cañeros en Chichigalpa	44 casos 100 controles	Casos: trabajadores desde 1999 con síntomas y CR>=2.5; Controles: trabajadores	Ninguna	48% de los casos y 29% de los controles reportaron una historia familiar de IRC.

					actives sin síntomas y CR<1.1		
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Casos y controles	Basado en hospital en El Viejo, Chinandega; Todos cañeros.	38 casos 111 controles	Caso=CR>=1.5	Ciertos análisis	13% de los casos y 5% de los controles reportaron una historia familiar de insuficiencia renal crónica.
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003		Comunidades en León y Chinandega	N=997 102 con CR elevada y 895 sin CR elevada	Casos: Cr >= 1.5	Ninguno	Cociente de probabilidades=2.0 (1.1-3.9)
	Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza Canales 2003	Transversal	Trabajadores no cañeros en Chinandega	326 trabajadores tamizados; 24 casos con CR>=1.5	Casos: CR>=1.5; No casos: Restante	Ninguno	13% de los casos y 5% de los no casos
	Alonso, Callejas Callejas, Dominiguez, Moya 2003	Transversal	Residentes masculinos de la zona costera de Chinandega que están expuestos a plaguicidas y herbicidas	N=210	Caso=Proteinuria	Ninguno	50% de los casos y 44% de los no casos
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008	Transversal	Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadios 3-5 (TFG<=60) Prev=6.3%	TFG<=60	Ninguno	Cociente de probabilidades=0.6 (0.1-4.7)

**Tabla 101 Exposiciones Varias**

No. Iden BU	Autor Año	Tipo de estudio	Lugar del estudio	Número de sujetos	Definiciones de casos y controles	¿Variables de confusión controladas?	Resultados
46	Ruguma 2001	Casos y controles	Basado en hospital en León	165 casos y 334 controles	Casos=CR>=1.2 con complicaciones Controles=otros pacientes de medicina interna sin creatina elevada	Ninguno de análisis primario; datos estratificados por sexo, residencia urbana/rural	Cociente de probabilidades para glucosamina =3.7 (2.2-6.3)
	Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008		Cinco comunidades en el noreste de León	N=190 12 con estadios 3-5 (TFG<=60) Prev=6.3%	TFG<=60	Ninguno	Cociente de probabilidades para dengue =2.7 (0.8-9.1)

### **III. POSIBLES CAUSAS DE LA ERC EN NICARAGUA**

#### **A. Introducción**

Basado en nuestra revisión en la sección II de la información disponible sobre la ERC en Nicaragua, aunque los datos proporcionan indicios importantes, nuestro punto de vista es que hay insuficiente evidencia para sacar conclusiones acerca de la(s) causa(s) de las tasas elevadas de ERC.

Dadas las tasas elevadas de ERC en León y Chinandega, es importante señalar algunas de las características de estas regiones que afectan nuestra consideración de las hipótesis potenciales. Uno de los elementos más notables de la región es la presencia de una cadena de volcanes activos que comúnmente lanzan cenizas que llegan a la población. Además de causar problemas respiratorios, las cenizas volcánicas por lo general contienen metales pesados. Como resultado de la presencia de los volcanes, el suelo es particularmente fértil, y la zona ha sido siempre una región agrícola importante, que incluye no sólo caña de azúcar, sino algodón, maní, arroz, bananos y otros cultivos. Como resultado, hay una larga historia de uso de plaguicidas en la región. Una tercera característica que es ciertamente obvia para los visitantes es el calor. No tenemos datos de temperatura comparativos, pero nos han informado que esta región es la más caliente y más seca de Nicaragua. Esta impresión está reforzada por una descripción en una guía turística que indica que las personas que viajan a Chinandega sabrán “como se siente ser un pollo rostizado” (Wood, 2008). Finalmente, en el contexto de señalar posibles causas genéticas, algunos individuos han señalado que los residentes de esta región probablemente tienen antecedentes indígenas. Sin embargo, no tenemos ninguna información que sustente o refute esta afirmación.

Con la finalidad de apreciar algunas de las hipótesis que se han incluido, sobre todo en lo que se refiere al papel del calor y el trabajo extenuante, es importante conocer algunos de los conocimientos que se están desarrollando acerca de la ERC. Cuando se clasifica la enfermedad renal y la lesión renal, muchas veces resulta útil dicotomizar las causas en condiciones agudas y crónicas. Los paradigmas tradicionales indican que la lesión renal aguda (o disfunción renal aguda) ocurre en respuesta a un episodio agudo con una disminución súbita de la función renal, seguida por una recuperación casi total en 2-4 semanas. Un paciente típico puede sufrir un choque durante una cirugía debido a la pérdida de sangre, lo cual produce una disfunción renal aguda que requiere hemodiálisis temporal, pero la función renal se recupera y regresa a su línea de base anterior. Una minoría de pacientes que sufre una lesión renal aguda puede seguir siendo dependiente de la diálisis. Por otro lado, se cree que se desarrolla una ERC en respuesta a un daño renal en curso, a menudo debido a una lesión isquémica, inmunológica, bioquímica o inflamatoria. La función renal empeora lentamente con el paso del tiempo y, aunque se puede modificar la tasa de progresión, se piensa que el daño existente no es reversible. Un paciente típico puede sufrir de diabetes y 15 años después puede desarrollar albuminuria, con una subsecuente disminución en la función

renal medida por una mayor creatinina en el suero, seguida por una progresión a ERT en los siguientes 10 años.

Estos paradigmas han sido reexaminados en los últimos años. Ahora se reconoce que los pacientes que sufren una lesión renal aguda, aunque aparentemente recuperan la función renal de línea de base, podrían estar en mayor riesgo de desarrollar una ERC muchos años después. De hecho, se ha demostrado que los pacientes que solamente desarrollan cambios pequeños en el nivel de creatinina en el suero durante una hospitalización (tan pequeños como 0.1 mg/dl) pueden tener mayor riesgo de desarrollar una ERT (Newsome, 2008; Coca, 2009; Tian, 2009).

Como se señala anteriormente, ahora ya no se piensa en la enfermedad renal crónica en función de su etiología, sino en función de los factores de susceptibilidad, iniciación y de progresión (Tabla 4). Por ejemplo, se ha sugerido que los infantes con bajo peso al nacer pueden tener una reducción en la masa renal y en el número de nefronas y pueden ser más susceptibles a la enfermedad renal crónica más tarde en su vida. En pacientes con nefropatía diabética, se sabe que el control de la presión arterial puede ser un factor importante para prevenir la progresión de la ERC, independientemente del control de la glucosa en la sangre. Además, pacientes con ERC pueden ser también más susceptibles a una lesión renal aguda causada por agentes como contraste radiográfico, antibióticos nefrotóxicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y dicha lesión puede llevar a una progresión más rápida de la ERC subyacente.

De manera similar, se cree que los pacientes con depleción de volumen tienen más probabilidades de desarrollar una lesión renal aguda cuando están expuestos a nefrotoxinas, como contraste radiográfico o mioglobina por lesión muscular. Esta hipótesis proporciona una justificación clínica para tratar a los pacientes con ERC con profilaxis salina antes de administrar el contraste radiográfico para prevenir el desarrollo de una lesión renal aguda superimpuesta (Pannu, 2006). En las series de casos de víctimas de terremotos, se ha demostrado la importancia del suministro rápido de hidratación intravenosa adecuada a las víctimas con lesiones de aplastamiento para prevenir una lesión renal aguda por la liberación de sustancias tóxicas del músculo lesionado (Gunal, 2004).

En resumen, cuando se considera el desarrollo y la progresión de la ERC, los agentes etiológicos indicados en la Tabla 3 no son los únicos importantes. Los factores de susceptibilidad relacionados con la genética, el peso al nacer, la edad, los insultos renales anteriores, el estado de hidratación y la exposición concurrente a nefrotoxinas, pueden llevar al desarrollo de una enfermedad renal crónica en algunos individuos y no en otros. Una vez que se ha establecido la lesión inicial, factores como el control de la presión arterial, tabaquismo, y uso de medicamentos renoprotectores o nefrotóxicos pueden cambiar la tasa en que la enfermedad se manifiesta clínicamente. Al evaluar la causalidad, es evidente que la interacción de múltiples factores se debe considerar (Levey, 2007).

## **B. Hipótesis específicas**

### **1. Agroquímicos**

#### **a. Antecedentes**

Los agroquímicos, también llamados plaguicidas, incluyen herbicidas, fungicidas e insecticidas que se usan para controlar “plagas” (por ejemplo, plantas, hongos, maleza e insectos que compiten o interfieren con la producción agrícola). Los plaguicidas agrícolas incluyen una variedad de compuestos químicos sintéticos, muchas veces usados en combinación a diferentes intervalos durante la producción dependiendo de la plaga específica. Las áreas de Chinandega y de Leon son actualmente áreas de mucha producción de caña de azúcar e históricamente de mucha producción de algodón. El algodón es un cultivo de alto rendimiento que requiere el uso de muchos productos químicos sintéticos. La caña de azúcar también requiere el uso de agroquímicos, sobre todo los herbicidas conocidos como Atrazine y Roundup. Existe preocupación entre los trabajadores que la exposición a los agroquímicos es una causa de ERC.

#### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos respecto a la ERC en Nicaragua**

Basado en nuestro conocimiento de la distribución de sexo de los trabajadores de caña de azúcar en general en Nicaragua y en el ISA en particular, esperamos que un número sustancialmente mayor de hombres estuviera expuesto; por lo tanto, los patrones de exposición serían consistentes con el predominio de la ERC entre los hombres. La caña de azúcar se cultiva alrededor del mundo en áreas donde no se ha documentado una prevalencia más alta de ERC de lo que se esperaría, aunque no está claro si existen aumentos “silenciosos”.

Nueve de trece estudios que examinaron la exposición a plaguicidas en Nicaragua encontraron asociaciones de intensidad moderada y fuerte con la ERC (Tabla 11b). Los cocientes de probabilidades oscilaron entre 1.6 y 9.3 y la mayoría eran estadísticamente significativos. Sin embargo, las exposiciones a plaguicidas específicos no fueron examinadas en estos estudios, y solamente algunos estudios controlaron las variables confusoras. Los tres de los cuatro estudios que controlaron al menos la edad y el sexo encontraron 1.9 a 2.6 veces más riesgos (Castrillo, 2001; Lopez Arteaga, 2005; Comité de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008). El cuarto estudio realizado en El Salvador fue nulo (Garcia-Trabanino, 2004). Este último incluyó el trabajo agrícola como un confusor en el análisis multivariado y por ende pudo haber enmascarado una posible asociación con la exposición a plaguicidas.

#### **c. Probabilidad de causar ERC**

La mayoría de los plaguicidas que se usan en la agricultura comercial actualmente fueron desarrollados y comercializados antes que se realizaran estudios integrales de salud y seguridad. Por consiguiente, en muchos casos tenemos datos incompletos sobre los posibles efectos de dichos productos químicos en la salud cuando se usan individualmente, e incluso se sabe menos de sus posibles efectos en la salud cuando

se usan en combinación. Los estudios sobre los efectos de los compuestos individuales en la salud usualmente se realizan con animales de laboratorio, y las mediciones de los riesgos para los humanos son extrapoladas de los datos animales.

De los 20 químicos que nos ocupan (descritos en la siguiente sección), se conoce que Atrazine, Glyphosate (el ingrediente activo en Roundup y Forza), Paraquat y Nemagon causan daño renal en los estudios de animales, pero hasta la fecha no han sido asociados a la ERC en los humanos (Bjorge, 1996; EPA, 2009a; EPA, 2009b; EPA, 2009c; Williams, 2000). Paraquat (y Diaquat) ha sido asociado a una disfunción renal aguda después de una exposición tóxica accidental o intencional (Kim, 2009). Sin embargo, no hay informes de ERC después de una exposición a largo plazo, aunque conocemos de un solo estudio que examinó esta cuestión que no encontró nefrotoxicidad después de una exposición crónica (Senanayake, 1993).

#### **d. Probabilidad de exposición**

Hemos identificado 20 plaguicidas de interés debido a la probabilidad de exposición. Doce de éstos supuestamente son usados por NSEL en la producción de caña de azúcar. Otros cuatro plaguicidas son usados ampliamente en la producción de caña de azúcar en los Estados Unidos, identificados en un informe preparado por Exponent Inc. (2009), aunque estos cuatro supuestamente no son usados por NSEL. Y por último, otros cuatro plaguicidas han sido usados históricamente o han sido identificados como un problema potencial en otras partes (por ejemplo, Yearout, 2008). Véase la Tabla 11.

Ciertos trabajos en el ISA tienen una exposición potencial a plaguicidas más alta (por ejemplo, corte de caña versus trabajo de fábrica), pero no tenemos suficientes detalles para cuantificar o clasificar los niveles de exposición.

#### **e. Potencial para estudio**

Varios factores necesitan considerarse con respecto a la exposición a plaguicidas. Éstos incluyen el tiempo de exposición y la vida media del químico en el medio ambiente, las rutas y la duración de la exposición, y la cantidad de exposición. El uso histórico de plaguicidas se puede estudiar mediante el examen de los registros de compra y uso de plaguicidas de NSEL. Las exposiciones actuales o recientes se pueden estimar midiendo muestras de suelo y agua para las concentraciones de los plaguicidas, y examinando la orina y/o sangre humana para los biomarcadores de exposición de los individuos. Sin embargo, no todos los plaguicidas persisten en el medio ambiente o en los humanos y éstos serán más difíciles de medir. Esto es especialmente cierto con respecto a Glifosfato y Nemagon.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. La principal evidencia a favor de la hipótesis agroquímica es la alta probabilidad de exposición a plaguicidas entre los trabajadores.
- ii. La asociación entre los plaguicidas y la ERC es desconocida. La exposición a plaguicidas está asociada con una gama de efectos en la salud. El daño renal es un efecto conocido de la exposición a algunos plaguicidas y es posible que los efectos

de más de un tipo de plaguicida sean aditivos o sinérgicos y que otras condiciones (por ejemplo, dietas, conducta) puedan alterar el efecto de las exposiciones a los plaguicidas.

iii. Estamos tratando esto como una hipótesis de alta prioridad.

iv. Recomendaremos el desarrollo de estrategias para muestrear el medio ambiente para concentraciones de plaguicidas en el suelo y en el agua. Esta estrategia inicial incluirá insumos de NSEL y de los miembros de la junta directiva de ASOCHIVIDA y establecerá las bases para otras investigaciones.

v. Recomendaremos observaciones de las prácticas recomendadas para la aplicación segura de plaguicidas y protección de los trabajadores contra la exposición.

**Tabla 12. Plaguicidas**

<b>Plaguicida</b>	<b>NSEL</b>	<b>Exponente</b>	<b>Otro</b>
Atrazine (CAS# 1912-24-9)	X	X	
Roundup o Forza (Glifosato CAS#1071-83-6)	X	X	
Ametrex (Ametrina CAS#834-12-8)	X	X	
Velpar 75 (Hexazinona CAS#51235)	X	X	
Karmex (Diuron CAS#330)	X	X	
Prowl (Pendimetalina CAS# 40487)	X	X	
Finale (amonio de glufosinato CAS#77182)	X		
Hedonal (2,4-D CAS#94-75-7)	X		
Misil II (Metsulfuron metílico CAS# 7422364-6, Dicamba de dimetilamina CAS#2300-66-5)	X		
Advance (Trifluralina CAS#1582-09-8)	X		
Racumin (Coumatetralil CAS#5836-29-3)	X		
JADE (Imidacloprida CAS#138261-41-3)	X		
Gramoxeone (Paraquat CAS#1910-42-5)		X	
Terbugran (Terbufos CAS# 13071-79-9)		X	
Coumadin (Warfarina CAS# 81-81-2)		X	
Arrivo (Cipermetrina CAS# 52315-07-8)		X	
Nemagon (dibromocloropropano CAS#96-12-8)			X
DDT (CAS# 50-29-3)			X
DDE (CAS# 72-55-9)			X
DDD (CAS# 72-54-8)			X

## **2. Depleción de volumen**

### **a. Antecedentes**

Aunque la depleción de volumen no es una causa reconocida de ERC, es un factor de susceptibilidad reconocido para lesiones renales agudas. De hecho, el uso de la expansión de volumen profiláctica es la piedra angular para la prevención de la lesión renal aguda debido a la administración de agentes nefrotóxicos como contraste radiográfico o drogas quimioterapéuticas (Pannu, 2006). Además varios modelos experimentales de lesión renal nefrotóxica requieren el uso de diuréticos y/o depleción de potasio para que la nefrotoxina cause una lesión renal. Estos modelos experimentales incluyen ácido aristolóquico (Debelle, 2002), la causa probable de nefropatía endémica de los Balcanes, así como un agente causal potencial de ERC en Nicaragua, y la administración de contraste radiológico (Heyman, 1988).

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Los datos disponibles sugieren que la prevalencia de la ERC pueda ser más alta en las ocupaciones en que se realiza trabajo extenuante a altas temperaturas ambientales (cañeros, mineros). Estas condiciones predisponen a la depleción de volumen. Hay evidencia adicional de que la depleción de volumen es común en estos trabajadores y que regímenes de rehidratación adecuados pueden reducir el riesgo. Un estudio inédito encontró una pérdida de peso de 2.6 kilogramos, un aumento en el sodio en la sangre a 145, un aumento en la osmolalidad en la sangre a 301 mOsm/kg y un aumento en la densidad específica de la orina a 1.026 durante un día de trabajo en un grupo de control, en comparación con un aumento de peso de 0.8 kilogramos, un aumento en el sodio en la sangre a 141, un aumento en la osmolaridad de la sangre a 295 mOsm/kg, y un aumento en la densidad específica de la orina a 1.015 en un grupo que fue educado acerca de la necesidad de la hidratación adecuada. Los resultados muestran evidencia clara de la depleción de volumen en el grupo de control, mientras que el grupo que recibía educación acerca de la hidratación mantuvo la hidratación adecuada durante el día de trabajo (Solis Zepeda, 2007).

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Improbable como causa primaria, pero puede ser una condición/factor de susceptibilidad, aumentando las probabilidades de desarrollar una lesión renal aguda en presencia de otros factores de riesgo. También puede ser un factor de progresión.

### **d. Probabilidad de exposición**

Se ha demostrado que la depleción de volumen ocurre cuando hay altas temperaturas ambientales y trabajo extenuante, lo cual es consistente con las condiciones que existen para muchos trabajadores en Nicaragua.

### **e. Potencial para estudio**

Probablemente la información sobre depleción de volumen es muy limitada para una revisión retrospectiva de los expedientes. De manera similar, las entrevistas de los trabajadores para verificar sus hábitos de hidratación probablemente serían sesgadas. La manera más directa para verificar la importancia de este factor es un estudio de observación laboral prospectivo.

### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. Es improbable que la depleción de volumen sea la causa primaria de la ERC, pero es un factor de susceptibilidad común y generalmente aceptado para una lesión renal causada por otros agentes, particularmente una exposición a nefrotoxinas. Dado que puede ocurrir comúnmente en una población de trabajadores expuestos a altas temperaturas ambientales, se considera que es un factor importante en la progresión de la ERC en Nicaragua.
- ii. Se propone un estudio prospectivo de observación en el trabajo.
- iii. Los datos claves a ser recolectados serían ponderados inmediatamente antes y después del trabajo para medir la pérdida de fluidos, así como mediciones ortostáticas de la presión arterial y del pulso como muestras abiertas de la depleción de volumen. Las mediciones bioquímicas podrían incluir precreatinina y postcreatinina y la densidad específica u osmolaridad de la orina, pero su inclusión puede depender de los recursos financieros disponibles para este estudio específico.

## **3. Daño muscular**

### **a. Antecedentes**

El daño muscular (rabdomiolisis) es una causa bien reconocida de insuficiencia renal aguda. Se piensa que la insuficiencia renal aguda ocurre debido a la liberación de mioglobina, una proteína muscular nefrotóxica, del músculo dañado. La disfunción renal aguda mioglobinúrica ha sido reportada después de daños musculares traumáticos, como ocurre con lesiones aplastantes, y después de daño muscular no-traumático, como ocurre en algunos individuos cuando se les da estatinas. Típicamente no se considera una causa de ERC. Sin embargo, hay informes aislados de nefritis intersticial crónica como consecuencia de rabdomiolisis. Kew y otros reportaron sobre 40 mineros sudafricanos que desarrollaron insolación, todos los cuales desarrollaron daño renal durante el episodio de insolación aguda (Kew, 1970). Aunque todos los pacientes que sobrevivieron el episodio inicial tuvieron recuperaciones clínicas completas, cuatro de los pacientes desarrollaron nefritis tubulointersticial crónica progresiva en un período de cuatro años. No ha habido informes posteriores de casos similares, pero hubo un informe de un paciente con enfermedad de McCardle que desarrolló una nefritis tubulointersticial crónica (McCarron, 1980). La enfermedad de McCardle es una glucogenosis de herencia autosómica recesiva con déficit de enzima glicolítica fosforilasa caracterizada por episodios recurrentes de rabdomiolisis y mioglobinuria

después del ejercicio que raras veces produce una lesión renal aguda mioglobinúrica. El caso reportado tenía múltiples episodios de mioglobinuria con un solo episodio de disfunción renal aguda a los 42 años. Se realizó una biopsia renal un mes después del episodio de disfunción renal aguda cuando el nivel de creatinina en el suero era de 1.2 mg/dl, la cual reveló una enfermedad tubulointersticial crónica marcada que los autores atribuyeron a los episodios recurrentes de mioglobinuria.

Estos dos informes son importantes puesto que proporcionan alguna evidencia histológica para el desarrollo de una lesión renal crónica en respuesta a mioglobinuria. El informe de Kew y otros es particularmente importante ya que la enfermedad renal ocurrió en trabajadores en condiciones ambientales similares a las observadas en Nicaragua, específicamente trabajo extenuante en altas temperaturas ambientales. Sin embargo, este informe únicamente describe a pacientes con insolación, la manifestación más severa de una lesión inducida por el calor. El informe del paciente de McCardle sugiere que la mioglobinuria crónica puede ser también una causa de ERC.

Se ha demostrado que el ejercicio extenuante puede causar daño muscular en individuos normales. Clarkson y otros estudiaron a 203 voluntarios entre 18 y 40 años de edad (Clarkson, 2006). Realizaron dos conjuntos de 25 contracciones excéntricas máximas de los músculos flexores del codo separados por un descanso de cinco minutos. Los sujetos contrajeron al máximo sus músculos flexores del codo para resistir el movimiento descendente de una palanca que era movida por el administrador de la prueba. Todos los sujetos fueron instruidos a beber agua durante la prueba. La creatinina quinasa (CK) en la sangre y la mioglobina fueron medidas como marcadores del daño muscular. Los niveles medios pico de creatinina quinasa fueron 6420, 2100, y 311%, y los niveles medios de mioglobina fueron 1137, 170 y 28% por encima de los valores de línea de base los días 4, 7 y 10 después del ejercicio. De estos participantes, 111 tenían valores de creatinina quinasa de >2000 U/L a los 4 días posteriores al ejercicio y 51 tenían valores >10.000 U/L, niveles consistentes con el diagnóstico de miositis y rhabdomiólisis, respectivamente. Ningún paciente tuvo una alteración en la función renal, medido por la creatinina y urea de nitrógeno presentes en la sangre. Aunque no proporciona evidencia de lesión renal crónica, este estudio sugiere que el ejercicio extenuante podría resultar en daño muscular significativo.

La pertinencia de este informe para los cañeros en Nicaragua es incierta. Parecería que si la mioglobinuria recurrente causada por el ejercicio extenuante fuera una causa de la enfermedad renal crónica, habría otros informes sobre otros trabajadores o atletas de resistencia. Dichos informes están faltando. Sin embargo, puede ser una combinación de ejercicio extenuante y depleción de volumen, posiblemente en el contexto de otros factores de iniciación, que da lugar a la ERC en Nicaragua.

#### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

La prevalencia más alta de ERC en trabajadores en ocupaciones extenuantes, tales como los cañeros y mineros, sería consistente con esta hipótesis.

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Solamente hay evidencia limitada de que causa ERC.

### **d. Probabilidad de exposición**

No se sabe con certeza si el trabajo extenuante de un trabajador con buena salud causaría rhabdomiolisis y mioglobinuria.

### **e. Potencial para estudio**

Probablemente la información sobre rhabdomiolisis es bastante limitada basada en una revisión retrospectiva de los expedientes. La manera más directa de determinar la importancia de este factor es un estudio de observación laboral prospectivo.

### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. El ejercicio extenuante con el desarrollo de rhabdomiolisis como resultado es una causa bien conocida de una lesión renal aguda. Hay información muy limitada sobre que la mioglobinuria recurrente pueda producir ERC también. Con un mayor reconocimiento de que los episodios de lesión renal subclínica pueden producir una ERC y dado que es probable que la mioglobinuria está ocurriendo en los cañeros, esta etiología merece una atención específica.
- ii. Se propone un estudio de observación laboral prospectivo.
- iii. Los datos claves a recolectarse serían mediciones de creatinina y mioglobina en el suero y mioglobina presente en la orina, antes y después del trabajo.

## **4. Infecciones sistémicas**

### **a. Antecedentes**

Las enfermedades infecciosas son otra causa posible de la ERC en Nicaragua, ya que muchas infecciones están asociadas con las exposiciones ambientales (que reflejan malas condiciones de saneamiento e higiene) y ocupacionales. Una relación entre las exposiciones ocupacionales, incluidas las actividades relacionadas con los cañeros, y un mayor riesgo de enfermedades infecciosas, incluyendo leptospirosis, hantavirus, malaria, enfermedad de Chagas, fiebre amarilla y esquistosomiasis, han sido descritos en otra parte (Everard, 1992; David, 2000; Phoolchund J, 1991; Robins, 1998; Rossi, 2007).

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Esta exposición ocupacional sería consistente con la aparente prevalencia excesiva de la ERC en los hombres en la región noroccidental de Nicaragua.

La mayoría de estas enfermedades infecciosas, cuando son acompañadas por lesión renal aguda, se manifiestan con una sintomatología aguda y florida que no pasaría

inadvertida. No obstante, una alta seroprevalencia de leptospirosis sintomática y asintomática ha sido descrita en Nicaragua (David, 2000)

### **c. Probabilidad de causar ERC**

La leptospirosis (también conocida como fiebre de la plantación de caña y, en casos severos, denominada síndrome de Weil) puede causar lesión renal aguda; la lesión es típicamente consistente con un proceso tubulointersticial y se puede manifestar también con anomalías en los electrolitos (posiblemente debido a la inhibición del transportador  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^-$  en la rama ascendente del asa de Henle (Wu MS, 2004). La leptospirosis y otras enfermedades infecciosas endémicas pueden tener manifestaciones similares, aunque la inyección conjuntival es casi patognomónica de la leptospirosis.

Otras enfermedades infecciosas que pueden tener características similares y que existen en Nicaragua incluyen malaria, dengue y hantavirus. De éstas, la malaria y el dengue pocas veces tienen hallazgos renales, salvo en casos de enfermedad severa. Se conoce que varias especies de hantavirus causan fiebre hemorrágica con síndrome renal, una forma que se denomina nefropatía epidémica (NE). La afectación del riñón es más común con la infección de hantavirus en Europa y Asia y menos común en el hantavirus endémico en el hemisferio occidental. Usualmente la enfermedad renal se presenta con una nefritis tubulointersticial aguda. Otros cambios intersticiales comunes incluyen congestión y dilatación de los vasos medulares, hemorragia en el tejido medular, edema intersticial, y necrosis y degeneración en los vasos tubulares (Mustonen, 1994). Los cambios histológicos en los glomérulos son típicamente leves a pesar de una proteinuria prominente. Como ocurre con la mayoría de las enfermedades renales agudas, la progresión a ERC ha sido observada (Novo, 1999). Los anticuerpos al virus son detectados en el suero sanguíneo, y el virus puede ser demostrado por PCR con material de biopsias renales. (Papadimitriou M, 1995; Muranyi, 2005).

Los parásitos pueden causar glomerulonefritis secundaria, probablemente relacionada con la exposición crónica al antígeno. Las infecciones parasitarias endémicas a Nicaragua incluyen filariasis, leishmaniasis y esquistosomiasis. De éstas, la filariasis típicamente no tiene hallazgos renales, aunque puede ocurrir una quiluria con una obstrucción linfática severa y tanto hematuria como proteinuria han sido reportadas (Dreyer G, 1992). La leishmaniasis (particularmente la leishmaniasis cutánea que es más común en Nicaragua) típicamente no tiene hallazgos renales; y la esquistosomiasis, cuando está asociada a una enfermedad renal, típicamente se manifiesta con proteinuria.

### **d. Probabilidad de exposición**

La leptospirosis es una zoonosis que puede ocurrir a través de la transmisión directa o indirecta de un huésped mamífero (roedores, perros, etc). Se cree que la transmisión indirecta a través del contacto con el agua o el suelo contaminado con *Leptospira* es responsable de la mayoría de los casos. Por esta razón, trabajadores en los campos de arroz, plantaciones de caña de azúcar y minas (Cespedes Z, 2003) han sido descritos como grupos de riesgo. En el occidente de Nicaragua, varios brotes después de lluvias

fuerteras que han causado inundaciones (e.g. 1995, *también más recientemente?*) han sido descritos (David, 2000).

Los roedores son el principal reservorio del hantavirus. Parece que los humanos son infestados por aerosoles o polvo de la orina o excremento de los roedores, o por contacto directo con la saliva a través de cortaduras o membranas mucosas. Las personas que entran en contacto directo con roedores y áreas muy contaminadas de roedores están en riesgo, sobre todo las poblaciones rurales y los agricultores. (Ficha de la enfermedad de la CDC).

Es probable que las exposiciones ambientales y ocupacionales a estos agentes infecciosos ocurran en áreas rurales empobrecidas en el noroeste de Nicaragua.

#### **e. Potencial para estudio**

Un medio posible para estudiar la asociación entre la ERC y la leptospirosis es analizar muestras de suero previamente recolectadas en estudios de casos y controles. El anticuerpo IgG es un marcador a 'largo plazo' de enfermedades del pasado, que desaparece con el tiempo, pero puede permanecer detectable años después de una infección (Cumberland, C.O.R., 2001). Si los casos tuvieran tasas mucho más altas de anticuerpos IgG de leptospirosis positiva que los controles, eso sustentaría que esta infección es una causa de ERC. Desafortunadamente, no hay características histológicas específicas de la ERC relacionadas con la leptospirosis, por lo que no se puede hacer un diagnóstico definitivo.

En los estudios prospectivos, además recomendamos que se incluyan preguntas acerca del sistema de saneamiento, fuentes de agua y alimentos, posesión de animales y una estimación de las ratas o roedores en las viviendas.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

i. Se sabe que las enfermedades infecciosas, como la leptospirosis, hantavirus o malaria, causan insuficiencia renal aguda. Hay evidencia limitada acerca de su papel como agentes causales de la ERC. Sin embargo, los procesos de enfermedad infecciosa pueden actuar como precursores o sinérgicamente con otros insultos nefrotóxicos.

ii. Si hay acceso a las muestras almacenadas, estudiaremos la presencia de anticuerpos IgG de leptospirosis en sueros ya recolectados y compararemos la seroprevalencia de casos y controles.

#### **Metales pesados**

La exposición crónica a metales pesados, más notablemente plomo y cadmio con otros que incluyen mercurio, cromo y uranio, está asociada con una nefritis tubulointersticial crónica. Estos metales pesados se pueden acumular en las células tubulares proximales causando daños funcionales y estructurales que resultan en defectos reabsorptivos y secretorios. Los mecanismos siguen siendo desconocidos, pero

pueden resultar en estrés oxidativo local con peroxidación lipídica asociada, apoptosis y necrosis como fenómenos comunes en el curso de la nefrotoxicidad de estos metales (Sabolic I, 2006). Hay pocos datos epidemiológicos de nefropatías extensas asociadas con el mercurio, cromo y uranio, aparte de brotes esporádicos por lo general asociados con exposiciones industriales.

## 5. Plomo

### a. Antecedentes

La nefropatía clásica por metales pesados es la nefropatía por plomo donde el plomo filtrado se acumula en el túbulo proximal, lo cual puede producir tubulotoxicidad directa y fibrosis intersticial como resultado. La hipertensión resultante, así como hiperuricemia, pueden actuar como factores de progresión. La nefropatía por plomo tiene hallazgos patológicos únicos, incluyendo inclusiones intranucleares acid-fast en las células tubulares proximales; en la nefropatía crónica predominan la atrofia tubular focal, la fibrosis intersticial y un mínimo infiltrado celular. Las características clínicas y de laboratorio incluyen excreción urinaria disminuida, disfunción tubular proximal e hipoaldosteronismo hiporeninémico, con manifestaciones tardías que incluyen disminución progresiva de la TFG, hipertensión y episodios recurrentes de gota (saturnina). La nefropatía por plomo es difícil de diagnosticar ya que los niveles en suero son inútiles, típicamente reflejando más bien un remodelamiento óseo que una exposición real. Por consiguiente, el diagnóstico de la nefropatía por plomo depende del reconocimiento de pacientes con una historia apropiada de exposición a plomo, ERC, hipertensión y gota.

La mayoría de la evidencia que apoya un papel causal para el plomo en la ERC proviene de estudios de individuos con exposición ocupacional que experimentaron altos niveles de exposición (e.g., Weeden, 1975). Sin embargo, hay evidencia también que niveles de exposición más bajos que se originan de fuentes ocupacionales o ambientales tienen también un impacto adverso en la función renal y pueden acelerar la disfunción renal relacionada con la edad (Kim, 1996).

Muchos de los datos de las investigaciones sobre la nefropatía por plomo y su tratamiento tienen su origen en Taiwán. En un estudio, después de determinar la carga corporal de plomo por 72 horas de excreción de plomo en la orina después de una infusión intravenosa de 1g de EDTA de disodio de calcio, medida por Espectroscopía de Absorción Atómica con Atomización Electrotérmica, los individuos con una carga corporal de plomo moderadamente alta (80µg a 600µg) seleccionados aleatoriamente para tres meses de terapia de quelación tenían tasas de progresión significativamente más bajas que aquellos que no recibieron terapia de quelación (Lin JL, 2003).

### b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua

Datos epidemiológicos: Cuatro estudios epidemiológicos han examinado la relación entre el plomo y la ERC en Nicaragua. Un estudio caso-control de 43 trabajadores enfermos y 39 trabajadores sanos del ISA encontró que el 28% de los trabajadores enfermos y 2,5% de los trabajadores sanos tenían una prueba de plomo positiva (cociente de probabilidades: 18.9) (Presentación del plomo). En contraste, un estudio caso-control sobre la presencia de plomo en muestras de cabello de 600 casos y 600 controles observó niveles de plomo similarmente altos entre los casos y controles (Zelaya FA). El Estudio de la Ciudad Hermana de Brookline encontró que solamente uno de los 771 miembros de la comunidad tenía altos niveles de plomo en la sangre; este individuo tenía una TFG normal (Brookline, 2008). Otro estudio caso-control de 57 casos y 68 controles encontró niveles altos de plomo en la sangre entre pacientes en Leon y Chinandega, pero no se muestran resultados que compararan los casos y controles (Zelaya FA). Finalmente, un quinto estudio de comunidades de trabajadores ha recolectado, pero todavía no ha analizado, los datos relativos al plomo (presentaciones del Dr. Torres sobre la prevalencia de la ERC en la región noroccidental de Nicaragua).

Patrón clínico: A fin de que sea consistente con el patrón clínico de la ERC, la exposición al plomo necesitaría ser más común entre los hombres, sobre todo en Chinandega y Leon, en comparación con otras áreas del país, y asociada a un estado socioeconómico más bajo. Actualmente no tenemos suficiente información acerca de la distribución de la exposición al plomo para hacer esta evaluación.

#### **c. Probabilidad de causar ERC**

Basado en estudios de individuos expuestos ocupacionalmente, es posible que incluso una exposición moderada al plomo durante un largo período tenga un impacto adverso en la función renal. El impacto de los niveles bajos es menos cierto. Al igual que con exposiciones previas, la toxicidad del plomo puede ser sinérgica con la depleción de volumen y otras nefrotoxinas.

#### **d. Probabilidad de exposición**

Las fuentes de exposición al plomo en los países en desarrollo en el sur y centro de América incluyen emisiones de gasolina (aunque esta fuente ha sido eliminada gradualmente en muchos países), pintura plomada y plomo en alimentos y bebidas enlatadas. Las fuentes ocupacionales en estas áreas incluyen fundición de plomo, explotación minera y una variedad de industrias de cabaña, incluyendo producción de cerámica con esmalte de plomo, procesamiento de baterías con ácido de plomo y reparación de radiadores (e.g., Dykeman, 2002; Romieu, 1994). De hecho, un estudio iniciado por una comunidad en Managua encontró niveles elevados entre los niños que vivían cerca de una fábrica de baterías (Morales y Mauss, 1998). (La fábrica ahora está cerrada.) Otra posible fuente de plomo en el entorno nicaragüense son las erupciones volcánicas. En una población dominicana que residía en Rhode Island, la exposición al plomo fue vinculada al uso de litargirio, que se utiliza en la fabricación de baterías, cristal, y cerámica; en la vulcanización de caucho; como pigmento para pinturas; y como desodorante, así como un remedio casero para las quemaduras y las infecciones de hongos en los pies (MMWR, 2003). Nos tenemos conocimiento del uso medicinal de

este agente en Nicaragua. Notablemente, la exposición al plomo, a menos que esté vinculada al trabajo o actividades recreativas (por ejemplo, consumo de alcohol ilícito en los Estados Unidos después de usar los radiadores de carro como destilerías), no sería más común en hombres.

Actualmente no se conoce si hay fuentes significativas de exposición ambiental y ocupacional al plomo en las comunidades afectadas. Bajos niveles de plomo fueron observados en casi todas las muestras de agua disponibles (75). Solamente dos muestras tenían niveles moderados, alrededor de 17 ug/L. Los niveles reportados en otra fuente de datos (47) parecen demasiado altos (reportados como 50-55%) para que sean correctos. La representatividad de estas muestras de agua es desconocida. Otros medios ambientales como el suelo también pueden estar contaminados.

#### **e. Potencial para estudio**

El muestreo ambiental del agua y el suelo ayudará a determinar la presencia de plomo como posible factor en la etiología de la ERC. También es importante determinar las posibles fuentes ocupacionales.

Sería difícil estudiar la exposición al plomo utilizando muestras biológicas. Para evaluar con precisión los niveles de plomo se requieren los niveles de plomo en la sangre en el momento de la exposición (y no a la hora del diagnóstico de ERC) o una evaluación de la carga corporal total de plomo como se describe anteriormente. Estas pruebas se podrían realizar teóricamente en un subconjunto de individuos, pero sería una labor intensiva y costosa. Sin embargo, como hay terapia disponible para la nefropatía por plomo que es mucho menos costosa que la terapia de reemplazo renal, tal vez valga la pena investigar más a fondo la carga corporal total de plomo en una subpoblación de individuos con ERC en estadios 3-4.

#### **El estudio potencial podría**

- i. Evaluar el entorno laboral y habitacional para identificar posibles exposiciones al plomo.
- ii. Si la evidencia es sugestiva, se podría realizar un estudio de la carga corporal total de plomo en un subconjunto de individuos con ERC, sobre todo si el muestreo ambiental identifica fuentes de exposición al plomo.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. No sabemos mucho acerca de las fuentes, distribución y niveles de la exposición al plomo en Nicaragua. Sería útil conocer los niveles de plomo en el agua y suelo que son accesibles para las personas.
- ii. Los resultados de los estudios epidemiológicos no presentan un cuadro cohesivo. Algunos resultados son positivos; algunos son nulos; y algunos hacen falta. La causación reversa puede explicar los resultados positivos.
- iii. Los niveles de plomo tendrían que ser muy altos a fin de que sea la causa principal de la ERC. Sin embargo, es bastante posible que un nivel más bajo de exposición al plomo es una de muchas causas que contribuyen. También es posible que los efectos combinados del plomo y cadmio (las dos exposiciones

pueden ocurrir simultáneamente) son sinérgicos. En ese caso, la fuente probablemente sería ocupacional en naturaleza, a fin de explicar el patrón clínico de la ERC en Nicaragua.

## 6. Cadmio

### a. Antecedentes

El cadmio es un metal pesado con una nefrotoxicidad bien establecida (Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, 2008), a menudo reflejando una exposición de nivel bajo (Gonick HC, 2008). Los datos de estudios humanos, que principalmente examinan la exposición ocupacional, sugieren un período de latencia de aproximadamente 10 años antes del inicio clínico del daño renal, dependiendo de la intensidad de la exposición. Sin embargo, alteraciones sutiles en la función renal han sido descritas después de una exposición aguda en animales. El daño es tanto tubular como glomerular, aunque la proteinuria tubular parece más prominente que la proteinuria glomerular.

La toxicidad del cadmio se puede asociar con manifestaciones no-renales, incluyendo una osteomalacia incapacitante y dolorosa con exposiciones de alto nivel. Otras manifestaciones renales pueden incluir un síndrome de Fanconi (deterioro en la función tubular proximal), así como una glomerulonefritis mediada del complejo inmune. La exposición crónica al cadmio está asociado con una disfunción túbulo renal progresiva en los humanos, y los efectos tóxicos en el riñón parecen estar relacionados con la dosis. Incluso niveles muy bajos de exposición al cadmio pueden tener efectos nocivos en el riñón, aunque la dosis más baja que induce el daño renal es actualmente desconocida.

La exposición ocupacional a la exposición al cadmio ocurre durante la minería, trabajo con minerales que contienen cadmio, fabricación de productos que contienen cadmio, incluyendo pinturas y baterías, laminado de planchas y soldadura. Estas actividades ocupacionales contaminan el ambiente ambiente (e.g., aire, suelo, agua) ocasionando una exposición de la población en general a través de la ingesta de alimentos contaminados con cadmio y tabaquismo. De hecho, las poblaciones que viven en áreas con altos niveles de cadmio en el suelo pueden tener altas exposiciones que se originan de la ingesta de la cosecha. En Japón, el consumo de arroz contaminado ha producido la enfermedad itai-itai, una enfermedad grave en los riñones y huesos que ocurre principalmente en las mujeres. Con excepción de las erupciones volcánicas, las fuentes de exposición al cadmio en Nicaragua no son claras.

### b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua

Hasta la fecha, solamente un estudio caso-control pequeño ha examinado la exposición al cadmio en relación a la ERC (Uriarte Barrera ED). Los niveles estimados fueron más altos entre 15 casos versus 15 controles (0.73 ug/día versus 0.42 ug/día), pero la diferencia parece estar relacionada a diferencias en el tabaquismo. Otro estudio caso-control supuestamente ha recolectado muestras de cabello para análisis de metales

pesados, pero ningún resultado de cadmio fue observado en los documentos disponibles (Zelaya FA).

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Basado en estudios de individuos ocupacionalmente expuestos, es posible que niveles altos, moderados, e incluso bajos de cadmio tengan un impacto adverso en la función renal.

### **d. Probabilidad de exposición**

Actualmente se desconoce si hay fuentes de exposición ambiental y ocupacional significativas al cadmio en las comunidades afectadas. Se observaron niveles bajos de cadmio en todas las muestras de agua disponibles (75); sin embargo, la representatividad de estas muestras es desconocida. Otros medios ambientales, como el suelo, pueden estar contaminados también.

### **e. Potencial para estudio**

El muestreo ambiental del agua y el suelo ayudará a determinar la importancia de esta exposición en la etiología de la ERC. Es importante también determinar posibles fuentes ocupacionales.

### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. No sabemos mucho acerca de las fuentes, distribución y niveles de exposición al cadmio en Nicaragua. Sería útil conocer los niveles en el agua y en el suelo que son accesibles para las personas.
- ii. Hacen falta también los resultados de los estudios epidemiológicos.
- iii. Los altos niveles de cadmio podrían explicar las tasas elevadas de ERC. Además, una exposición moderada e incluso baja puede ser una de muchas causas contribuyentes. Es posible también que los efectos combinados del plomo y del cadmio (las dos exposiciones pueden ocurrir al mismo tiempo) sean sinérgicos. Si es así, la fuente sería probablemente ocupacional en su naturaleza para explicar el patrón clínico de la ERC en Nicaragua.

## **7. Uranio**

### **a. Antecedentes**

Uranio, el más pesado de los elementos que ocurren naturalmente, es un metal cuyos efectos biológicos fueron descritos en la literatura desde la década de 1820. Los estudios con animales, así como los estudios de personas expuestas ocupacionalmente, han mostrado que el principal efecto del uranio en la salud es toxicidad renal química en lugar de un peligro de radiación (Wrenn ME, 1985; Leggett RW, 1989; Taylor DM, 1997; OMS, 1998). Se ha demostrado daño funcional e histológico a los túbulos proximales (Haley DP, 1982; Haley DP, 1982; Diamond GL, 1989; Gilman AP, 1998; Gilman AP, 1998). No hay evidencia en estudios con animales o humanos de la toxicidad del uranio en los glomérulos.

Se han detectado niveles elevados tanto en la explotación del uranio, como en las comunidades que no producen uranio. En este último caso, el uranio se ha introducido en el agua potable, no a través de la actividad humana, sino a través del contacto con depósitos minerales de uranio que ocurren naturalmente.

Dos estudios pequeños con 50-100 personas se han publicado sobre la toxicidad renal por uranio natural en el agua potable. Han mostrado una asociación entre la exposición al uranio y un aumento en la glucosa urinaria, fosfatasa alcalina y excreción de microglobulina  $\beta$ -2 (Zamora ML, 1998), así como en los niveles de albúmina en la orina (Mao Y, 1995). Un tercer estudio sobre los efectos de la exposición crónica al uranio en el agua potable encontró que está débilmente asociado con una función tubular proximal alterada sin un umbral claro, que sugiere que incluso bajas concentraciones de uranio en el agua potable pueden causar efectos nefrotóxicos (P Kurttio, 2002).

El uranio se puede distribuir en el ambiente a través de la actividad humana y natural, como volcanes, viento y caudales de agua. El uranio se puede encontrar como polvo en el aire y este polvo se puede disolver en el agua y asentarse en las plantas, y se puede encontrar en partículas más grandes en el suelo (Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, 1999).

#### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

La exposición al uranio podría ser consistente con el exceso de ERC en León y Chinandega debido a la presencia de varios volcanes activos en el área. Sería consistente con un exceso de ERC entre hombres únicamente si la exposición primaria fuera ocupacional. No se han realizado estudios en Nicaragua con respecto a una posible asociación entre la exposición al uranio y la ERC.

#### **c. Probabilidad de causar ERC**

Basado en estudios de individuos expuestos ocupacionalmente es posible que niveles altos, moderados e incluso bajos de uranio tengan un impacto adverso en la función renal.

#### **d. Probabilidad de exposición**

La exposición al uranio es plausible debido a la presencia de varios volcanes activos en la región.

#### **e. Potencial para estudio**

El uranio se puede medir fácilmente en diversos medios, incluyendo el agua y el suelo.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. Niveles altos de uranio podrían contribuir a las tasas elevadas de ERC.

- ii. No sabemos mucho acerca de las fuentes, la distribución y niveles de la exposición al exposición en Nicaragua. Sería útil conocer los niveles en agua y suelo.
- iii. Los resultados de los estudios epidemiológicos hacen falta.

## **8. Ácido aristolóquico**

### **a. Antecedentes**

El ácido aristolóquico, obtenido de las semillas de la planta común *Aristolochia*, es una nefrotoxina bien conocida y ha sido incriminado como la fuente de varias epidemias de ERC (Debelle, 2008). Originalmente fue identificado como una nefrotoxina después de que caballos que consumieron heno contaminado con semillas de *Aristolochia clematidis* desarrollaran una enfermedad renal tubulointersticial. Posteriormente, una epidemia de enfermedad renal tubulointersticial crónica fue reportada en Bélgica entre mujeres que habían tomado una medicina herbaria, que contenía ácido aristolóquico, como parte de un régimen de pérdida de peso. Además del desarrollo de ERT, los casos eran notables por el desarrollo de carcinomas uroteliales. Numerosos casos de nefritis intersticial crónica se han reportado alrededor del mundo en pacientes que ingirieron remedios herbarios y el riesgo de enfermedad renal y tumores uroteliales es más alto en herbales chinos. Estas observaciones condujeron a una reexaminación de las posibles causas de la nefropatía endémica de los Balcanes (BEN), una forma de nefritis intersticial crónica y carcinoma urotelial que afecta a personas en una distribución geográfica específica a lo largo del río Danubio. Aunque la enfermedad había sido identificada en los años cincuenta, su causa no tenía explicación hasta el informe de la epidemia belga. Las similitudes clínicas, incluyendo el desarrollo de cáncer urotelial, estimularon una examinación del ácido aristolóquico como causa potencial de BEN. Aductores de ADN inducidos por el ácido aristolóquico fueron identificados en pacientes con BEN. Se sospechaba que la fuente de la nefrotoxina era una ingesta dietética crónica de pan de trigo contaminado con semillas de *Aristolochia clematidis*.

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Las razones más apremiantes para investigar el ácido aristolóquico como posible causa de la ERC en Nicaragua son su asociación con la nefropatía endémica de los Balcanes, una epidemia geográfica similar de ERC, así como la distribución ubicua de la especie *Aristolochia*. Sin embargo, la enfermedad causada por esta nefrotoxina no debería tener una predominancia masculina y se desconoce si hay un riesgo mayor de carcinoma urotelial en la población nicaragüense.

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Es una causa bien establecida de ERC.

#### **d. Probabilidad de exposición**

En Nicaragua hay 13 especies de *Aristolochia* (*Aristolochia anguicida*, *A. constricta*, *A. cruenta*\*, *A. elegans*, *A. grandiflora*, *A. inflata*\*, *A. máxima*, *A. odoratissima*, *A. pilosa*, *A. ringens*\*, *A. stevensii*, *A. tonduzii*, y *A. trilobata*). Es plausible que podría haber contaminación con harina, como se ha hipotetizado que ocurre en BEN. Además, si los remedios herbarios son de uso general, éstos pueden ser también una fuente de intoxicación.

Las especies más ampliamente usadas para fines medicinales (e.g., mordedura de serpiente, febrífugo, estomáquico) en el oriente de Nicaragua son *Aristolochia constricta* y *A. trilobata*. En el occidente de Nicaragua las especies más ampliamente usadas para fines medicinales son *Aristolochia anguicida* (dolor estomacal), *A. constricta* (mordeduras de serpiente), *A. grandiflora* (disentería, mordeduras de serpiente y de alacrán, reumatismo, enfermedad venérea, las raíces de esta especie son muy tóxicas), y *A. odoratissima* (mordeduras de serpiente, estimulante, diurético, estomáquico, y febrífugo). Los nombres comunes de las especies usadas en el occidente de Nicaragua son raíz de estrella (*A. constricta*) y guaco (*A. grandiflora*, *A. odoratissima*). La mayoría de las especies *Aristolochia* contienen ácido aristolóquico que es conocido como mutagénico y carcinogénico para animales (comunicación personal con Felix Coe, PhD, Universidad de Connecticut, 13 de julio de 2009).

#### **e. Potencial para estudio**

La incriminación directa como agente etiológico en la población no es posible puesto que requeriría la identificación de aductores de ADN en el tejido renal. La identificación de especies *Aristolochia* en las áreas donde se cultivan granos proporcionaría un posible vínculo con la contaminación de alimentos. Estudios adicionales dependerían de análisis confiables de ácido aristolóquico en los alimentos y remedios herbarios.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. Debido a su naturaleza establecida como nefrotoxina, el ácido aristolóquico debe ser investigado.
- ii. La investigación debe identificar la planta en los campos donde se cultivan los alimentos y debe determinar si se usan remedios herbarios y sus fuentes.
- iii. Si es identificado como un posible contaminante, se podrían realizar análisis de harina y otros alimentos para la presencia de ácido aristolóquico.
- iv. Si hay datos disponibles sobre la ocurrencia de cánceres uroteliales en pacientes con ERC, éstos podrían proporcionar una corroboración adicional del ácido aristolóquico como agente etiológico.
- v. Dependiendo de los resultados de las investigaciones anteriores, tal vez valga la pena examinar el tejido renal disponible para la presencia de aductores de ADN inducidos por el ácido aristolóquico.

## 9. Medicamentos

### **a. Antecedentes**

Los medicamentos son una causa común de lesión renal aguda y se puede asociar con la ERC. Los medicamentos comúnmente asociados con lesión renal aguda están listados en la Tabla 13. Una de las epidemias clásicas de ERC fue asociada con el uso de analgésicos combinados, específicamente los que contienen fenacetina (un precursor del acetaminofén). (Sandler DP, 1989) La nefropatía analgésica fue asociada con fenacetina manifestada con necrosis papilar renal y nefritis intersticial crónica en el contexto de consumo prolongado y excesivo. Lo más apremiante con respecto a una asociación entre el uso de analgésicos y la ERC es que ha habido una marcada reducción en ERC debido a analgésicos a raíz de las intervenciones de salud pública que disminuyeron la disponibilidad de mezclas analgésicas que contienen fenacetina y otros analgésicos combinados.

**Tabla 13. Medicamentos asociados con lesión renal aguda y ERC.**

Los medicamentos en negrilla son los que pueden ser comúnmente usados en Nicaragua.

Síndrome clínico		Agente causativo
Lesión renal aguda	Pre-renal/hemodinámica	Inhibidores de calcineurina Contraste radiológico yodado <b>IECAs</b> <b>Antagonistas de los Receptores de Angiotensina (ARA)</b> <b>AINES</b>
	Necrosis tubular aguda	<b>Aminoglicósidos</b> Amfotericina B Cisplatina Otros antibióticos
	Nefritis intersticial aguda	<b>Penicilinas, cefalosporinas</b> Sulfonamidas Rifampicina <b>AINES</b>
	Post-renal	Aciclovir Indinavir Sulfadiazida
	Otro	Agentes catárticos de fosfato Preparaciones que contienen maltosa
Enfermedad renal crónica	Tubulointersticial	Litio <b>Analgésicos (fenacetina)</b> Inhibidores de calcineurina Cisplatina Nitrosurea
	Glomerular/nefrótico	Oro <b>AINES</b> Penicilamina

Los antiinflamatorios no esteroides comunes (AINES) incluyen ibuprofeno, naprosin y diclofenac, que se utilizan extensamente en Nicaragua. La insuficiencia renal asociada exclusivamente con AINES es inusual; AINES a menudo son una causa de disfunción renal aguda en el contexto de una depleción de volumen severa u otras nefrotoxinas puesto que afectan la capacidad del sistema vascular renal para aumentar la perfusión en situaciones de estrés. Esto puede predisponer las células tubulares renales al daño hipóxico. La combinación de AINES con inhibidores de la ECA, contraste intravenoso, depleción de volumen o aminoglicósidos es una causa relativamente común de la disfunción renal aguda, sobre todo en individuos con una enfermedad renal preexistente o enfermedad sistémica aguda.

Los aminoglicósidos son antibióticos de amplio espectro que requieren administración intravenosa o intramuscular. Son altamente eficaces contra la mayoría de las bacterias Gramnegativas y tienen una actividad variable contra muchas bacterias Grampositivas.

Es bien conocido que los aminoglicósidos causan insuficiencia renal, y sus factores de riesgo incluyen una enfermedad renal preexistente, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, edad avanzada, y deshidratación/depleción de volumen. Estudios más antiguos en Estados Unidos muestran un riesgo de nefrotoxicidad en un rango de 10-20% (definida por una disminución del 50% o más en el aclaramiento calculado de la creatinina) (Moore RD, 1984). Kanamicina se sigue usando en Nicaragua ya que se puede administrar en forma intramuscular; está ampliamente disponible en las farmacias locales. La gentamicina es usada también.

Además de los medicamentos convencionales recetados, los medicamentos tradicionales o herbarios pueden ser también una causa de daño renal. Anteriormente resumimos el vínculo entre este ácido aristolóquico, un componente común de medicinas tradicionales, y los casos de ERC en pacientes que tomaban remedios herbarios, así como la asociación entre la ingesta de litargirio y la ERC. Además de estas causas establecidas de ERC, es posible que otros medicamentos herbarios se puedan asociar a la ERC.

#### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

En comunicaciones tanto con los médicos y los trabajadores afectados, el uso de analgésicos y antibióticos es común. En combinación con la severa depleción de volumen, es posible que ocurra una insuficiencia renal aguda. Teóricamente, los insultos recurrentes podrían conducir a fibrosis renal y progresión a insuficiencia renal. De manera similar, hay informes de uso extenso de remedios tradicionales en Nicaragua y estos informes son consistentes con el uso de remedios tradicionales en sociedades sin acceso a medicamentos convencionales recetados.

#### **c. Probabilidad de causar ERC**

Es improbable que los medicamentos sean la única causa primaria en individuos de otra manera saludables, pero en la presencia de otros factores de iniciación o susceptibilidad, AINES, otros analgésicos y antibióticos aminoglicósidos pueden causar una lesión renal aguda. De manera similar, los remedios herbarios, sobre todo aquellos que contienen ácido aristolóquico, son causas conocidas de ERC.

#### **d. Probabilidad de exposición**

El uso de estos medicamentos es relativamente común entre trabajadores agrícolas en Nicaragua.

#### **e. Potencial para estudio**

Un estudio directo en este tiempo no es factible; sin embargo, existen varias oportunidades para evaluar más completamente el papel de AINES, otros analgésicos y el uso de aminoglicósidos:

- i. Las preguntas acerca de estos medicamentos se pueden incluir en cualquier instrumento de encuesta. Los aminoglicósidos debe estar sujetos al recuerdo

razonable puesto que serían inyectados en el contexto de una enfermedad bacteriana sospechada.

- ii. Los expedientes médicos en el ISA pueden contener información acerca de la administración de medicamentos.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. Debido a su uso común y naturaleza establecida como nefrotoxinas, AINES, el uso combinado de analgésicos y aminoglicósidos, así como el uso de remedios herbarios tradicionales, deben ser investigados.
- ii. Los medios de investigación potenciales incluyen cuestionarios a los sujetos y revisión de las historias clínicas.
- iii. Las entrevistas con los informantes claves (por ejemplo, expertos nicaragüenses, médicos tradicionales) pueden proporcionar información acerca de los tipos de medicamentos herbarios más frecuentemente usados en el noroeste de Nicaragua.

## **10. Alcohol**

### **a. Antecedentes**

En numerosos estudios epidemiológicos en los Estados Unidos y en otros lugares, el alcohol no ha sido asociado con el desarrollo o la progresión de una enfermedad renal crónica. Se desconoce si esto refleja las posibles ventajas cardiovasculares asociadas con el consumo moderado de alcohol o el riesgo competitivo de otras causas de muerte, incluyendo las enfermedades hepáticas y las muertes accidentales. En teoría, el alcohol ejerce un efecto diurético y podría exacerbar la depleción de volumen para los individuos en un ambiente donde son vulnerables a la depleción de volumen. El consumo excesivo de alcohol está asociado con la hiperuricemia, y hay evidencia sugestiva que la hiperuricemia puede tener un efecto adverso en la función renal, ambas a través de la vasoconstricción local y la hipertensión sistémica (Heinig y Johnson, 2006).

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Aunque no tenemos datos, suponemos que es más probable que el alcohol sea consumido por hombres. No tenemos ninguna información en cuanto a si el consumo de alcohol es más alto en Chinandega y León en comparación con otras áreas del país.

El consumo de alcohol ha sido evaluado en 14 estudios, y ha sido asociado con un riesgo más alto en ocho de ellos (véase la sección \_\_\_\_). Debido a preocupaciones acerca del efecto específico del guaro lija (véase más adelante), los estudios que han examinado los distintos tipos de alcohol pueden proporcionar mejor información. En general, la evidencia epidemiológica para hacer una asociación entre el alcohol y la ERC en Nicaragua no es particularmente fuerte.

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Basado en múltiples estudios en diferentes poblaciones, no se considera que el consumo de alcohol causa ERC (Elsayed, 2007). Sin embargo, contribuye a la depleción de volumen y por ende potencialmente podría aumentar la susceptibilidad del riñón a otras exposiciones que causan ERC.

### **d. Probabilidad de exposición**

Se conoce que el alcohol es consumido extensamente.

### **e. Potencial para estudio**

La única fuente de información acerca del consumo de alcohol en el pasado y actualmente es autoreportado. Los informes acerca del consumo de alcohol pueden ser susceptibles a sesgos de memoria.

### **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. La principal evidencia a favor de la hipótesis del alcohol es el supuesto mayor consumo entre los hombres y su asociación con la ERC en varios estudios.
- ii. No estamos tratando esto como una hipótesis de alta prioridad.
- iii. Incluiremos preguntas sobre alcohol en los cuestionarios a medida que la oportunidad se presente. El enfoque específico será el consumo de alcohol antes de una exposición a trabajo intenso.

## **11. Guaro lija**

### **a. Antecedentes**

Basado en nuestro conocimiento actual, que proviene sobre todo del Centro para el Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, pero que ha sido corroborado en parte por otros, el guaro lija (o simplemente "lija") es una forma de ron que se produce en una destilería comercial, probablemente en condiciones apropiadas y seguras, y después se envía a granel a pequeños distribuidores y minoristas independientes donde es procesado aún más y después es vendido en bolsas de plástico a los consumidores individuales [comunicación personal por teléfono, CDC, 2005]. En el momento de producción, el ron es igual al que eventualmente se vende en botellas, pero tiene una concentración mucho más alta de etanol (95%). El guaro lija no se debe confundir con el alcohol hecho en casa (aunque todavía hay cierta confusión de parte nuestra en esta materia). Un estudio de la CDC preguntó acerca del alcohol hecho en casa y encontró que el consumo es infrecuente (<5%) y no está asociado con ERC.

Se ha sugerido que el guaro lija tiene una asociación independiente con la incidencia de ERC, aparte de que es simplemente una forma de alcohol, posiblemente debido a la introducción de algunas toxinas en alguna parte de la cadena entre la producción en la fábrica y el consumo individual. Después de la producción, el alcohol concentrado es enviado a granel en contenedores de almacenamiento, que parecen ser nuevos en la destilería, pero más adelante pueden ser transferidos a contenedores usados. Existe la

preocupación de que estos contenedores pueden haberse utilizado anteriormente para almacenar plaguicidas y otros productos químicos y pueden contener residuos y/o que parte del material plástico en el interior de los contenedores está disolviendo el líquido, sobre todo porque el etanol es un solvente excelente. Los distribuidores y minoristas independientes diluyen el alcohol concentrado con agua y después lo empaacan en unidades individuales (típicamente bolsas plásticas) para su venta. Adulterantes tóxicos se puede usar durante este proceso. En el 2006, hubo un brote de envenenamiento en los departamentos de Leon, Chinandega y Managua que fue rastreado a la adición de metanol al guaro lija (<http://www.paho.org/english/dd/Ped/nicaraguaMetanol.htm>). Aunque el metanol en sí no causa ERC, esto demuestra que se ha agregado un adulterante de manera extensa por lo menos en una ocasión.

#### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Aunque no tenemos datos, suponemos que es más probable que el guaro lija sea consumido por hombres. Tampoco tenemos información en cuanto a si el consumo de lija es más alto en Chinandega y León en comparación con otras áreas del país. Una posibilidad alternativa es que probablemente ha ocurrido más adulteración en esta región, como fue el caso con el incidente de envenenamiento por metanol. Se esperaría que el consumo de lija fuera más común entre los segmentos más pobres de la población. Los datos de un estudio indican que la ERC está asociada con una situación socioeconómica baja medida por los logros educativos (Comité de Salud de la Ciudad Hermana de Brookline, 2008).

Todos los estudios que reportaron sobre el consumo de lija (n=6) encontraron asociaciones positivas de intensidad moderada a fuerte (cocientes de probabilidades=2.0-11.0) que, cuando fueron reportadas, eran estadísticamente significativas.

El consumo de lija ha sido evaluado en seis estudios, y ha sido asociado con un riesgo más alto en todos ellos (véase tabla 10i), con cocientes de probabilidades que oscilan entre 2.0 y 11.0. En algunos estudios, el consumo de lija, pero no todas las formas de alcohol, fue asociado. El estudio en Chinandega por Alonso en 2002 encontró un riesgo elevado global de ERC asociado con el consumo de alcohol (no está claro cómo está definido) (cociente de probabilidades=4.3), pero solamente con lija (10.8) y no con ron en botella (0.8) o cerveza (0.3).

#### **c. Probabilidad de causar ERC**

Los adulterantes típicos que se agregan al alcohol incluyen metanol, dietileno glicol y glicol de etileno. Ninguno de estos adulterantes son causas conocidas de ERC, pero el metanol y el glicol de etileno, si son ingeridos en cantidad suficiente, pueden causar una toxicidad severa, incluyendo insuficiencia renal aguda. Sin embargo, localizamos un estudio con animales y un informe de un solo caso sobre un consumidor crónico de alcohol de 36 años que sugieren la posibilidad de que el envenenamiento subletal por glicol de etileno podría causar ERC (Roberts, 1969; Nizze 1997). La exposición en el

informe del caso era la ingesta de glicol de etileno 3-4 veces 12 años antes del diagnóstico. También ha habido casos de nefropatía por plomo asociados con ingesta de licor ilícito, que se piensa se debe al uso de contenedores soldados con plomo, como radiadores, para destilar el alcohol. Si el guaro lija es diluido con dichos adulterantes podría causar una nefropatía crónica por plomo.

Sin saber la identidad de los plaguicidas que pudieran formar un residuo o la naturaleza del revestimiento plástico, no podemos evaluar si causan ERC.

#### **d. Probabilidad de exposición**

El guaro lija es conocido por su amplia disponibilidad y consumo. Además, el problema del reuso de contenedores es bien conocido en Centroamérica. Asimismo, el episodio de envenamamiento con metanol demuestra que la práctica de adulteración ha ocurrido por lo menos una vez. Es posible que la adulteración haya llegado a ser más común en los años noventa. En los años ochenta, la red de distribución fue centralizada. A principios de los años noventa, la distribución fue descentralizada y entregada a pequeños distribuidores privados, presumiblemente resultando en menos control de las prácticas.

En el 2004, la CDC de los Estados Unidos examinó 47 muestras de lija, así como 5 muestras adicionales de ron comercial para isoamil, metanol, glicol de etileno, dietileno glicol y varios metales pesados (cromo, antimonio, cadmio, mercurio, bismuto) (comunicación por correo electrónico (17/2/09)). La mayoría de las muestras excedieron el Nivel Contaminante Máximo de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos para el agua potable, aunque la pertinencia de esta medida para las cantidades de alcohol consumidas por día no está clara. Muchas de las muestras, incluyendo el ron comercial, tenían muy altos niveles de antimonio, que es común en el suelo y por ende puede encontrar su camino hasta los barriles de madera de almacenamiento.

En respuesta al incidente de envenenamiento por metanol, la venta de lija fue oficialmente prohibida, aunque no está claro hasta qué grado continúa su venta y consumo.

#### **e. Potencial para estudio**

Carecemos de información detallada acerca de la fabricación, distribución y venta de lija, incluyendo la frecuencia en que se han usado adulterantes. Además, la mayor parte de la información que tenemos es de segunda mano. No hay muestras de lija de años anteriores, y no está claro si analizar muestras de lija actuales proporcionará información adicional porque la adulteración probablemente haya sido episódica y es más probable que haya ocurrido en el pasado. No hay otras fuentes de información sobre exposiciones actuales o anteriores que no sean los auto-reportados, que limitan nuestra capacidad para evaluar las exposiciones anteriores. En este momento, las personas pueden estar renuentes a informar sobre el uso de lija ya sea porque están conscientes que compite con las exposiciones relacionadas con el trabajo o porque es ilegal.

## **f. Conclusiones/recomendaciones**

- i. La principal evidencia a favor de la hipótesis de la lija es el supuesto mayor consumo entre los hombres y su recurrente asociación fuerte con la ERC en varios estudios. Sin embargo, debido a las dificultades en identificar un contaminante que probablemente haya estado presente solo históricamente y esporádicamente, puede que sea difícil avanzar mucho en la investigación del papel potencial del consumo de lija.
- ii. Será útil hablar con los funcionarios del Ministerio de Salud, el personal del orden público y otros contactos para comprender mejor las prácticas pasadas y actuales con respecto a la fabricación, distribución, venta y consumo de lija, así como el valor potencial de analizar las muestras actuales.

## **12. Cálculos renales**

### **a. Antecedentes**

La nefrolitiasis es una causa reconocida de ERT (Gambaro, 2001), pero en una serie de 1.391 pacientes que iniciaban diálisis en Francia representó únicamente 3% de los casos y la mitad de éstos estaban relacionados con una infección crónica (nefrolitiasis con la presencia de cálculos por estruvita) (Jungers, 2004). Gillen y otros usaron la base de datos de la Encuesta Nacional de Examinación de la Salud y Nutrición (NHANES) para examinar la relación de una historia de cálculos renales con una TFGe y encontró una relación significativa, pero solamente en aquellos con un IMC >27 kg/m<sup>2</sup> (Gillen, 2005). En dichos sujetos, el riesgo de tener una TFGe entre 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en aquellos con una historia de cálculos era 1.87 la de aquellos sin dicha historia.

Es conocido que los cálculos ocurren más comúnmente en personas que trabajan a altas temperaturas ambientales (Borghini, 1993) y que en los Estados Unidos existe una asociación entre la temperatura ambiental y el riesgo de nefrolitiasis (Fakheri, 2009). Por lo tanto, bien puede haber un mayor riesgo de cálculos renales y posiblemente está relacionado con la ERC en Nicaragua.

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Ningún estudio ha examinado la relación entre la ERC y los cálculos renales en Nicaragua. Sin embargo, nos han informado que la mitad de los pacientes con un diagnóstico de ERC tiene evidencia de cálculos renales por ultrasonido (comunicación personal con el director del Hospital Gaspar García Laviana) y en otras conversaciones varios observadores comentaron acerca de la alta prevalencia de cálculos renales en la población nicaragüense, incluso aquellos sin ERC. El riesgo más alto en los trabajadores a altas temperaturas ambientales sería consistente con el patrón observado en Nicaragua.

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Aunque puede causar una ERC, es una causa infrecuente en países desarrollados templados. No somos conscientes de la evidencia con respecto a su frecuencia en países subdesarrollados semi-tropicales. La presencia de las piedras del riñón puede conducir a la mayor exposición con los agentes nefrotóxicos durante el curso del tratamiento; éstos incluyen NSAIDs y los antibióticos potencialmente nefrotóxicos.

### **d. Probabilidad de exposición**

Las temperaturas altas y la deshidratación son factores de riesgo conocidos.

### **e. Potencial para estudio**

Si hay imágenes o informes de ultrasonido de pacientes con ERC, una revisión sistemática sería muy factible.

### **f. Conclusiones/recomendaciones**

i. 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 sintomática. Sin embargo, dada la facilidad de la identificación con los ultrasonidos existentes y la alta prevalencia reportada de ERC en la población, sería importante investigar.

ii. Los informes y los ultrasonidos que existen deben ser examinados tanto de una población con ERC como un grupo de control apropiado.

## **13. Enfermedad renal estructural**

### **a. Antecedentes**

La enfermedad renal estructural abarca un grupo amplio de enfermedades renales tanto congénitas como adquiridas, que usualmente son fácilmente reconocibles por imágenes renales con ultrasonido o tomografía computarizada. En adultos, la enfermedad renal congénita más común, que ocurre en 1 de cada 400-1000 nacidos vivos, es la enfermedad renal poliquística del adulto con herencia dominante autosómica (Grantham, 2008). La TFGe reducida con frecuencia se desarrolla a los 40 años, con una edad mediana de ERT de 54 años. Por razones que son desconocidas, los hombres tienen una progresión más rápida a ERT que las mujeres. La enfermedad renal poliquística es fácilmente diagnosticada con ultrasonido renal en el 96% de los pacientes afectados que tienen por lo menos tres quistes unilaterales o bilaterales a los 30 años.

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Hay poca evidencia de la enfermedad estructural del riñón como contribuyente importante a la ERC en Nicaragua. Aunque algunos estudios epidemiológicos sugieren que la historia familiar puede ser un factor de riesgo para la ERC y muchas de las enfermedades renales estructurales tienen una mayor incidencia familiar debido a un componente genético, hay pocos o ningún dato radiológico para sustentar una incidencia tan alta de enfermedad renal estructural. Dada la disponibilidad de

imágenes por ultrasonido en Nicaragua, se esperaría que las anomalías estructurales ya se hubieran identificado como causa importante, si existieron. Además, estas enfermedades suelen estar dispersadas geográficamente y, aunque se agrupan en familias, una no esperaría que lleven a una prevalencia más alta de ERC en una región específica, debido a su rareza relativa en la población.

#### **c. Probabilidad de causar ERC**

Éstas son causas bien conocidas de ERC, pero no es probable que ocurran con suficiente frecuencia para explicar la alta prevalencia de ERC en el país.

#### **d. Probabilidad de exposición**

No hay razón de sospechar una incidencia más alta de estas enfermedades en la población nicaragüense y, con excepción de la enfermedad renal poliquística, son una causa poco frecuente de ERC alrededor del mundo.

#### **e. Potencial para estudio**

La mayoría de estas enfermedades son fácilmente identificadas en imágenes de ultrasonido y una revisión de los ultrasonidos de los pacientes con ERC podría fácilmente establecer la prevalencia de estas causas.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

i. Es improbable que la enfermedad renal estructural explique la mayor prevalencia de ERC en Nicaragua, pero su prevalencia se puede determinar fácilmente con una revisión de los ultrasonidos renales existentes.

ii. Planeamos revisar una muestra de ultrasonidos renales existentes para estimar la prevalencia de anomalías renales estructurales en la población.

## **14. Diabetes**

#### **a. Antecedentes**

La diabetes es una causa principal de ERC alrededor del mundo, sobre todo en el mundo desarrollado debido al empeoramiento de la epidemia de la obesidad. Hay dos tipos de diabetes. La diabetes tipo I es una de las enfermedades crónicas más comunes de la niñez. Se piensa que ocurre debido a la destrucción autoinmune de las células pancreáticas que producen insulina generando una deficiencia de insulina. Tiene una presentación de edad bimodal con picos de los cuatro a los seis años y de los 10 a los 14 años de edad. La diabetes tipo II es comúnmente una enfermedad de adultos obesos, que típicamente comienza después de los 40 años. Se está observando con creciente frecuencia en niños obesos, y ahora representa un tercio de los casos de diabetes mellitus en la niñez en los Estados Unidos. La duración mediana de la diabetes antes del inicio de nefropatía es 12 años y la enfermedad renal diabética es marcada por el inicio de microalbuminuria, seguida por proteinuria abierta, disminuciones en la función renal y progresión a ERT en un período de 5 a 10 años. La enfermedad renal diabética eventualmente se desarrolla en 25-50% de los pacientes con diabetes, aunque estas tasas pueden ser sustancialmente más bajas con control

estricto de la presión arterial y glicemia. Ningún riesgo de género específico ha sido identificado.

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos de la ERC en Nicaragua**

Diez casos proporcionan información sobre la prevalencia de diabetes en esta área de Nicaragua; éstos incluyen seis estudios transversales y cuatro estudios de casos y controles (Tabla 3). Todos los estudios dependieron de información autoreportada con excepción del estudio de la Ciudad Hermana de Brookline en el cual se realizaron análisis aleatorios de la glucosa sin ayuno y un caso de diabetes fue definido como un nivel de azúcar en la sangre de  $\geq 200$ mg/dl. La prevalencia de diabetes fue por lo general baja, oscilando de 0-7,1% en cinco de los seis estudios transversales. Cuando estos datos fueron desglosados por estado de la enfermedad, casi todas las tasas de prevalencia eran bajas entre los casos y no casos (por ejemplo, 0-9.4%).

Se observaron excepciones en tres estudios que reportaron prevalencias con un rango de 15,4-24,3%. Tasas más altas fueron observadas en una población urbana de Chichigalpa (27,3%), entre casos en estadio 4 en La Isla y Candelaria (23,4%) y entre casos (23,1%) y controles (15,4%) reclutados en un hospital de León. Los tamaños de las muestras eran pequeños en la mayoría de los estudios, que quizás explican los resultados atípicos.

La baja prevalencia de diabetes, incluso entre casos con ERC, sugiere que si bien diabetes es un factor de riesgo importante para desarrollar ERC a nivel individual (Tabla 10f), probablemente explica solamente una pequeña porción del exceso de ocurrencias de ERC a nivel poblacional. La ausencia reportada de proteinuria significativa en los pacientes con ERC sería un argumento contra la diabetes como factor causal importante.

### **c. Probabilidad de causar ERC**

La diabetes es una causa bien conocida de ERC y la causa más común en muchos países desarrollados y no desarrollados.

**Tabla 13. Estimaciones de Prevalencia de Diabetes**

<b>Autor y Año</b>	<b>Ubicación</b>	<b>Prevalencia general (%)</b>	<b>Prevalencia en casos de ERC (%)</b>	<b>Prevalencia en No Casos (%)</b>
<b>Estudios transversales</b>				
Callejas Callejas, Alonzo Medrano, Mendoza Canales 2003	León y Chinandega	3.0	5.0	2.8
Callejas Callejas, Alonzo Medrano, Mendoza Canales 2003	Chinandega	1.8	8.3	1.3
Alonso, Callejas Callejas, Dominiguez Moya 2003	Chinandega	7.1	9.4	4.8
Torres, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	Chichigalpa	0 (área rural) 27.3 (área urbana)	ND	ND
Torres Lacourte, Gonzalez, Vanegas, Aragon 2008	La Isla y Candelaria	0.5 (La Isla) 1.3 (Candelaria)	23.4 en casos en estadio 4	ND
Aragon, Torres Lacourte, Gonzalez 2008	Noreste de León	1.1	0	ND
<b>Estudios de casos y controles</b>				
Castrillo, Bonilla, Estrada 2001	León	ND	23.1	15.4
Alonzo Medrano, Perea 2002	Chichigalpa	ND	0	2
Callejas Callejas, Alonso Medrano, Mendoza 2003	Chinandega	ND	0	0
Comité de Salud de la Ciudad Hermana 2008	Quezalguaque	ND	6.0 (análisis aleatorio de glucosa)	4.4 (análisis aleatorio de glucosa)

**d. Probabilidad de exposición**

Como ya señalamos, la diabetes no es común en la población, por lo que la nefropatía diabética tampoco sería común.

**e. Potencial para estudio**

La diabetes es fácilmente diagnosticada con simples análisis de sangre y orina y en la mayoría de los pacientes la nefropatía diabética es inicialmente diagnosticada por la

presencia de proteinuria en tiras de orina colorimétricas. Los registros existentes de pacientes con ERC deben proporcionar una estimación razonable de la prevalencia de la diabetes en la población con ERC, aunque puede proporcionar una leve subestimación ya que los casos leves pueden no haberse diagnosticado y los síntomas diabéticos pueden disminuir a medida que empeora la función renal.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

i. Basado en los datos disponibles, no parece que la diabetes es una causa principal de ERC en los trabajadores de la caña de azúcar. Sin embargo, como la diabetes es una causa bien conocida y común de ERC, su prevalencia en la población afectada debe estimarse.

ii. La revisión de los expedientes médicos serían los medios de información más eficaces para esta estimación y deben tener una confiabilidad razonable.

## **15. Hipertensión**

### **a. Antecedentes**

La hipertensión es una causa común de enfermedad renal y una consecuencia de ERC. Una hipertensión no controlada de larga duración es una causa bien conocida de ERC y, a lo largo de un período de 14-18 años, 1-3% de dichos pacientes desarrollará una enfermedad renal terminal. Debido que la hipertensión es altamente prevalente en sociedades desarrolladas, es una causa importante en el 25-40% de los casos de ERC. Sin embargo, la hipertensión ocurre también como una complicación de ERC. Alrededor del 80-85% de los pacientes con ERC tendrán hipertensión y la prevalencia de la hipertensión aumenta a medida que baja la TFGe, por lo que con una TFGe de 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, el 95% de los pacientes será hipertenso. Varios casos han mostrado que el control de la hipertensión es un factor importante para reducir la tasa de progresión de la ERC.

### **b. Consistencia con los datos epidemiológicos y patrones clínicos de la ERC en Nicaragua**

Los datos disponibles no sugieren que la hipertensión es un factor causal principal en la epidemia de ERC en Nicaragua. Debido que el inicio de la hipertensión esencial ocurre típicamente a los 30-50 años y la progresión a ERC ocurre a lo largo de 10-20 años, la ERC típicamente comienza a los 40-60 años, que es superior a la edad descrita en Nicaragua. Según los informes de los médicos en Nicaragua, a menudo la hipertensión no se observa al inicio de la ERC, sino que ocurre más tarde en la enfermedad. Se considera que la enfermedad renal hipertensora ocurre igualmente en ambos sexos y eso no explicaría el predominio masculino de la ERC en Nicaragua.

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Una causa bien aceptada de ERC.

### **d. Probabilidad de exposición**

Una dificultad para determinar la causalidad para los pacientes que no han recibido atención médica previamente y que presentan una disfunción renal e hipertensión es

que usualmente es imposible determinar si la ERC ha ocurrido como consecuencia de una hipertensión no controlada, o si la hipertensión es una complicación de la ERC. Habría que determinar la prevalencia de la hipertensión en una población no afectada (sin ERC) para determinar si se puede considerar como un factor causal.

#### **e. Potencial para estudio**

La revisión de los expedientes sería útil únicamente si los registros de la presión sanguínea están disponibles antes del inicio de la ERC. Si los datos de prevalencia en una población sin ERC están disponibles, ayudarían a evaluar el riesgo atribuible debido a la hipertensión, ya que se necesitaría una alta prevalencia de hipertensión antes del inicio de la ERC para explicar el alto riesgo de ERC.

#### **f. Conclusiones/Recomendaciones**

1. Aunque la hipertensión es una causa común de ERC en los países desarrollados y es un factor exacerbante en la progresión de la ERC, no parece ser una causa primaria común de ERC en Nicaragua.
2. Se debe hacer una revisión de los expedientes médicos para determinar la prevalencia de la hipertensión en la población. En particular, se debe identificar a pacientes con ERC incidental para que se pueda identificar la prevalencia de la hipertensión antes del inicio de la ERC.

## **16. Glomerulonefritis**

### **a. Antecedentes**

La glomerulonefritis es una causa común de ERC alrededor del mundo y en varios países, como Japón, es la causa principal. Comprende varias enfermedades distintas, incluso algunas con manifestaciones sistémicas, y algunas confinadas al riñón. La glomerulonefritis tiene una distribución etérea amplia con diferentes incidencias pico para las diferentes enfermedades específicas. Dependiendo de la causa específica, puede presentar una lesión renal aguda (glomerulonefritis aguda) o una enfermedad renal crónica. El uroanálisis es un componente crítico para llegar a un diagnóstico específico. Basado en el uroanálisis, los nefrólogos ampliamente dividen este grupo de enfermedades en aquellas que presentan un síndrome nefrótico y aquellas que presentan un síndrome nefrítico, aunque hay cierto traslape. El síndrome nefrótico está caracterizado por un alto grado de proteinuria con 4+ de proteinuria (albuminuria) en el análisis colorimétrico de la orina y más de 3.5 g/d de proteinuria en determinaciones cuantitativas. El síndrome nefrítico se caracteriza por la presencia de acúmulos de células rojas en el sedimento de la orina. Esas glomerulonefritis que se presentan como un síndrome nefrótico a menudo tienen una progresión a ERT con el tiempo. En contraste, las enfermedades que se presentan como síndrome nefrítico con frecuencia tienen un curso agudo y pueden presentarse con una disfunción renal aguda con progresión a ERT en cuestión de días o semanas si no son tratadas apropiadamente. Algunas de las glomerulonefritis parece que tienen una mayor incidencia en ciertas áreas geográficas, incluyendo una mayor incidencia de nefropatía de IgA en Japón y

nefropatía membranosa en China (que se cree es una manifestación de la alta prevalencia de hepatitis B en China).

#### **b. Probabilidad de causar ERC**

Son causas conocidas de ERC, pero son más comunes como una causa esporádica de ERC.

#### **c. Probabilidad de exposición**

No hay razón para sospechar un riesgo mayor en la población debido a una alta prevalencia de hepatitis B o C.

#### **d. Potencial para estudio**

Si la glomerulonefritis fuera una causa importante de ERC en la población, se esperaría que la mayoría de los pacientes tendrían 4+ de proteinuria en la prueba colorimétrica al inicio de la ERC, y la proteinuria suele persistir incluso cuando se presenta tarde. Una revisión de los expedientes médicos para la presencia de un alto grado de proteinuria proporcionaría un medio rápido para evaluar la contribución relativa de esta etiología.

#### **e. Conclusiones/recomendaciones**

- i. Es improbable que la glomerulonefritis es un contribuyente importante a la mayor prevalencia de ERC en la población estudiada.
- ii. La revisión de los expedientes médicos para la presencia de un alto nivel de proteinuria, diabetes e hipertensión proporciona un medio sencillo para estimar la prevalencia de los principales factores de riesgo y de la glomerulonefritis.

## **17. Infección en el tracto urinario**

#### **a. Antecedentes**

En múltiples estudios originados en Nicaragua, incluyendo los datos recolectados en el proyecto de la Ciudad Hermana de Quezalguaque (no incluido en la tabla), la infección del tracto urinario (ITU) ha sido asociada con ERC prevalente. En los Estados Unidos, la ITU es una causa infrecuente de ERC e insuficiencia renal, con individuos con enfermedad renal por ITU que típicamente desarrollan infecciones recurrentes a principios de la niñez debido a anomalías estructurales, incluyendo válvulas ureterales posteriores y obstrucción de la unión ureteropélvica. El reflujo vesicoureteral está definido como el paso retrógrado de la orina de la vejiga al tracto urinario superior. Es la anomalía urológica más común en los niños y puede predisponer a infecciones recurrentes en el tracto urinario. La pielonefritis severa y las infecciones recurrentes en el tracto urinario han sido asociadas con una subsecuente cicatrización renal, pero es una causa inusual de disfunción renal.

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos con respecto a la ERC en Nicaragua**

Diez estudios examinaron una historia de infecciones en el tracto urinario o en los riñones (Tabla 11e). En algunos estudios, la exposición fue definida como infecciones recurrentes. Los resultados de estos estudios fueron inconsistentes; seis encontraron asociaciones positivas de intensidad moderada a alta (cocientes de probabilidades=1.4-5.4), mientras que cuatro tenían resultados esencialmente nulos. Tres de los seis estudios positivos tenían resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, solo algunos de los estudios controlaron las variables confusoras. Los dos estudios que controlaron por lo menos el sexo y la edad encontraron riesgos un 1.4 y 3.2 más elevados (Castrillo, 2001; Lopez Arteaga, 2005).

Las principales dificultades con estos datos son las definiciones y la determinación de las ITU, tanto por el individuo que puede estar relatando una historia de ITU como por el médico que pudo haberle dado el diagnóstico al individuo. Basado en comunicaciones personales con los residentes comunitarios y los médicos durante el viaje de investigación, en algunos casos las ITU son diagnosticadas simplemente basadas en dolor lateral o disuria, y hay poca evidencia concluyente. Muchas veces esto llevaría al uso de medicamentos recetados, incluyendo antibióticos (según los trabajadores) o el uso de remedios herbarios (según informe de los médicos'). Por consiguiente, surge la pregunta, suponiendo que hay una asociación entre un individuo que recuerda una historia de ITU y enfermedad renal prevalente y que no está motivada por un sesgo de atribución, si un tratamiento para "ITU" podría estar implicado. Por último, las enfermedades transmitidas sexualmente, incluyendo la gonorrea y la clamidia, son una causa mucho más común de disuria en hombres adultos que las ITU. Estas ETS no están asociadas con la ERC.

### **c. Probabilidad de causar ERC**

Las ITU son una inusual causa de insuficiencia renal.

### **d. Probabilidad de exposición**

Las ITU son muy comunes en todas las poblaciones pediátricas, sobre todo entre las niñas, y sigue siendo común en mujeres adultas. Las ITU son excepcionalmente inusuales en jóvenes (hombres) adolescentes y hombres adultos.

### **e. Potencial para estudio**

Se podría abordar en un estudio de niños donde hay menos sesgo de memoria; sin embargo, la utilidad de esto es baja.

### **f. Conclusiones/recomendaciones**

Baja prioridad para un estudio, con la excepción de preguntas acerca de la administración de medicamentos y evaluación de la administración de medicamentos para dolor lateral y disuria en trabajadores adultos masculinos.

## 16. Genética y ERC

### **a. Antecedentes**

Múltiples evidencias sugieren que la susceptibilidad de desarrollar una ERC tiene un componente genético importante. Hay varias formas específicas de enfermedad renal que son causadas por mutaciones en un solo gen, incluyendo enfermedad renal poliquística, síndrome de Alport, algunas formas de esclerosis glomerular segmentaria y focal, y algunas formas de enfermedad tubulointersticial (incluyendo aquellas asociadas con una mutación en el gen de uromodulina (UMOD) que está vinculada a la enfermedad renal quística medular). Además, ahora hay evidencia extensa que sugiere que la enfermedad renal en la población en general tiene un componente genético. Múltiples enfoques se han empleado en un esfuerzo para identificar estos genes con resultados limitados.

En el enfoque del gen candidato, genes específicos son seleccionados para un análisis basado en una función o un producto del gen que está estrechamente relacionado con una enfermedad renal. Desde 1999, más de 100 artículos se han publicado sobre gen candidato en la ERC. Este método es muy sensible, pero es difícil determinar la importancia relativa del gen candidato e independientemente replicar los resultados de los estudios. Estos estudios son también desafiantes debido a la edad tardía del inicio y porque el análisis del vínculo ha sugerido que no hay genes de alta penetración (> cuatro veces más riesgo) en poblaciones de descendencia europea (Fox, 2004; Hunt, 2004). Si el patrón de la lesión renal en la población nicaragüense es consistente con una enfermedad renal con una patofisiología genética establecida, el enfoque del gen candidato podría confirmar una mutación común.

El enfoque de tamizaje del genoma es más difícil, consume mucho tiempo, y es costoso, pero tiene la ventaja de poder localizar nuevos genes que no han sido descubiertos hasta la fecha. Aproximadamente 400 marcadores genéticos que identifican lugares uniformemente espaciados a lo largo de cada uno de los cromosomas humanos son genotipados en familias con múltiples casos de enfermedad renal. El análisis de vinculación determina qué partes de qué cromosomas están siendo heredadas en una enfermedad renal. Esta técnica llevó al descubrimiento de genes como MYH9 (Kao, 2008) en afroamericanos. Esta técnica depende del desarrollo de un mapa de ligamiento para identificar lugares uniformemente espaciados a lo largo del cromosoma y consume mucho tiempo y es costosa.

### **b. Consistencia con los patrones demográficos y los datos epidemiológicos de la ERC en Nicaragua**

Se esperaría que las enfermedades genéticas tuvieran una aglomeración familiar, y aunque ha habido cierta sugerencia de un riesgo creciente de ERC en familias, la extensión de la aglomeración familiar en Nicaragua es incierta. El predominio masculino puede ser también consistente con un rasgo recesivo vinculado al gen X, pero dichas enfermedades son transmitidas a la progenie masculina por la madre y, por lo tanto, típicamente saltan generaciones. Sin embargo, como se señaló anteriormente,

la enfermedad renal poliquística dominante autosomal parece progresar más rápidamente en los hombres y aunque una prevalencia mayor de la enfermedad renal poliquística es improbable, como ya se señaló, es concebible que exista alguna otra enfermedad genética con expresión diferenciada en hombres y mujeres. Cabe señalar que hay enfermedades renales tubulointersticiales dominantes autosomales que pueden tener una presencia de ERT en la cuarta y quinta década de la vida, que siguen el tipo y el curso de la ERC observada en Nicaragua, pero en ausencia de conglomerados familiares fuertes, estas enfermedades genéticas serían improbables (Bleyer, 2009).

#### **c. Probabilidad de causar ERC**

En ausencia de una fuerte conglomeración familiar, es improbable que la ERC en Nicaragua se deba a una mutación de gen. Sin embargo, es posible que un factor genético, en lugar de ser etiológico, aumenta la susceptibilidad de la población, tal como se ha descrito para el gen MYH9 y el riesgo de ERT en afroamericanos.

#### **d. Probabilidad de exposición**

Desconocida.

#### ***e. Potencial para estudio***

El análisis genético sería prohibitivamente costoso y con pocas probabilidades de ser de alto rendimiento con las técnicas actuales. Un estudio prospectivo que investigue la aglomeración familiar podría identificar la posibilidad de mutaciones de genes individuales, pero la evidencia existente no sugiere una fuerte aglomeración familiar, por lo que dicho estudio sería de bajo rendimiento. El costo de un análisis genético está disminuyendo mucho con el tiempo y es relativamente barato recolectar y almacenar ADN para un estudio en el futuro. Sin embargo, dichos estudios probablemente ocurrirían más allá del período de tiempo del proyecto previsto.

#### **f. Conclusiones/recomendaciones**

i. 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 posiblemente no tendría un impacto inmediato en la población en riesgo.

ii. Ningún componente analítico genético está planificado en el corto plazo, pero recomendamos almacenar sueros sanguíneos para pruebas genéticas subsiguientes si una aglomeración familiar es observada o una hipótesis que sugiere una predisposición genética llega a ser más probable.

## **IV. ACTIVIDADES RECOMENDADAS**

### **A. Introducción**

Las secciones precedentes demuestran que la ERC constituye claramente un problema en el noroeste de Nicaragua, pues presenta características que son inusuales en relación con los patrones típicos de la ERC. Además, los estudios que se han conducido hasta la fecha han logrado más bien definir la naturaleza del problema e identificar hipótesis, que identificar sus causas. Entre las razones por las cuales no se ha avanzado más se encuentran la falta de recursos y coordinación y la falta de acceso a fuentes importantes de datos, así como lo que parece ser la complejidad inherente del problema, incluida la posibilidad de que haya varios factores interactuando entre sí.

La necesidad de lidiar con las exposiciones históricas, al igual que las actuales, introduce un nivel más de complejidad. En parte, esto se debe a que los posibles períodos de inducción y latencia entre la exposición y el diagnóstico de la enfermedad son desconocidos y podrían abarcar una amplia gama. De igual importancia, no es difícil imaginarse que las exposiciones pueden haber cambiado, ya sea que se relacionen o no con factores ocupacionales. Por una parte, el conocer los factores actuales que están ocasionando la ERC es importante para diseñar intervenciones destinadas a prevenir las muertes futuras. Al mismo tiempo, la denuncia interpuesta ante el Banco Mundial se hizo a nombre de trabajadores cuya mediana de años en que fueron diagnosticados fue 2002, basado en los datos recopilados por ASOCHIVIDA entre sus miembros. Aunque el análisis de la exposición actual no encuentre ninguna asociación con las prácticas laborales, no significa que no pudieron haber jugado un papel en el pasado.

En la sección anterior, tratamos de dar un paso hacia atrás para revisar todas las hipótesis que pudieran tener que considerarse, con base en los conocimientos sobre las causas generales de la ERC y en factores no tan bien establecidos que podrían estar operando en Nicaragua. El dilema que surge con claridad al revisar estas hipótesis es que las exposiciones que quizá experimenten muchas personas (aunque sobre todo los varones) en el noroeste de Nicaragua no están claramente asociadas con la ERC, mientras que los factores que son causa evidente de ERC quizá no sean lo suficientemente comunes y/o tengan un patrón de exposiciones que no se correlacione con la frecuencia relativa de la enfermedad.

En consecuencia, hemos concluido que cabe proponer el conjunto de las siguientes nueve actividades que, al menos, aluden a toda la gama de hipótesis, aunque al mismo tiempo concentran la atención primaria y los recursos en las áreas que consideramos de la más alta prioridad, fundamentados tanto en las inquietudes de las partes como en nuestra propia evaluación:

1. Muestreo ambiental
2. Análisis de muestras biológicas

3. Observación en el trabajo
4. Estudio de cohortes
5. Revisión de registros médicos
6. Examen general de orina en adolescentes
7. Biopsias post mórtem
8. Entrevistas con proveedores clave de información
9. Otras actividades posibles

A fin de explicar con más detalle la razón de seleccionar estas actividades, es importante volver al mandato original del proceso del Diálogo, el cual consistía en elaborar recomendaciones para actividades que pudieran llevar a responder las dos preguntas siguientes:

1. ¿Cuáles son las causas de la IRC en la zona occidental de Nicaragua, un área que incluye el Ingenio San Antonio y sus cañales?
2. ¿Existe alguna relación entre las prácticas del Ingenio San Antonio y las causas de la IRC?

Estas preguntas se traslapan, pero no son idénticas; por ejemplo, es posible llegar a una determinación con respecto a las exposiciones ocupacionales sin identificar las causas de la ERC en la región (figura 7). Además, las actividades destinadas a responder la pregunta relacionada con la responsabilidad de la NSEL pueden ser más focalizadas y moderadas en su alcance —y por lo tanto menos caras y prolongadas— que un conjunto de actividades enmarcadas por la primera pregunta. Finalmente, aunque recalamos que la ciencia y la búsqueda de la causalidad siempre conllevan incertidumbre, la probabilidad de que un conjunto razonable de actividades pueda permitir sacar conclusiones sobre la posibilidad de que las prácticas del ISA hayan o no contribuido a la aparición de la ERC entre sus trabajadores es mucho mayor que en el caso de la pregunta causal más amplia.

Mientras tanto, a medida que el proceso del Diálogo se ha ido desarrollando, ha aclarado aún más lo siguiente:

- (1) el asunto del papel que juega la compañía es decisivo para que se den avances entre las partes;
- (2) el horizonte de tiempo debe ser lo más corto posible y consistente con los requisitos de la buena metodología científica; y
- (3) los fondos no son ilimitados.

Por todas estas razones, las actividades que recomendamos se destinan primordialmente a responder la pregunta relacionada con las prácticas ocupacionales y la mayoría de nuestros recursos se dirigen a abordar las hipótesis clave asociadas: exposición a los agroquímicos y las secuelas de la depleción de volumen y/o el daño muscular ocasionados por un trabajo agotador en condiciones ambientales estresantes.

Algunas de las actividades recomendadas en esta sección no se relacionan directamente con la exposición ocupacional, por ejemplo, el examen general de orina entre los adolescentes. Sin embargo, concluimos que era importante incluirlas al menos por tres razones. Primero, y más importante, debemos ocuparnos de la posibilidad de que haya factores, tanto ocupacionales como no ocupacionales, interactuando de manera sinérgica para aumentar enormemente el riesgo de ERC. Entre ellos se encuentran los factores no ocupacionales que pudieran no encajar en el patrón de exposiciones esperado según las características epidemiológicas de la ERC en Nicaragua, pero que cuando se combinan con una exposición ocupacional podrían producir la distribución observada de la enfermedad. Segundo, tenemos la oportunidad de hacer pruebas para detectar la presencia de causas establecidas de ERC que nunca han sido evaluadas y para las cuales quizá no vuelva a surgir otra oportunidad en mucho tiempo. Por consiguiente, algunas de las actividades propuestas, tales como las pruebas ambientales y biológicas para encontrar ácido aristolóquico y componentes de las emisiones volcánicas (metales pesados), tienen el fin de detectar la presencia de estas sustancias. Si no se encuentran presentes en cantidades significativas, estas hipótesis se pueden descartar. No obstante, si están presentes, sería más que lamentable haber perdido la oportunidad de identificar la causa de la epidemia por no haber seguido estas posibilidades. Finalmente, si el resultado de nuestro trabajo es que no encontramos ninguna asociación entre las prácticas ocupacionales y la ERC de los trabajadores del ISA, tanto nosotros como otras personas nos sentiremos más seguros de que los resultados son precisos y que no se deben a problemas con el estudio, si se identificara una alternativa verosímil, aunque no sea de manera definitiva.

Al llevar a cabo estas recomendaciones, también tendremos que mantener la flexibilidad. Los primeros resultados pueden llevarnos en direcciones que aquí no hemos detallado. Por ejemplo, si fuéramos a encontrar evidencia de que hay una exposición sustancial a metales pesados o al ácido aristolóquico o evidencia de señales tempranas de daños renales entre los adolescentes antes de que comiencen a trabajar, entonces, nos tocaría ajustar los planes para poder dar seguimiento a esos resultados con estudios que evalúen su posible efecto en la ERC en la región.

Una actividad que no hemos propuesto es otro estudio de prevalencia en la región. Aunque proporcionaría una información útil, hubo algunas inquietudes que nos llevaron a la conclusión de que no sería el uso más productivo de los recursos. Primero, ni los costos ni el tiempo necesarios para llevar a cabo dicho estudio son triviales, sobre todo porque exigiría posponer muchas de las demás actividades y también implicaría quizá añadir un año más a la duración del estudio. Segundo, tal como se describió anteriormente, en vista de que ya se han conducido varios estudios, a pesar de no ser perfectos, no parece que exista una alta probabilidad de que un estudio nuevo —aunque sea más riguroso— alcance conclusiones drásticamente diferentes. Además, actualmente hay otros grupos que están conduciendo o apenas iniciando estudios que pueden brindar una información comparable (véase la sección IV.B.9, *Otras actividades posibles*). Finalmente, igual que ocurrió con los estudios anteriores, es difícil imaginarse cómo un estudio más de prevalencia obviaría la necesidad de conducir estudios

analíticos que puedan realmente evaluar la exposición y efectuar pruebas en busca de asociaciones. Esto es particularmente válido porque es obvio que un estudio de prevalencia sólo puede evaluar los patrones actuales de la enfermedad; pero también debemos evaluar las asociaciones con base en la exposición y la enfermedad pasadas.

Aunque no sean recomendaciones específicas, entre los elementos clave de un estudio exitoso se encuentran la comunicación frecuente y abierta con las partes del Diálogo y la colaboración con las entidades y organizaciones nicaragüenses que han tratado de encontrar soluciones y que tienen responsabilidad en este problema. Como ejemplo de comunicación, hemos trabajado con los miembros de la junta de ASOCHIVIDA para lograr que comprendan las metas, el enfoque y los métodos de investigación, los cuales no son obvios para personas que no hayan sido capacitadas en esta área (véase el *Apéndice*). El objetivo fue facilitarles las herramientas para que aprecien el razonamiento que sustenta nuestras recomendaciones y puedan plantear preguntas críticas. Con miras al futuro, aunque estimamos que el estudio no se terminará en dos años, los resultados provisionales de diferentes actividades empezarán a estar disponibles mucho más pronto. Mantendremos a los miembros del Diálogo constantemente al tanto de los avances, así como de las dificultades que encontremos, y les pediremos su asesoría.

El Ministerio de Salud (MINSA) tiene la responsabilidad global de la condición de salud de la población nicaragüense y por mucho tiempo ha participado en esfuerzos para comprender este problema. Su participación es decisiva, no solo debido a la experiencia que tiene, sino también a su mandato.

Otro elemento clave de un estudio exitoso es solicitar y recibir insumos de otros científicos. Es mucho lo que está en juego en este estudio para que nuestros planes y actividades no sean escrutinados por revisores externos. El mecanismo que se utiliza para proporcionar este insumo en un estudio de investigación es una Junta Asesora Científica (SAB por sus siglas en inglés), integrada por un grupo de científicos escogidos por su experiencia en distintas áreas pertinentes para el estudio. De manera preliminar, proponemos una Junta Asesora Científica de cuatro miembros, dos de Nicaragua o de otro país de Centroamérica y dos de los Estados Unidos, Canadá o Europa, que se reuniría dos veces al año. La Junta Asesora Científica revisaría los diseños y los protocolos del estudio y los cambios sustantivos en los diseños y protocolos, así como asuntos relacionados con la implementación, tales como reclutamiento; recolección, procesamiento y análisis de datos; recolección, almacenamiento, procesamiento y análisis de muestras; y cuestiones éticas.

## **B. Recomendaciones específicas**

Hay tres categorías de actividades que recomendamos con respecto a la investigación de exposiciones ambientales y condiciones de trabajo en la región del noroeste de Nicaragua. La primera categoría consiste en un muestreo ambiental, el cual incluiría la recolección de muestras de suelo, agua potable y alimentos. La segunda categoría es

un muestreo biológico, en donde se efectuaría el análisis de metales, ácido aristolóquico y agroquímicos en muestras de sangre, orina y otras fuentes apropiadas. La tercera categoría consiste en efectuar observaciones en el trabajo, las que incluirían una evaluación de las prácticas de higiene industrial y las condiciones de trabajo, sobre todo con respecto a la depleción de volumen.

Reconocemos que un componente esencial de nuestro esfuerzo es lograr el acuerdo sobre los detalles finales de todos los elementos de diseño del estudio (p.ej., ubicaciones de las muestras, etc.) antes de la implementación, si esperamos que todas las partes interesadas acepten los resultados finales. En consecuencia, se discutirán todos los elementos de diseño con los representantes de la NSEL y con ASOCHIVIDA antes de la implementación y siempre será bienvenido un representante de cada grupo para que acompañe al equipo sobre el terreno. En las siguientes subsecciones se describe cada una de las tres categorías de actividades.

## **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.

No obstante, aunque se sabe que los metales son tóxicos para el riñón y fáciles de detectar en las muestras ambientales, los detalles concernientes a los agroquímicos son más complejos. De conformidad, recomendamos que el primer paso sea investigar la toxicología y las propiedades físicoquímicas de 20 agroquímicos, con el fin de elaborar una lista final apropiada de analitos, antes de conducir el análisis muy caro de agroquímicos en las muestras ambientales (sección IV.B.1.a). Las subpartes restantes de la sección IV.B.1 tratan de la recolección y análisis de muestras de suelo superficial (sección IV.B.1.b), agua potable (sección IV.B.1.c) y alimentos (sección IV.B.1.d).

### **a. Evaluación de agroquímicos**

Tanto los representantes de la NSEL como los de ASOCHIVIDA han expresado su deseo de que se efectúe una evaluación sistemática de las exposiciones a plaguicidas y su posible asociación con la ERC. Existe preocupación no solo por las exposiciones actuales y pasadas a los agroquímicos utilizados durante la producción de caña de azúcar, sino también por la posible exposición a agroquímicos que se utilizaron históricamente para producir otros cultivos, tales como el algodón.

La NSEL le ha facilitado a nuestro equipo una lista de los agroquímicos que se han utilizado en sus cañales. En esta lista se incluyen: Ametrex (ametrina CAS#834-12-8),

Finale (glufosinato de amonio CAS#77182-82-2), Karmex (diuron CAS#330-54-1), Hedonal (2,4-D CAS#94-75-7), Prowl (pendimetalin CAS# 40487-42-1), Roundup (glifosato CAS#1071-83-6), Forza (glifosato CAS#1071-83-6), Misil II (metsulfurón metil CAS# 74223-64-6, dicamba dimetilamina CAS#300-66-5), Advance (trifluralina CAS#1582-09-8), Velpar 75 (hexazinona CAS#51235-04-2), Racumin (cumatetralil CAS#5836-29-3), JADE (imidacloprida CAS#138261-41-3) y Atrazina (CAS# 1912-24-9). Además, los representantes de la NSEL han mencionado el Nemagón (dibromocloropropano CAS#96-12-8) y el DDT (CAS# 50-29-3) como agroquímicos adicionales que fueron utilizados históricamente en la región por las industrias que producían otros cultivos, tales como maní, banano y algodón.

De forma semejante, los miembros de la junta de ASOCHIVIDA también proporcionaron una lista de los agroquímicos que, según ellos, utilizó la NSEL. Esta lista incluye: Roundup (glifosato CAS#1071-83-6), Velpar 75 (hexazinona CAS#51235-04-2), Ametrex (ametrina, CAS#834-12-8), Karmex (diuron CAS#330-54-1), Gramoxeone (paraquat CAS#1910-42-5), Terbugran (terbufós CAS# 13071-79-9), Coumadin (warfarina CAS# 81-81-2), Arrivo (cipermetrina CAS# 52315-07-8), Atrazina (CAS# 1912-24-9) y Prowl (pendimetalin CAS# 40487-42-1).

Como comprobación externa de la lista de agroquímicos que pueden haber sido empleados en la producción de caña de azúcar, consultamos el banco de datos de PAN-Pesticides que cataloga el uso de plaguicidas en California (PAN-Pesticides Database, 2009). Según ese banco de datos, los agroquímicos atrazina, glifosato, pendimetalin y 2,4-D representan el 99% de los plaguicidas totales que se aplicaban a la caña de azúcar en California en 2007 (el último año para el cual actualmente se dispone de datos). Estos datos consideran las libras totales de los ingredientes activos aplicados a la caña de azúcar; pero no incluyen ingredientes inertes. Todos estos agroquímicos formaban parte de la lista proporcionada por la NSEL.

#### i. Evaluar la integridad/totalidad de la lista de agroquímicos

La lista arriba descrita incluye 20 agroquímicos que pueden haber sido utilizados en la región y a los cuales pueden haber sido expuestos, ocupacional o ambientalmente, los trabajadores de la NSEL. Para asegurarnos de que no haya omisiones clave, planeamos consultar con diversas fuentes adicionales, tales como el Ministerio de Agricultura de Nicaragua, otros productores de caña y los proveedores de agroquímicos, para determinar si hay otros agroquímicos que se puedan haber aplicado en esa región. Además, en la medida en que se disponga de la información, recopilaremos datos sobre las cantidades y los años de aplicación para cada agroquímico.

#### ii. Revisión toxicológica de agroquímicos

El análisis de los agroquímicos es muy caro y costaría \$800-1100 por muestra analizar todos las sustancias químicas de nuestra lista. Por lo tanto, antes de analizar las muestras de suelo superficial y de agua potable en busca de estos 20 agroquímicos,

recomendamos que un toxicólogo revise la literatura y determine si existe evidencia suficiente para sugerir que cada uno de ellos pudiera estar asociado con la ERC.

Con base en nuestra revisión inicial, parece que solo unos cuantos de los agroquímicos que puede haber utilizado la NSEL han demostrado una asociación con los efectos sobre el riñón: el glifosato (USEPA, 2009a), el paraquat (CDC, 2009; USEPA, 2009b) y la atrazina (ATSDR, 2009; USEPA, 2009c). Sin embargo, dado que tanto los representantes de la NSEL como los de ASOCHIVIDA se han concentrado en los agroquímicos como hipótesis primaria de preocupación, queremos ser cautelosos acerca de excluir los posibles contaminantes de inquietud y por lo tanto recomendamos que un toxicólogo conduzca una revisión más profunda de la literatura.

Con base en la revisión de la literatura, se categorizará cada agroquímico en uno de tres grupos: (1) agroquímicos que tengan evidencia de efectos sobre el riñón, en casos en que la sustancia química se haya vinculado al daño renal, (2) agroquímicos de posible inquietud, en los casos en donde no se hayan estudiado los efectos sobre el riñón o en los que el mecanismo de acción sería consistente con el daño renal y (3) agroquímicos que no muestren ninguna evidencia de efectos sobre el riñón, en casos en donde se investigó el daño renal como resultado de interés, pero no se observó ningún efecto, o en casos en que el mecanismo de acción no sea consistente con el daño renal.

### iii. Evaluar la pertinencia del muestreo ambiental

Como siguiente paso para evaluar todos los 20 agroquímicos, revisaremos sus propiedades físicas y químicas para comprender mejor cómo se esperaría que se comporte cada uno en el ambiente, así como su farmacocinética, con el objeto de comprender de mejor manera cómo se esperaría que cada uno de ellos se comporte en los humanos. Por ejemplo, se esperaría que los agroquímicos con vidas medias cortas en el ambiente se encuentren en el suelo superficial o en el agua potable sólo si se aplicaron muy recientemente, en tanto que los agroquímicos que tengan vidas medias largas quizá se detectarían más en el suelo superficial o en el agua potable aunque se hubieran aplicado años antes. El conocer cómo se comporta cada agroquímico en el ambiente será un componente clave al determinar si el muestreo del suelo superficial y/o el agua potable es una opción factible para evaluar la exposición a los agroquímicos.

De igual forma, revisaremos la farmacocinética para comprender mejor cómo se esperaría que cada uno de ellos se comporte en los humanos. Por ejemplo, algunos agroquímicos podrían medirse muy fácilmente en las muestras de orina y representar la exposición durante las últimas 24 horas, mientras que otros se podrían medir más fácilmente en muestras de sangre y representar la exposición a lo largo de un período más prolongado. El conocer cómo se comporta cada uno de los agroquímicos en los humanos será un componente clave al determinar si el muestreo biológico es una opción factible para evaluar la exposición a los agroquímicos.

#### iv. Elaborar una lista final de analitos por tipo de muestra

El objetivo final de este paso es preparar una lista de agroquímicos que puedan causar daño al riñón y determinar si es factible evaluar la exposición actual y/o histórica mediante un análisis en diferentes tipos de muestras. Los resultados de este paso importante se utilizarán para identificar una lista final de agroquímicos que se analizarán en las muestras de suelo superficial y agua potable, así como posiblemente en las muestras biológicas durante una fase posterior (no discutida en este informe). Quizá lo más importante es que presentaremos esta lista final de agroquímicos a los representantes de la NSEL y de ASOCHIVIDA y les daremos la información básica necesaria para justificar su inclusión o exclusión. Antes de conducir cualquier análisis, procuraremos obtener el acuerdo de ambas partes sobre los agroquímicos que se va a tratar de detectar.

#### **b. Muestras de suelo superficial**

Aún no se ha explorado en la región noroeste de Nicaragua el grado hasta el cual el suelo superficial puede estar contaminado con metales o agroquímicos. Es probable que los trabajadores agrícolas tengan niveles relativamente altos de exposición a contaminantes en el suelo superficial por la vía de ingestión incidental, así como la inhalación de polvo fugitivo. De igual forma, dada la presencia de suelo superficial expuesto, tanto en interiores como en exteriores, en muchas propiedades residenciales, los habitantes de esta región probablemente hayan sido expuestos a contaminantes en el suelo superficial mediante la ingestión incidental y la inhalación de polvo fugitivo.

Como primer paso para evaluar el posible papel del suelo superficial contaminado, proponemos recolectar aproximadamente 200 muestras de suelo superficial de los cañales y las comunidades de toda la región. Esta fase de muestreo no tiene por objeto realizar una caracterización integral de la contaminación del suelo superficial, sino que más bien se propone como un esfuerzo a nivel de tamizaje para evaluar los posibles riesgos a la salud humana asociados con la exposición ocupacional y residencial a metales (y potencialmente a los agroquímicos, dependiendo de los resultados del esfuerzo arriba descrito en la sección IV.B.1.a) en el suelo superficial mediante la ingestión incidental y la inhalación de polvo fugitivo.

#### i. Recolección de los datos

Proponemos recolectar un total de aproximadamente 200 muestras de suelo superficial tomadas de cinco categorías de campos agrícolas y de cinco diferentes zonas residenciales, todas ubicadas en la región noroeste de Nicaragua. Las cinco categorías de campos agrícolas incluyen:

- ◆ campos en el ISA que nunca se han utilizado para cultivos que no sean de caña de azúcar (20 muestras)

- ◆ campos en el ISA que actualmente se utilizan para caña de azúcar, pero que anteriormente se emplearon para otros cultivos (20 muestras)
- ◆ campos propiedad de terratenientes privados, pero arrendados y operados por la NSEL para producir caña de azúcar (20 muestras)
- ◆ campos que la NSEL no posee ni opera para producir caña de azúcar (20 muestras)
- ◆ campos que la NSEL no posee ni opera para producir otros cultivos que no sean caña de azúcar (20 muestras)

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. Proponemos recolectar 20 muestras de suelo superficial en exteriores de cada una de las cinco comunidades.

Los lugares exactos del muestreo en cada una de las categorías de campos agrícolas y en cada comunidad se seleccionarán para obtener una valoración espacial moderada de cada zona y se utilizará un sistema de posicionamiento global (GPS) portátil para registrar las coordenadas exactas de la ubicación de cada muestra. Las muestras de las comunidades se tomarán de propiedades residenciales, pero fuera de las casas o de otras estructuras (p.ej., de los patios).

En cada uno de los 200 lugares de las muestras, se quitarán ramitas, rocas y otros desperdicios de cada área y se recolectarán muestras de suelo a profundidades de 3-6 pulgadas utilizando cucharones plásticos descartables. Para cada muestra, se recolectarán cantidades de suelo de aproximadamente el mismo tamaño tomadas de cinco puntos compuestos dentro de un área de 10 por 10 pies cuadrados (en la distribución mostrada a la derecha) y se mezclarán en una bolsa plástica Ziploc. Se deberán colocar dos alícuotas de la mezcla en recipientes limpios y rotulados para muestras, una para ser analizada en busca de metales mediante espectrometría de masas de plasma inductivamente acoplado (ICPMS, por sus siglas en inglés) y la otra para almacenarse a  $-20^{\circ}\text{C}$  con el fin de utilizarla en un posible análisis futuro de agroquímicos. Las muestras de suelo se cribarán hasta los 250 micrones antes del análisis para asegurarse de que la fracción medida es la más relevante para la exposición. Se deberá recolectar para cada categoría de campos agrícolas y en cada comunidad una muestra blanco de campo y un duplicado (un total de 10 muestras blanco de campo y 10 duplicados).

## ii. Análisis de los datos

El análisis descriptivo de los datos sobre suelo superficial se deberá conducir utilizando estadísticas resumidas, gráficos y coeficientes de correlación. Se utilizarán pruebas de Shapiro-Wilks y gráficos para determinar la índole de la distribución de metales y agroquímicos en el suelo superficial. Para fines de análisis estadísticos, se aplicará una

transformación logarítmica de los datos, si es necesaria para producir una distribución aproximadamente normal.

Los límites de detección (LdD) del método se estimarán como tres veces la desviación estándar de los blancos de campo. En los casos en que las cantidades medias de los blancos de campo sean significativamente diferentes de cero ( $\alpha=0.05$ ), los datos correspondientes se deberán corregir restando las cantidades medias de las muestras blanco de campo de las cantidades de las muestras. Las unidades para metales y agroquímicos del suelo se informarán como mg/kg y todos los análisis estadísticos se conducirán utilizando el software estadístico SAS, reportándose la significancia estadística en el nivel de 0.05.

Como los metales ocurren de forma natural en el medio ambiente, investigaremos si se dispone de datos básicos sobre el suelo superficial en Nicaragua; pero al menos compararemos con los niveles básicos anteriormente informados en otros países (Kabata-Pendias, 2001). Se utilizarán modelos de regresión lineal para determinar si los niveles de contaminantes son significativamente diferentes según el microambiente. Por ejemplo, ¿son más elevados los niveles en los campos agrícolas, en comparación con las zonas residenciales? ¿Son diferentes los niveles entre las diferentes categorías de campos agrícolas o entre las diferentes comunidades residenciales? Hasta el punto en el que 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.

Se conducirá un análisis de los riesgos potenciales a la salud relacionados con metales y agroquímicos en el suelo superficial, de conformidad con la guía de evaluación de riesgos de la Agencia de Protección Ambiental Estadounidense para actividades de evaluación de la salud humana (USEPA, 1989). Las concentraciones de exposición en el suelo superficial se combinarán con los factores de exposición concernientes a la tasa de contactos, la frecuencia, la duración y el peso corporal, con el fin de estimar la ingesta de contaminantes (mg de contaminante/kg de peso corporal/día). La información sobre toxicidad (p.ej., DdR, efectos críticos, incertidumbre y factores modificadores) se obtendrá del Sistema Integrado de Información de Riesgos (IRIS, por sus siglas en inglés) de la Agencia de Protección Ambiental Estadounidense y se combinará con los estimados de ingesta, con miras a caracterizar los posibles riesgos asociados con la exposición ocupacional y residencial a los contaminantes que se encuentren en el suelo superficial.

### **c. Muestras de agua potable**

El grado hasta el cual el agua potable puede estar contaminada con metales o agroquímicos ha recibido poca atención en el noroeste de Nicaragua. Aunque la NSEL ha indicado que se han monitoreado muestras de agua subterránea tomadas de pozos ubicados en el sitio, estas muestras recolectadas a profundidad puede que no sean representativas del agua que los trabajadores realmente consumen. Se ha informado

que los trabajadores de la caña, al menos históricamente, han obtenido su agua potable tanto de pozos como de agua superficial. También tenemos entendido que los residentes de las comunidades obtienen su agua de pozos individuales, así como de fuentes comunes que la conducen por tubería hacia las propiedades individuales. Proponemos recolectar muestras de agua de las ubicaciones exactas en donde los trabajadores y los residentes obtienen su agua potable.

Como primer paso para evaluar el papel posible que juega el agua contaminada, proponemos recolectar un máximo de 200 muestras de agua potable de los cañales y las comunidades de toda la región. De manera semejante al muestreo del suelo superficial, este paso se propone como un esfuerzo a nivel de tamizaje para evaluar los riesgos posibles a la salud humana asociados con la exposición ocupacional y residencial a los metales (y posiblemente a los agroquímicos, dependiendo de los resultados del esfuerzo descrito en la sección IV.B.1.a) en el agua potable de la región noroeste de Nicaragua.

#### i. Recolección de los datos

Proponemos recolectar un máximo de 200 muestras de agua potable de las mismas ubicaciones generales de donde se tomarán las muestras de suelo superficial (es decir, cinco categorías de campos agrícolas y cinco diferentes zonas residenciales, tal como se describe arriba en la sección IV.B.1.b.i).

En los campos agrícolas, 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. La información sobre las fuentes de agua potable se obtendrá de los representantes de la NSEL y de ASOCHIVIDA, los dueños/operadores de otros campos agrícolas y otros trabajadores jubilados que no están asociados con ASOCHIVIDA. En las comunidades, las muestras de agua potable se obtendrán de las mismas residencias en donde se tomarán las muestras de suelo superficial. En consecuencia, se seleccionarán residencias para el muestreo con base en una consideración de la variación espacial (para el suelo superficial) y la fuente de agua potable. Se utilizará un GPS portátil para registrar las coordenadas exactas de la ubicación de cada muestra.

En cada una de los 200 lugares de las muestras, se recolectarán muestras de agua potable directamente de la fuente para colocarse en recipientes limpios y etiquetados de muestreo (generalmente de plástico para los metales y de vidrio para materias orgánicas, aunque ciertos agroquímicos quizá puedan también requerir recipientes plásticos). Cuando se tomen muestras de un grifo de cañería, se obtendrán las primeras muestras extraídas. Las muestras de agua se transportarán (en bolsas de frío) y se guardarán (en un refrigerador) bajo condiciones de frío, pero no congeladas. Se analizarán las alícuotas contenidas en los recipientes plásticos de muestras para buscar metales mediante la ICPMS y las alícuotas de los recipientes de vidrio se almacenarán para ser posiblemente usadas en el futuro en el análisis de agroquímicos. Se recolectarán para cada categoría de campos agrícolas y en cada comunidad una

muestra blanco de campo y un duplicado (un total de 10 muestras blanco de campo y 10 duplicados).

## ii. Análisis de los datos

El análisis descriptivo de los datos sobre agua potable se conducirá utilizando estadísticas resumidas, gráficos y coeficientes de correlación. Se utilizarán pruebas de Shapiro-Wilks y gráficos para determinar la índole de la distribución de metales y agroquímicos en el agua potable. Para fines de análisis estadísticos, se aplicará una transformación logarítmica de los datos, si es necesaria para producir una distribución aproximadamente normal

Los LdD del método se estimarán como tres veces la desviación estándar de los blancos de campo. En los casos en que las cantidades medias de los blancos de campo sean significativamente diferentes de cero ( $\sigma=0.05$ ), los datos correspondientes se corregirán restando las cantidades medias de los blancos de campo de las cantidades de las muestras. Las unidades para los metales encontrados en el agua potable se informarán como masa por volumen de agua ( $\mu\text{g/L}$  o  $\text{mg/L}$ , según proceda). Todos los análisis estadísticos se conducirán utilizando el software estadístico SAS, reportándose la significancia estadística en el nivel de 0.05.

Los niveles de metales y agroquímicos en el agua potable se compararán con la Norma de Niveles Máximos de Contaminantes (NMC) de la Agencia de Protección Ambiental Estadounidense y se utilizarán modelos de regresión lineal para determinar si los niveles de contaminantes son significativamente diferentes según el microambiente. Por ejemplo, ¿son mayores los niveles en el agua potable recolectada de los campos agrícolas, en comparación con los de zonas residenciales? ¿Son diferentes los niveles entre las diferentes categorías de campos agrícolas o entre las diferentes comunidades residenciales? Hasta el punto de que se dispone de datos sobre 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.

Se conducirá un análisis de los riesgos potenciales a la salud relacionados con metales y agroquímicos en el agua potable, de conformidad con la guía de evaluación de riesgos de la EPA de EE.UU. para actividades de evaluación de la salud humana (USEPA, 1989). Las concentraciones de exposición en el agua potable se combinarán con los factores de exposición concernientes a la tasa de contactos, la frecuencia, la duración y el peso corporal, con el fin de estimar la ingesta de contaminantes ( $\text{mg}$  de contaminante/ $\text{kg}$  de peso corporal/ $\text{día}$ ). La información sobre toxicidad (p.ej., DdR, efectos críticos, incertidumbre y factores modificadores) se obtendrá del IRIS de la Agencia de Protección Ambiental Estadounidense y se combinará con los estimados de ingesta para la exposición ocupacional y residencial a los contaminantes en el agua potable. También se evaluarán los riesgos acumulados asociados con la exposición a cada contaminante en el suelo superficial y en el agua potable.

#### **d. Muestras de alimentos**

Aún no se ha explorado el grado hasta el cual los alimentos pueden estar contaminados con metales o ácido aristolóquico en la región del noroeste de Nicaragua. El potencial de absorber metales del suelo varía según el cultivo y las condiciones de cultivo. Además, como se observó en la nefropatía endémica de los Balcanes, existe la posibilidad de que los alimentos se contaminen con ácido aristolóquico.

Como primer paso para evaluar el posible papel de los alimentos contaminados, proponemos administrar una encuesta breve sobre hábitos de nutrición entre los 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.

##### **i. Recolección de los datos**

La breve encuesta sobre hábitos de nutrición se administrará durante la recolección de muestras de suelo superficial y de agua potable, de forma que las muestras de alimentos se puedan recolectar en un viaje posterior. La encuesta se diseñará para identificar los tipos de alimentos más comúnmente consumidos (p.ej., arroz, frijoles, maíz, tortillas de harina, etc.) y las fuentes más comunes de esos alimentos (a saber, cultivo propio, mercado, puesto de verduras, etc.), así como cierta información limitada sobre la frecuencia de alimentación.

Dado que los niveles de contaminantes podrían variar según el tipo y la fuente del alimento, en última instancia diseñaríamos una encuesta de canasta básica que cubra alimentos que no sean de carne, con el fin de captar esta posible variabilidad al concentrarnos en las combinaciones más comunes de tipos/fuentes. También trabajaremos con un botánico en Nicaragua para examinar los campos en donde se cultivan los alimentos, con el objeto de determinar dónde se encuentran presentes las especies de *Aristolochia*. Como reconocemos que podría haber variaciones incluso dentro del mismo tipo de alimentos provenientes de la misma fuente, también recolectaríamos dos muestras de cada combinación tipo/fuente. En consecuencia, si recolectamos dos muestras de los cinco tipos de alimentos más comúnmente consumidos provenientes de las dos fuentes más comunes en cada una de las cinco comunidades, entonces, recolectaríamos un total de 100 muestras de alimentos (2 muestras x 5 tipos x 2 fuentes x 5 comunidades = 100 muestras).

Cada muestra de alimentos se recolectará de las mismas ubicaciones en donde los residentes los obtienen. Las muestras se colocarían en bolsas plásticas Ziploc, etiquetadas y congeladas para su despacho. Para cada tipo de alimentos, se recolectarán una muestra blanco de campo y un duplicado (un total de 5 blancos de campos y 5 duplicados). Para los metales, las muestras se homogeneizarán, extraerán

y analizarán mediante la ICP-MS. Aunque estamos además interesados en el posible análisis para buscar ácido aristolóquico en las muestras de alimentos, este examen no es un procedimiento analítico común con los protocolos estandarizados. Por consiguiente, primero debemos evaluar la factibilidad, logística y los costos de analizar para detectar ácido aristolóquico en los alimentos antes de procesar las muestras para analizar metales (en caso de que los procedimientos de preparación de muestras sean diferentes).

## ii. Análisis de los datos

El análisis descriptivo de los contaminantes en los alimentos se conducirá utilizando estadísticas resumidas, gráficos y coeficientes de correlación. Se utilizarán pruebas de Shapiro-Wilks y gráficos para determinar la índole de la distribución de los metales y del ácido aristolóquico en los alimentos. Para fines de análisis estadísticos, se aplicará una transformación logarítmica de los datos, si es necesaria para producir una distribución aproximadamente normal.

Los LdD del método se estimarán como tres veces la desviación estándar de los blancos de campo. En los casos en que las cantidades medias de los blancos de campo sean significativamente diferentes de cero ( $\alpha = 0.05$ ), los datos correspondientes se corregirán restando las cantidades medias de las muestras blanco de campo de las cantidades de las muestras. Las unidades para los metales encontrados en los alimentos se informarán como mg/kg. Todos los análisis estadísticos se conducirán utilizando el software estadístico SAS, reportándose la significancia estadística en el nivel de 0.05.

Se usarán modelos de regresión lineal para determinar si los niveles de contaminantes en los alimentos son significativamente diferentes según el tipo, la fuente y/o la comunidad. Hasta el punto de que se dispone de datos sobre la prevalencia de la ERC para cada una de las comunidades residenciales, investigaremos si los niveles de contaminantes en alimentos por comunidad son consistentes con las diferencias observadas en la prevalencia de la ERC.

Se conducirá un análisis de los posibles riesgos a la salud asociados con metales en los alimentos, de conformidad con la guía de evaluación de riesgos de la EPA de EE.UU. para actividades de evaluación de la salud humana (USEPA, 1989). Los niveles de metales en cada tipo de alimentos se combinarán con la información sobre ingestión tomada de la encuesta sobre frecuencia de alimentación y peso corporal, con el objeto de estimar la ingesta de contaminantes (mg de contaminante/kg de peso corporal/día). La información sobre toxicidad (p.ej., DdR, efectos críticos, incertidumbre y factores modificadores) se obtendrá del IRIS de la EPA de EE.UU. y se combinará con los estimados de ingesta, a fin de caracterizar los posibles riesgos asociados con los metales en la dieta. También se evaluarán los riesgos acumulados asociados con la exposición a cada contaminante en el suelo superficial, el agua potable y los alimentos.

## **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.

### **a. Recolección de los datos**

En cada una de las comunidades de La Isla y Candelaria, tomaremos muestras a 20 trabajadores varones de la caña y a 20 mujeres que residan en los mismos hogares (un total de 80 muestras de las comunidades cañeras). En cada una de las otras tres comunidades, seleccionaremos a 10 varones con un historial laboral que sea consistente con la ocupación primaria de la comunidad (p.ej., minería, pesca, servicios), así como a 10 mujeres que residan en los mismos hogares (un total de 60 muestras de comunidades no cañeras). Dentro de cada una de las cinco comunidades, tomaremos muestras de un número aún mayor de participantes para determinar su TFG<sub>e</sub> (tasa de filtración glomerular estimada), de esta manera nos aseguraremos de que las muestras reflejen una población de estudio con variabilidad suficiente de TFG<sub>e</sub>.

Para analizar los metales, las muestras de sangre se enviarán a un laboratorio analítico, se extraerán y se analizarán mediante la ICP-MS. Además, nos interesa el posible análisis del ácido aristolóquico en muestras, ya sea de orina o de sangre, recolectadas del mismo grupo de sujetos. Sin embargo, dado que el análisis del ácido aristolóquico no es un procedimiento analítico común con los protocolos estandarizados, primero debemos evaluar la factibilidad, la logística y los costos de hacerlo. Investigaremos estos detalles para el ácido aristolóquico antes de procesar las muestras para analizar en busca de metales (en caso de que los procedimientos de preparación de las muestras sean diferentes).

### **b. Análisis de los datos**

Se conducirá el análisis descriptivo de los metales en la sangre utilizando estadísticas resumidas, gráficos y coeficientes de correlación. Se utilizarán pruebas de Shapiro-Wilks y gráficos para determinar la índole de la distribución de metales y agroquímicos en la sangre. Para fines de análisis estadísticos, se aplicará una transformación logarítmica de los datos, si es necesaria para producir una distribución aproximadamente normal. Las unidades para los metales encontrados en la sangre se informarán como masa por volumen de sangre ( $\mu\text{g}/\text{dL}$  o se modificará, según proceda). Todos los análisis estadísticos se conducirán utilizando el software estadístico SAS, reportándose la significancia estadística en el nivel de 0.05.

Los niveles de cadmio, cromo, plomo y mercurio en la sangre se compararán con los índices de exposición biológica de la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (ACGIH, 2009). Se utilizarán modelos de regresión lineal múltiple para determinar si los niveles de contaminantes son significativamente diferentes según el historial de trabajo o el sexo. Las diferencias entre las comunidades se evaluarán separadamente para hombres y mujeres, pues entre los varones la comunidad estará casi perfectamente correlacionada con la industria (con excepción de La Isla y Candelaria), mientras que para las mujeres las diferencias entre comunidades quizá tengan más probabilidad de representar una variación geográfica (aunque también se tendrá que tomar en cuenta el historial laboral de las mujeres).

Como se dispone de datos sobre los niveles de creatinina sérica y la TFGe para los 140 sujetos, evaluaremos los metales en la sangre como posibles determinantes de la función renal. También utilizaremos los datos sobre la TFGe para clasificar a los sujetos como personas con ERC o sin ERC y evaluaremos los metales en la sangre como posibles determinantes del estado de la ERC, utilizando un modelo de regresión logística.

### **c. Limitaciones**

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 ambiental 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 están presentes en la sangre cuando se tomaron las muestras.

## **3. Observaciones en el trabajo**

El estudio de observación en el trabajo se propone ocuparse de dos hipótesis: la depleción de volumen y el daño muscular. Tal como se describió en la sección III.B.1, por lo general, no se considera que la depleción de volumen sea una causa primaria de la ERC, sino que más bien se cree que representa un factor importante de riesgo para que la enfermedad avance. En contraste, como se describió en la sección III.B.2, el daño muscular y la disfunción renal aguda mioglobínúrica pueden ocasionar una insuficiencia renal aguda o crónica. También formulamos la hipótesis de que el daño

muscular crónico recurrente y la mioglobinuria pueden ser causa de la ERC, incluso en ausencia de una lesión manifiesta aguda del riñón. La observación en el trabajo establecerá si la depleción de volumen y el daño muscular ocurren en los trabajadores de la caña y si la depleción de volumen y el daño muscular están asociados con daños de los túbulos renales, evaluados mediante marcadores proteicos urinarios; eso tiene el potencial de dilucidar si la depleción de volumen y el daño muscular contribuyen al desarrollo y avance de la ERC. Sin embargo, no esperamos poder determinar definitivamente la causalidad de estos factores con respecto a la enfermedad renal, basados únicamente en estas observaciones.

Entre los principales factores de riesgo para desarrollar depleción de volumen y daño muscular en esta población se encuentran: la temperatura ambiente y la humedad, el esfuerzo en el trabajo, la condición de hidratación al iniciar la jornada laboral (la cual se puede ver afectada adversamente por el consumo reciente de alcohol), la capacidad del riñón para regular la perfusión en los extremos de volumen (la que se puede ver afectada adversamente por AINES) y el uso de otros medicamentos.

Por lo tanto, estudiaremos a los trabajadores bajo diferentes condiciones ambientales y del lugar de trabajo. Los sujetos representarán tres grupos ocupacionales importantes: (1) los zafreros, que son los que supuestamente están sometidos al ambiente más extremo y a las condiciones de trabajo más agotadoras; (2) los cortadores de semillas, sembradores y desmalezadores; y (3) un grupo de "control" de trabajadores del ingenio. Planeamos estudiar a 25 trabajadores de cada uno de los tres grupos, con mediciones repetidas de cada trabajador durante tres jornadas laborales que cubran toda una semana de trabajo.

La cooperación del sindicato, los trabajadores actuales y el ISA es esencial y se tendrá que obtener antes de iniciar el proyecto. A fin de proteger la privacidad de los trabajadores y fomentar su participación, ofreceríamos un incentivo de dinero en efectivo y no se compartirían con el ISA los resultados de los participantes individuales.

#### **a. Recolección de los datos**

En relación con esta actividad, también proponemos que se evalúen las prácticas de higiene industrial y el programa de salud y seguridad del ISA. La evaluación de la higiene industrial implicará revisar las prácticas de trabajo seguidas en cada una de las diversas tareas desempeñadas por los trabajadores del campo y los del ingenio, entre ellas, horarios de trabajo, condiciones, actividades, equipo de protección personal, etc. La revisión necesariamente se focalizará en las prácticas actuales, aunque procurará evaluar cómo las prácticas actuales pueden diferir de las prácticas históricas revisando los documentos disponibles y mediante comunicaciones con representantes de la NSEL y de ASOCHIVIDA, representantes de los sindicatos y trabajadores jubilados del ISA que no están asociados con ASOCHIVIDA.

Para la observación del trabajo, se recolectarán los datos siguientes:

1. El primer día del estudio, antes de comenzar a trabajar, los entrevistadores obtendrán información sobre factores tales como la edad, el uso de medicamentos (incluidas las medicinas de venta libre y las preparaciones de hierbas) en los últimos siete días, la ingesta reciente de alcohol, cualquier condición médica conocida, etc.
2. En cada uno de los tres días de observación:
  - a. Antes de comenzar a trabajar:
    - i. Examen físico: peso, altura, presión sanguínea y ritmo cardíaco sentados y de pie, temperatura.
    - ii. Datos de laboratorio:
      1. Sangre almacenada: creatinina, creatinina, mioglobina
      2. Orina en el sitio de atención médica: densidad específica, mioglobina (positiva al grupo hemo con tira reactiva y, si es positiva, se deberá confirmar con un análisis específico), albuminuria
      3. Orina almacenada: proteinuria tubular, cuantificación de mioglobinuria en participantes con exámenes positivos en el sitio de atención médica.
  - b. Durante la jornada laboral
    - i. Temperatura de globo y de bulbo húmedo (WBGT, por sus siglas en inglés): La WBGT es una temperatura compuesta utilizada para estimar el efecto de la temperatura, la humedad, el viento y la radiación solar en los humanos. Las lecturas de la WBGT se obtendrán en varias ocasiones durante cada turno de trabajo.
    - ii. Observaciones del proceso laboral: número de descansos, consumo de agua, duración del turno, intensidad del trabajo, etc.
  - c. Después de terminar de trabajar:
    - i. Horas de trabajo, cantidad de caña cortada por el grupo de trabajo (si son zafreros)
    - ii. Entrevista de hidratación: cuestionario para evaluar la sed utilizando una escala Likert, acceso a fluidos durante el período de trabajo y si cada trabajador siente que ingirió los fluidos adecuados durante el día
    - iii. Examen físico: peso, altura, presión arterial y ritmo cardíaco sentados y de pie, temperatura
    - iv. Datos de laboratorio:
      1. Sangre almacenada; creatinina, creatinina, mioglobina
      2. Orina en el sitio de atención médica: gravedad específica, mioglobina (positiva al grupo hemo con tira reactiva y, si es positiva, se deberá confirmar con un análisis específico), albuminuria
      3. Orina almacenada: proteinuria tubular, cuantificación de mioglobinuria en participantes con exámenes positivos en el sitio de atención médica

Igual que con la revisión de las prácticas de higiene industrial, procuraremos evaluar el grado hasta el cual las condiciones durante la semana de seguimiento reflejan las condiciones históricas con respecto a factores tales como la intensidad del trabajo, la duración del trabajo, la cantidad y duración de los descansos y el consumo de agua. Por esta razón, les pediremos a representantes apropiados de la NSEL, ASOCHIVIDA, los sindicatos y a otros trabajadores jubilados (que no están asociados con ASOCHIVIDA) que acompañen al equipo sobre el terreno durante el esfuerzo de seguimiento y que nos den algunos comentarios con respecto a la representatividad de los días observados.

### **b. Análisis de los datos**

Los siguientes serán el foco de comparación entre los cortadores de caña y los trabajadores del ingenio:

1. Estimados del estado del volumen: cambio de peso, cambio en la presión arterial sistólica y media durante la jornada laboral (tanto sentados como de pie), cambio de temperatura, cambio en la creatinina sérica, densidad específica de la orina al final de la jornada laboral, diferencias en la entrevista sobre hidratación.
2. Estimados del daño muscular: cambio en la creatinina cinasa sérica y en la mioglobina sérica, presencia de mioglobina en la tira reactiva (con confirmación positiva mediante un análisis directo).

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, entre ellos, la edad, la temperatura ambiental, el esfuerzo en el trabajo, la suficiencia de hidratación, la sed y el uso reciente de medicamentos. Se compararán los datos de la WBGT con los valores límite de umbral de la ACGIH (VLU) para trabajos en ambientes cálidos (ACGIH, 2009).

### **c. Cronograma**

Estimamos que los tres conjuntos de actividades arriba descritos (muestreo ambiental, muestreo biológico y observación en el trabajo) se pueden terminar en menos de 12 meses, a partir del momento en que nos autoricen a proceder. El período de tres meses para cada conjunto de tareas tiene el propósito de representar la duración de la tarea, además de reflejar la incertidumbre. Por ejemplo, antes de recolectar o analizar cualquier muestra, tenemos que finalizar el protocolo y obtener la aprobación de nuestro Comité Institucional de Revisión de protocolos de investigación/Comité Ético de investigación (IRB)). Sin embargo, reconocemos que para terminar los protocolos tendremos que comunicarnos con los representantes de la NSEL y de ASOCHIVIDA y la experiencia nos dicta que la aprobación del IRB puede llevar de cuatro a seis semanas (a partir de la presentación inicial para su aprobación, incluida la inevitable modificación). Como un ejemplo más, una vez que las muestras se envíen a un laboratorio analítico, el tiempo para que nos den los resultados puede variar enormemente, dependiendo de su disponibilidad. El estudio de observación en el trabajo se podría efectuar a principios del proyecto y se podría terminar en dos

semanas, ya sean consecutivas o interrumpidas. Los asuntos de logística incluirán la identificación y contratación de personal que se pueda capacitar o que esté familiarizado con la toma de signos vitales y con la flebotomía. También tendríamos que conseguir la cooperación de la NSEL, el sindicato y los trabajadores actuales para reclutar a sujetos apropiados. En consecuencia, a continuación mostramos nuestro mejor estimado del tiempo que se necesitará para completar las tareas descritas en las secciones de la 4.B.1 a la 4.B.3.

Descripción de la Actividad	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Evaluar agroquímicos	X	X	X									
Investigar opciones para análisis de ácido aristolóquico	X	X	X									
Desarrollar cuestionario dietario, preparar protocolo, y obtener aprobación IRB	X	X	X									
Recoger y analizar muestras de sangre				X	X	X	X	X	X			
Administrar cuestionario dietario y recolectar analizar muestras de suelo y agua potable				X	X	X						
Realizar observaciones del trabajo y analizar muestras				X	X	X						
Recolectar y analizar muestras de alimentos						X	X	X				
Analizar datos y presentar informe							X	X	X	X	X	X

#### **d. Limitaciones**

Como se ha señalado, será importante asegurar que las condiciones de trabajo durante el estudio de observación son representativas de las prácticas de trabajo actuales e históricas, en función de las condiciones ambientales e intensidad laboral. De manera similar, los trabajadores necesitarían también 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). Podría ser útil si se usan los expedientes de empleo para desarrollar un perfil de un trabajador típico en función de su estatura, peso, edad y esfuerzo laboral. Incluso con estas precauciones, es posible que debido 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 señales 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 cinasa 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 que se conduzca un estudio de cohortes 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 determinará la incidencia de resultados anormales en los exámenes, síntomas, enfermedad y muerte. Hemos tenido dos oportunidades para hablar con los representantes de la empresa acerca del contenido y disponibilidad de los expedientes que se mantienen en el ISA y pudimos ver dichos expedientes y los sistemas de archivo. Aún sigue evolucionando nuestro conocimiento acerca de la naturaleza exacta y la condición de los expedientes y una de las actividades propuestas es que se realice una revisión más sistemática y completa, pero en base a la información actual, creemos que la disponibilidad, exactitud y calidad de los datos, aunque no dejan de tener sus problemas, nos permitirán realizar un estudio con éxito.

##### **a. Antecedentes**

Como se observó anteriormente, NSEL es la más grande de las cuatro compañías azucareras de Nicaragua; actualmente aproximadamente 5.500 personas trabajan en el ISA, quienes participan más que nada en el cultivo, cosecha y procesamiento de la caña y en la fabricación de azúcar en cerca de 40.000 hectáreas de terreno. La caña se cosechada y vuelta a plantar durante los meses de noviembre a abril. Aproximadamente, se contratan unos 5000 empleados temporales y contratados-incluyendo unos 1500 cortadores de la caña- por los meses de la cosecha (Noviembre-Mayo) y a unos 800 trabajadores temporales durante el resto de los 6 meses.

##### **b. Expedientes de empleo**

Los expedientes de empleo sirven de base para identificar a los trabajadores. Según la información proporcionada por los representantes de la compañía, se han llevado estos registros desde la década de los sesenta. En los últimos años, los expedientes se han computarizado, pero los registros anteriores se encuentran disponibles en papel.

Utilizaremos los expedientes de empleo y de pago para construir un historial detallado

de empleo de los trabajadores individuales. Debido a la índole de temporada 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 desarrollar un historial laboral completo. Si es necesario, se pueden usar los registros de tamizaje anual, descritos en la sección de resultados, para suplementar los datos que hagan falta en los expedientes de empleo.

Se espera que los expedientes de empleo contengan el título del puesto de trabajo y las fechas de empleo, lo que nos permitirá determinar el tiempo de desempeño en cada puesto y las características de los trabajadores, según hayan trabajado alguna vez, habitualmente y actualmente en un puesto particular; distinguir el empleo a tiempo completo del empleo de temporada; y determinar la duración del empleo, así como las edades de los trabajadores. Planeamos agrupar a los trabajadores en las seis categorías siguientes:

- Cortadores de caña
- Cortadores de semilla, sembradores de semilla y desmalezadores
- Aplicadores de plaguicidas
- Trabajadores del ingenio
- De oficina/administrativos
- Otros misceláneos

Durante períodos diferentes, los trabajadores pueden haber tenido más o menos probabilidad de llevar a cabo tareas que caigan en más de una categoría de trabajo en diferentes épocas del año. A fin de mejor categorizar las tareas laborales, llevaremos a cabo una revisión preliminar cuidadosa de los registros y también pediremos información a los representantes de la compañía (como parte de las actividades de higiene industrial descritas entre las actividades de observación en el trabajo; véase la sección IV.B.3). Así mismo, elaboraremos y administraremos un cuestionario estructurado a los trabajadores actuales y a los extrabajadores.

### **c. Categorización de las exposiciones**

En la sección III, sugerimos tres hipótesis principales con respecto a una posible etiología ocupacional de la ERC en este ambiente: exposición a agroquímicos, depleción de volumen y daño muscular. Las dos últimas hipótesis están íntimamente relacionadas y es poco probable que se puedan distinguir la una de la otra con base en los datos resumidos de los registros (la información tomada de la observación en el trabajo debería servir de base para determinar cuál de los dos mecanismos es más probable). Por consiguiente, para fines de categorizar las exposiciones, las hemos tratado como una sola hipótesis.

*Agroquímicos:* 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 (véase la sección IV.B.1.a), de conformidad con la información brindada por representantes de la compañía,

trabajadores actuales y extrabajadores, 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. Esta información se puede utilizar para construir un índice de exposición basado en el título del puesto, su duración y el año calendario (a fin de captar los cambios en plaguicidas y prácticas empleadas con el transcurso del tiempo).

*Depleción de volumen/daño muscular:* También se utilizarán los títulos de los puestos de trabajo para clasificar la intensidad del trabajo, según los resultados de la observación en el trabajo (véase la sección IV.B.3). Además, como a los cortadores de caña se les paga a destajo (por trabajo realizado), se usarán los registros de pago de la compañía para obtener una cantidad aproximada de las toneladas cortadas, lo cual, a su vez, se utilizará para construir una medida de la intensidad del trabajo entre los cortadores de caña. Puede haber una diferencia del doble entre las cantidades de toneladas cortadas por diferentes trabajadores (comunicación personal, Dr. Carlos Alonso Medrano, 6/09). Reconocemos que esta es una medida imperfecta porque las disparidades en las toneladas cosechadas se pueden deber a diferencias de destreza y eficiencia, además del esfuerzo dedicado, y porque el grupo de afinidad, que suele ser cerca de cuatro trabajadores, es la unidad más pequeña para la cual se puede calcular el tonelaje y se puede determinar el pago. Si embargo, esperamos que quede una correlación razonable entre la cantidad de esfuerzo dedicado y la cantidad de caña de azúcar cortada.

*Covariables:* También planeamos recolectar información de covariables sobre el historial laboral pasado; la ubicación de la residencia; el índice de masa corporal; las comorbilidades, tales como diabetes e hipertensión; la historia familiar de enfermedad renal; y la historia de tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas y empleo de medicamentos neurotóxicos. Se dispone de información sobre covariados primordialmente mediante los registros médicos y de tamizaje antes del empleo, descritos en la sección sobre *Evaluación de resultados*.

#### **d. Diseño y seguimiento del estudio**

Los criterios de participación se decidirán después de que establezcamos la fecha más temprana en la que la ocurrencia de ERC puede ser determinada. 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 principal resultado de interés. El seguimiento se continuará hasta el 31 de diciembre de 2010.

#### **e. Evaluación de resultados.**

Revisaremos los expedientes médicos disponibles (de fuentes del ISA y fuera del ISA) 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 fuentes de los registros médicos son:

1) **Hospital del ISA.** Durante todo el período de elegibilidad, 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. Antes de 2003, la mayoría de los empleados vivían en terrenos del ISA y recibían prácticamente toda su atención en el hospital del ISA. Casi todos los registros médicos están en papel y se almacenan en el lugar. Se archivan según el número de seguro social y parece que los registros individuales se pueden ubicar sin mucha dificultad. Estos registros contienen información sobre el diagnóstico de ERC; las pruebas anuales rutinarias de creatinina y el examen general de orina; y el examen físico de todos los empleados permanentes, otras condiciones y medicamentos recetados. Estos registros también contienen ciertos datos sobre el historial laboral pasado, los que pueden brindar información útil para caracterizar la exposición.

2) **Examen físico anual para 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 cortan la caña se contratan anualmente mediante subcontratistas. Los resultados de los exámenes físicos anuales para este grupo se han conseguido y almacenado de manera separada. El examen reúne información sobre una variedad de parámetros fisiológicos, entre ellos, el nivel de creatinina sérica, el examen general de orina y la presión arterial. Además del examen, al momento de la contratación se administra un cuestionario de línea base para obtener datos sobre varios factores pertinentes a la investigación (tabla 14). Los registros más recientes se han computarizado y la compañía planea computarizar también los registros anteriores, lo cual debería estar finalizado a tiempo para este estudio.

3) **Centros locales de salud y hospitales regionales (2003 hasta el presente).** A los trabajadores que no pueden continuar trabajando debido a sus elevados niveles de creatinina en los exámenes, reciben asistencia sanitaria y tratamiento en el centro local de salud de Chichigalpa, el cual tiene una unidad especializada en ERC donde también llenan el papeleo para solicitar las prestaciones del gobierno a las que tienen derecho por no poder ya trabajar. Una menor proporción de ellos utilizan otros centros locales de salud o el hospital regional (Hospital España) localizado en la ciudad de Chinandega. Nos hemos reunido con representantes del centro de salud de Chichigalpa y del hospital regional y nos han informado que podríamos tener acceso a los registros médicos.

El acceso a estas fuentes médicas nos permite recopilar una amplia gama de datos médicos que pueden emplearse como resultados de interés (p.ej., niveles de creatinina) o como factores importantes de confusión que podemos tomar en cuenta (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 el inicio (incidencia) de la ERC o la mortalidad y las fechas en que ocurrieron.

El resultado primario del estudio será una medición de la creatinina sérica de  $\geq 1.2$  mg/dl, porque ese es el nivel por encima del cual no se le permite a nadie trabajar en el

ISA. Sin embargo, como una sola medición de creatinina de 1.2 mg/dl es una medida sensible, aunque no específica, de la ERC, también daremos seguimiento a los individuos para encontrar un diagnóstico de ERC en su registro médico y en exámenes adicionales consistentes con un diagnóstico de ERC. Elaboraremos los criterios para clasificar los casos como definitivos, probables y posibles, con base en la información disponible.

Según representantes de la compañía, los trabajadores que son despedidos debido a sus elevados niveles de creatinina a veces regresan al año siguiente utilizando un nombre y un número de seguro social diferentes. Este problema tendría más posibilidad de ocurrir en los últimos años (después de 2002) y no parece que haya ninguna forma de identificar a estos individuos. Sin embargo, no se cree que sea una práctica generalizada y se minimiza aún más con el hecho de que debería afectar únicamente a los individuos cuya creatinina era originalmente  $\geq 1.2$  mg/dl y que luego regresó en el período intermedio a menos del nivel prohibido.

#### **f. Tamaño de la muestra**

Aproximadamente, 20.000 trabajadores han sido empleados por el ISA durante el período cubierto por este estudio. Como la mayor parte de los registros médicos y de empleo no están computarizados, no es 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.

#### **g. Análisis de los datos**

En los registros médicos y de empleo se dispone del número de seguro social, el cual será la variable primaria utilizada para vincular los registros, suplementada por el número de identificación de la compañía, el nombre completo, la fecha de nacimiento y el género. El seguimiento de un sujeto se inicia al comienzo del período de seguimiento (1.º de enero de 1995), si comenzó a trabajar antes de esa fecha (“empleo prevalente”) o cuando es contratado durante el seguimiento (“empleo incidente”). El seguimiento termina cuando ocurra primero alguna de las siguientes: inicio de la función renal insuficiente (medida por el nivel de creatinina), mortalidad, fecha de la última visita médica conocida o el final del seguimiento (31 de diciembre de 2009). Se excluirá a los sujetos que tuvieran una enfermedad renal prevalente al inicio del período de seguimiento.

La fecha de la línea de base será única para cada sujeto, dependiendo de cuándo se inicie su seguimiento. El horizonte de tiempo es entonces el tiempo que permanece en el estudio. Los datos se analizarán utilizando una regresión aleatoria proporcional de Cox para comparar la incidencia de cada resultado renal arriba descrito, de conformidad con las características de empleo. Consideraremos varios supuestos para el período de inducción y el período de latencia en los análisis sin procesar y ajustados. Los factores posibles de confusión para los últimos incluirán el género; la edad (en la línea de base); el IMC; la historia familiar de enfermedad renal; la historia personal de

diabetes, hipertensión, tabaquismo y uso de medicamentos nefrotóxicos; y la(s) ubicación(es) residencial(es).

Como muchos sujetos habrán comenzado a trabajar antes del seguimiento que inició en 1995, el estudio incluirá a empleados prevalentes (que comenzaron a trabajar antes de 1995), así como a empleados incidentes (que comenzaron a trabajar durante el seguimiento del estudio, 1995 hasta 2009). Los empleados prevalentes representan un grupo que estuvo sujeto a la truncación izquierda, en la cual, los sujetos que estaban contratados antes de iniciarse el seguimiento y que siguen trabajando cuando se inició el seguimiento puede que no sean representativos de todos los sujetos que trabajaron durante ese período (p.ej., los sujetos más sanos son los que siguen trabajando). Decidimos que era importante incluir a empleados prevalentes porque las condiciones de exposición han cambiado con el transcurso del tiempo y porque al restringirse únicamente a las personas contratadas después de 1995 se excluiría a la mayoría de los miembros de ASOCHIVIDA, para quienes los resultados del estudio son de lo más pertinentes, de conformidad con los objetivos del Diálogo. Además, los empleados prevalentes no constituyen un problema inherente si se incluyen en el análisis. Nos ocuparemos de este asunto utilizando un modelo de Cox para dependencia temporal. Además, examinaremos de manera separada las exposiciones que ocurren durante el seguimiento (que varían con el tiempo) y la condición de exposición antes del inicio del seguimiento (constante).

Finalmente, en análisis adicionales, describiremos las características de la enfermedad renal donde sea posible. Esto incluirá resumir todos los datos de uroanálisis (específicamente la presencia y cantidad cualitativa de proteinuria y hematuria en las tiras colorimétricas) y todos los datos de ultrasonido (particularmente descripciones del tamaño del riñón y ecogenicidad) sobre los miembros del cohorte. Dada la prevalencia de enfermedad renal que se sospecha en esta región de Nicaragua, tanto la relación transversal como la relación temporal entre la proteinuria y la TFG estimada podrían ser útiles para reducir las causas diferenciales de la ERC en esta región. Información adicional sobre esta porción específica del proyecto se presenta en la Sección 5 (Revisión de los Expedientes Médicos), y procuraremos coordinar estos esfuerzos para maximizar la eficiencia.

#### **h. Cronograma del proyecto**

Las actividades del estudio, que requieren un mínimo de 18 meses, se dividirán en dos fases: una fase piloto que durará cuatro meses y una fase principal del estudio. Conduciremos un estudio piloto, el cual se basará en 50 registros ocupacionales y 50 registros médicos vinculados para determinar la forma más eficiente y factible de conducir el estudio principal. En particular, evaluaremos la organización y la disponibilidad de los registros ocupacionales y médicos y la disponibilidad y calidad de los datos que aparecen en estos registros y durante este período ensayaremos con anterioridad los procedimientos de revisión y vinculación de registros y los formularios de recopilación de datos. El cronograma para todo el estudio se muestra a continuación.

- Meses 1-3** Recopilar información de planificación, elaborar procedimientos y libro de códigos, contratar al personal local para el estudio piloto y el estudio principal, conducir el estudio piloto.
- Mes 4** Evaluar los resultados del estudio piloto, finalizar los procedimientos y el libro de códigos.
- Meses 5-14** Revisar registros, computarizar y depurar los datos.
- Meses 15-18** Conducir el análisis de los datos, redactar el informe.

Estimamos que se necesitarán aproximadamente 6.000 horas para revisar 4.000 registros, sobre todo porque también se está conduciendo la revisión de los registros médicos para abordar hipótesis adicionales no relacionadas con la exposición ocupacional (véase la sección 4.B.5). Prevemos que estas tareas requerirán 8 individuos con 750 horas/persona (20 horas/semana durante 37.5 semanas) y un epidemiólogo de alto rango destacado en Nicaragua para supervisarles el trabajo. Los asuntos considerables de logística serían manejados por el asistente de investigación establecido en Nicaragua. La doble introducción de datos se haría en los EE.UU. (o en Nicaragua, si fuera aceptable) y se necesitaría el tiempo de un programador para efectuar el análisis de los datos.

#### **i. Limitaciones**

Hemos asumido que los registros de la compañía, de empleo, muestras ambientales, de los centros de salud y registros médicos individuales son suficientemente detallados y validos para poder conducir el estudio descrito anteriormente. Es probable que la información básica como el cargo laboral y las fechas de contratación estén disponibles, sin embargo es menos claro si datos más detallados sean posibles de obtener. Por ejemplo, no es claro si registros históricos de muestras ambientales serán suficientes para construir un índice válido de exposición a agroquímicos específicos. De manera que dependiendo de los resultados de factibilidad/estudio piloto, es probable que el diseño de estudio propuesto y el protocolo sean refinados. Cabe señalar que, cualquier cambio importante en el alcance será sometido para revisión del Consejo Asesor Científico antes de ser implementado.

### **5. Revisión de los expedientes médicos**

- I. La revisión de los expedientes médicos representa una fuente de datos con un rendimiento potencialmente elevado para ayudar a dilucidar la naturaleza de la enfermedad renal y sus correlaciones médicas entre los trabajadores del ISA. En los últimos años, debido a la elevada prevalencia percibida de la enfermedad renal entre sus trabajadores, el ISA ha instituido un programa de tamizaje para la enfermedad renal. Los datos que pueden estar a disposición provienen de varias fuentes, entre ellas, los datos del ISA que servirían de línea base:
  - a. Expedientes que contienen datos sobre información demográfica básica y la historia médica obtenidas del trabajador individual, la historia laboral en el

- ISA, la presión sanguínea y otros exámenes físicos, creatinina sérica y los resultados del examen de orina con tira colorimétrica (comunicación personal con Félix Zelaya, 6/09);
- b. Expedientes de la clínica del ISA, los cuales, para los individuos diagnosticados con enfermedad renal, con frecuencia contendrán datos longitudinales extensos que incluyen ultrasonidos renales. Estos expedientes médicos también incluirían registros de los medicamentos entregados por la clínica. Se estima que hay 2000-3000 expedientes de individuos con enfermedad renal; vale la pena observar que los individuos que no han estado empleados continuamente por el ISA quizá no hayan recibido atención médica crónica en esta clínica (comunicación personal con los Drs. Antonio Marín y Mauricio Jarquín, 6/09);
  - c. Registros de la clínica médica local de Chichigalpa (Centro de Salud Julio Durán Zamora), sede de una atareada clínica de nefrología, en donde los residentes locales que no pueden recibir atención médica en el ISA son tratados hasta la etapa terminal de su enfermedad renal (comunicación personal con Edwin Reyes, 6/09); y
  - d. Registros del hospital de Chinandega, en donde los individuos con insuficiencia renal buscarían un mayor nivel de atención médica.

El tamizaje para detectar la enfermedad renal, que consiste en medir la creatinina sérica y realizar un examen general de orina con tira colorimétrica, se lleva a cabo al menos una vez al año entre los trabajadores temporales del ISA y los contratados. Para los cortadores de caña, los exámenes ocurren al comienzo de la zafra, a mitad de la temporada y cuando se termina la zafra (tres veces en un período de 6 meses), aunque, según informa el personal médico del ISA, (comunicación personal con Félix Zelaya, 6/09), el último examen del año suele no ocurrir para los trabajadores de temporada. A los trabajadores se les asigna un identificador único para los exámenes y en su expediente médico se incluye una pequeña fotografía.

## II. Hipótesis que se abordarán

Si se lleva a cabo de manera sistemática, la revisión de los expedientes tiene el potencial de ayudar a determinar la causa de la enfermedad renal, discriminando específicamente entre los factores de riesgo y la presencia de enfermedad glomerular, en comparación con las manifestaciones más consistentes con una enfermedad tubulointersticial.

### a. Enfermedad tubulointersticial frente a enfermedad glomerular

- i. Resumen de resultados de series de creatinina y exámenes de orina con tira reactiva. En caso de que la creatinina sérica vaya en aumento y haya una proteinuria mínima, sobre todo con riñones que en una evaluación posterior con ultrasonido parezcan ser uniformemente pequeños y en presencia de una apariencia inicial relativamente normal, es probable que la causa de la enfermedad renal sea tubulointersticial

### b. Enfermedad tubulointersticial debida a medicamentos

- i. Resumen de recetas de medicamentos para trabajadores que recibieron atención médica en el ISA. Entre las fortalezas se encuentran la posibilidad de evaluar las relaciones temporales entre la receta del medicamento y la evidencia de enfermedad renal. Las limitaciones incluyen la posibilidad de que los trabajadores puedan haber obtenido los medicamentos de otras fuentes.
- c. Enfermedad glomerular, diabetes e hipertensión
  - i. Resumen de la historia médica y resultados de los exámenes físicos, que evalúen específicamente la relación temporal entre la presión sanguínea y los niveles de creatinina sérica.
  - ii. Resumen de los niveles de proteinuria mediante tira reactiva. En ausencia de una proteinuria significativa (>1+) que preceda los niveles crecientes de creatinina sérica, es poco probable que la causa de la IRC sea un proceso glomerular
- d. Exposición relacionada con la ocupación
  - i. Aunque es limitada, existe la posibilidad de generar un historial de trabajo utilizando los expedientes médicos y los registros de empleo, si se asocian las tareas específicas en el ISA con la enfermedad renal subsiguiente. Esto ofrece la posibilidad de influir en la hipótesis de depleción de volumen, así como en otras hipótesis que involucren las exposiciones en el lugar de trabajo
- e. Cálculos renales
  - i. Revisar los expedientes médicos de las personas con y sin ERC para determinar la prevalencia de cálculos renales.

La revisión de expedientes se conducirá como parte de la recopilación de datos para el estudio de cohortes y, por consiguiente, no necesitará de más personal o de ningún costo adicional.

## **6. Determinación de proteína urinaria en adolescentes**

El propósito de este estudio 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. Como se discutió arriba, entre los marcadores de daños renales se pueden encontrar los aumentos de la creatinina sérica, la proteinuria, las anormalidades que aparecen en las imágenes renales o los cambios patológicos en la biopsia renal. Los aumentos de la creatinina sérica son marcadores insensibles de la enfermedad renal temprana y exigirían una extracción de sangre. Las imágenes renales también son insensibles y constituyen una prueba de tamizaje relativamente cara. La biopsia renal es cara e invasiva y plantea riesgos que incluyen muerte y pérdida del riñón; es más, es poco probable que una biopsia renal permita diagnosticar una condición tratable en la población tamizada.

En consecuencia, nos estamos concentrando en la proteonómica de la orina para

identificar la enfermedad renal temprana. Como se discutió anteriormente, es probable que en Nicaragua la ERC sea una condición tubulointersticial. Como tal, la proteinuria tubular sería una de las manifestaciones detectables más tempranas de la enfermedad. La proteinuria tubular describe las proteínas de bajo peso molecular que normalmente son filtradas por los glomérulos y luego metabolizadas por las células tubulares proximales; estas proteínas se encuentran en la orina cuando la enfermedad tubulointersticial interfiere con su reabsorción tubular proximal y su metabolismo. La microglobulina beta 2, que aparece en la orina gracias a este mecanismo, se ha utilizado para diagnosticar una enfermedad tubulointersticial en los niños (Portman RJ, 1986). Además, las proteínas de las células epiteliales tubulares pueden ser liberadas en la orina por las células tubulares dañadas. En la orina se han identificado varias de esas proteínas, entre ellas, la  $\alpha$ -glucosidasa y la N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidasa (NAG) (Barratt J, 2007).

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 los metales pesados, el ácido aristolóquico u otras nefrotoxinas o por una nefritis tubulointersticial hereditaria, se manifestarán los indicadores tempranos del daño renal, tales como la proteinuria tubular. Con una prevalencia de daño renal manifiesto, determinado por una baja TFGe de 5-15%, se podría esperar que los marcadores más sensibles, tales como la proteinuria tubular, estuvieran presentes en un porcentaje incluso mayor.

Para este estudio seleccionaremos sujetos que incluyen a los hijos de trabajadores de la caña que tengan una ERC conocida, las sobrinas y sobrinos de trabajadores afectados, cuyos padres no estén afectados, y los hijos de padres que nunca hayan trabajado en la industria de la caña de azúcar. Se estudiarán aproximadamente 100 niños, con cantidades iguales de varones y mujeres. Se recolectarán muestras de orina no contaminada utilizando preservantes y almacenamiento apropiados. Los exámenes incluirán:

1. Tira reactiva para proteinuria/albuminuria
2. Razón de albúmina a creatinina en la orina, una medida cuantificable de la proteinuria glomerular temprana.
3. Microglobulinuria  $\beta$ 2, proteína fijadora de retinol y N-acetil- $\beta$ -D-glucosaminidasa, todas las cuales son marcadores de la proteinuria tubular.

#### **a. Cronograma**

Este estudio se podría iniciar a principios del proyecto; pero se necesitarían varios meses para identificar y reclutar a los sujetos posibles. Se tendrá que contratar personal para recolectar las muestras. También tendremos que obtener la cooperación y el consentimiento de los trabajadores actuales y extrabajadores y de los padres para identificar a los sujetos potenciales.

## **7. Biopsia renal post mórtem**

Aunque la biopsia renal suele ser útil en las enfermedades glomerulares para definir las

etiologías, en lo referente a la enfermedad tubulointersticial crónica, las biopsias a menudo no pueden identificar la causa de la ERC. En parte, esto refleja la presencia de cicatrices y fibrosis, un descubrimiento no específico en la mayor parte de los procesos tubulointersticiales de etapa tardía. Al principio del curso de la enfermedad, sobre todo en condiciones de inicio agudo, la biopsia puede distinguir causas tales como reacciones medicamentosas o nefrotoxinas; sin embargo, los hallazgos patológicos solo pueden ser específicos durante los primeros días o semanas después de la lesión.

Quizá sea útil realizar biopsias renales a principios del curso de la enfermedad o en personas que no tengan manifestaciones clínicas para ver si se encuentran presentes 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, tal 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. Al menos dos grupos nos han informado que tienen planes de conducir biopsias en personas vivas con enfermedad renal temprana. Aunque nos gustaría discutir con ellos nuestras inquietudes éticas, si optan por proceder con el permiso de los Comités de ética de Nicaragua, aprovecharíamos la información que generen y probablemente no continuaríamos con esta actividad.

Suponiendo que procediéramos, propondríamos realizar al principio 10 biopsias renales post mórtem, procesando el tejido sólo 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. Las dificultades logísticas para efectuar una biopsia post mórtem son formidables, pues existen grandes barreras culturales en contra de permitir autopsias y algunas de estas creencias se pueden extender a las biopsias post mórtem. Tendríamos que conseguir la cooperación del personal en los hospitales locales adonde llevan las víctimas de accidentes para identificar a los pacientes y contactar al personal del estudio, con el fin de obtener el consentimiento de la familia o de que ellos mismos obtengan el permiso. Finalmente, tendríamos que conseguir la cooperación de un radiólogo para realizar las biopsias con la guía del ultrasonido.

#### **a. Cronograma**

Este estudio podría iniciarse a principios del proyecto; pero se necesitarían varios meses para identificar y obtener la cooperación del personal apropiado de los hospitales y quizá brindar cierta información a la comunidad. Otras organizaciones nos han informado que tienen planes de realizar biopsias en personas vivas que padecen de enfermedad renal temprana. Aunque nos gustaría discutir con ellos nuestras inquietudes éticas, si optan por proceder con permiso de las juntas de ética de Nicaragua, aprovecharíamos la información que generen y probablemente no

proseguiríamos con esta actividad.

## **8. Entrevistas**

Proponemos conducir dos tipos de entrevistas con el propósito de a) refinar nuestros planes de recolección de datos que consideramos de carácter inmediato, hipótesis de alta prioridad y, b) explorar hipótesis que no podríamos de otra manera tratar usando métodos cualitativos de costos relativamente bajos y potencialmente de alto retorno. El primer grupo de entrevistas que proponemos, entrevistas con fuentes claves, serán conducidas lo más temprano posible en nuestra investigación y no requerirá de consentimiento informado. Informantes claves informarán nuestra investigación desde el inicio; ellos no serán sujetos o participantes de la investigación. Nuestras entrevistas más tarde, las entrevistas cualitativas uno-a-uno con médicos y proveedores de salud, requerirá de consentimiento informado. Participantes en la investigación serán seleccionados a base de consideraciones relacionadas a la probabilidad de generalización de nuestras conclusiones, y de las transcripciones de dichas entrevistas serán analizadas usando métodos estándares para análisis cualitativo de datos.

### **a. Entrevistas con informantes claves**

En el desarrollo de nuestra hipótesis en relación con CKD, hemos identificado diversas exposiciones que tienen el potencial de causar CKD, sin embargo en el presente nos falta información que nos permitiría desarrollar y probar hipótesis con relación a estos riesgos y CKD en Nicaragua. Para estos riesgos, el consumo de lija, el uso de hierbas medicinales, y exposición ocupacional, requiere de más información antes de que un estudio sea desarrollado completamente. Para poder obtener esta información, proponemos entrevistar 14 – 19 individuos, o “informantes claves”, quienes puedan providenciarnos con información especializada que nos ayude a refinar nuestra investigación durante las etapas tempranas de nuestra investigación. Entrevistas con informantes claves, donde los investigadores cuestionan a unos pocos individuos basado en su experticia, son una técnica de investigación comunmente utilizada en las ciencias sociales. Proveen información que pudiera ser muy difícil o que requiriera de mucho tiempo para revelar a través de una mejor estructura de recolección de datos tales como entrevistas o entrevistas semi-estructuradas uno-a-uno. Los principales criterio para la elección de los informantes clave son la cantidad de conocimientos que el individuo tiene sobre el tema de la investigación, y su voluntad de cooperar con el equipo de investigación (Blee y Taylor, 2002).

Proponemos llevar a cabo entrevistas a informantes clave con personas que tiene conocimientos sobre los siguientes riesgos para que podamos empezar a llenar algunas de las lagunas en nuestro conocimiento actual:

### **Lija**

Como se describe en la sección III.B.11, lija es una forma de ron producido en forma concentrada en una destilería comercial y luego diluido (con la posibilidad de introducción de sustancias tóxicas), después de que se entrega a los distribuidores y minoristas. Lija es principalmente consumido por personas que no pueden permitirse el

ron en botella. Lija es una hipótesis preocupante porque se ha asociado consistentemente, a menudo muy fuerte, con la CKD en estudios de control de caso (véase la sección II.B.4.c y el cuadro 10i). Pese a la confusión que se crea por el estatus socioeconómico de los individuos es sin duda una potencial explicación, incluso en tres estudios que parecen ser llevado a cabo entre las personas de las mismas características socioeconómicas (por ejemplo, los empleados de la caña de azúcar), las probabilidades para el consumo de Lija han oscilado entre 6-11 (Zelaya, 2001; Alonso, 2002; Callejas, 2003). Es importante destacar que el patrón de los resultados epidemiológicos de lija, en particular, difiere de alcohol en general. Estos resultados son difíciles de aceptar y difícil de descartar. Son difíciles de estudiar mediante un cuestionario, ya que están sujetos a sesgo de memoria (aunque tal vez de manera imprevisible), y muestras actuales no necesariamente pueden ser usadas para determinar la exposición histórica, porque la introducción de adulterantes tóxicos es muy probable que hubiera ocurrido de manera esporádica. Además, a pesar de numerosas discusiones, todavía no tienen una idea clara del sistema de distribución y venta de lija, ni su consumo por parte de diferentes grupos de la población. Proponemos entrevistar 4 – 6 individuos que tengan conocimiento sobre el uso histórico y actual de la lija, incluyendo MINSA, funcionarios que ejercen el cumplimiento de la ley, médicos, distribuidores y minoristas de cooperación.

## **II. Medicinas herbales**

Como se señala en la sección III.B.9., parece que las medicinas herbales ("naturales") son utilizadas con cierta frecuencia por muchos individuos. En otros ambientes, los tratamientos de este tipo han resultado en brotes de enfermedades, incluida la ERC (sección II.A). Aunque estamos conscientes de algunas medicinas específicas que se utilizan, suponemos que existen otras medicinas herbales o remedios herbales en Nicaragua de las cuales no estamos conscientes. Además, sabemos poco acerca de su distribución geográfica, patrón de uso (p.ej., diferencias por sexo), contraindicaciones y propiedades tóxicas.

Proponemos entrevistar a 5-6 individuos que poseen conocimiento acerca del uso histórico y actual de las medicinas herbales y sus constituyentes, tales como botánicos, toxicólogos, antropólogos culturales, médicos, y curanderos laicos/tradicionales locales a la región.

## **III. Exposiciones ocupacionales**

Varias de nuestras hipótesis requieren un conocimiento completo de los patrones cotidianos y estacionales de los trabajadores en varios puestos de trabajo en el ISA. Por ejemplo, para realizar un muestreo ambiental en las áreas donde trabajan las personas, tenemos que conocer los tiempos del año en que se llevan a cabo ciertas actividades y la ubicación de los trabajadores del ISA durante estos tiempos. Esto también es cierto de la observación en el trabajo y el estudio de cohorte de los empleados del ISA propuestos. Hemos escuchado de la NSEL, por ejemplo, que algunos trabajadores hacen varios trabajos en una temporada, mientras que otros sólo hacen un trabajo en varios momentos durante el año.

Proponemos entrevistar a 5-7 personas que poseen conocimiento acerca de las prácticas de los trabajadores de la NSEL, incluyendo conocimiento de las tareas y responsabilidades de trabajo, la ubicación de los trabajadores en una variedad de tareas en el ISA, la temporada y la duración de las tareas, el uso agrícola histórico y actual de las tierras en la NSEL y sus alrededores, y el uso de plaguicidas en esas áreas. Estas entrevistas incluirán al personal de la NSEL/ISA y trabajadores actuales y antiguos.

Cada entrevista con los informantes claves durará alrededor de 30 minutos y contiene una combinación de preguntas cerradas y abiertas. La información recopilada durante las entrevistas servirá de base para la generación de hipótesis acerca de los riesgos específicos y las subsecuentes actividades de investigación. Un informe escrito que resuma las respuestas para cada hipótesis anterior y nuestros próximos pasos propuestos también será compartido con las partes interesadas (es decir, NSEL y ASOCHEVIDA).

### **b. Entrevistas personales cualitativas**

El término investigación cualitativa con frecuencia se refiere a una variedad de enfoques y técnicas, incluyendo entrevistas personales (Snape y Spencer, 2003). Muchos métodos de investigación cualitativa dependen de la técnica de hacer preguntas abiertas para obtener respuestas profundas acerca de las actitudes, creencias, experiencias, opiniones, percepciones, y conocimientos de las personas (Patton, 2002). Los métodos cualitativos también facilitan la recolección de datos acerca de factores individuales, contextuales y culturales que contribuyen a enfermedades complejas (Foster y Sharp, 2005). En este caso, se puede seguir mejor las hipótesis de los medicamentos e infecciones en el tracto urinario utilizando entrevistas cualitativas diseñadas para obtener información acerca de las creencias y opiniones de los proveedores con respecto al diagnóstico y tratamiento de las ITU que pueden llevar a la práctica de recetar medicamentos. Preguntaremos acerca del proceso de toma de decisión y una variedad de consideraciones que pueden resultar en un diagnóstico. Las entrevistas personales individuales (en lugar de entrevistas grupales) permiten que las personas se expresen más libremente sin las restricciones de sus compañeros o un entorno social o profesional específico. A los entrevistados se les pedirá que firmen formularios de consentimiento, y se les dirá que sus respuestas específicas no serán compartidas con nuestros colaboradores en el proyecto o el público en general.

Las entrevistas personales cualitativas que realicemos para abordar los medicamentos recetados a los pacientes diferirán de las entrevistas de los informantes claves por las siguientes razones: 1) se tomará el cuidado de establecer una muestra de entrevistados que refleje, en lo general, los tipos de cuidado de los proveedores médicos en la región, 2) se garantizará la confidencialidad de las respuestas a todos los entrevistados, 3) las entrevistas serán semiestructuradas utilizando un conjunto de preguntas abiertas predefinidas que se le harán a todos los entrevistados, y 4) los

datos recolectados serán analizados con el programa para el análisis cualitativo llamado NVIVO.

Proponemos explorar estas hipótesis usando preguntas abiertas porque este estilo de investigación permite que el investigador escuche y saque sentido de una respuesta de una persona que está siendo entrevistada sin predeterminar sus puntos de vista por medio de categorías de respuesta establecidas por el investigador con antelación, como en la metodología de encuestas cuantitativas. Las preguntas que posiblemente sean contestadas con un "sí" o "no", no son abiertas, ni son preguntas que inducen a las personas a un tipo de respuesta, por ejemplo, no es estresante, es algo estresante, es muy estresante. Los métodos de encuesta convencionales identifican las posibilidades de antemano y no permiten respuestas adicionales, sorprendentes, o multifacéticas.

#### **i. Medicamentos.**

Como se describe en la sección III.B.9, varios medicamentos convencionales son asociados con la ERC, incluyendo medicinas antiinflamatorias no esteroideas (AINES) comunes, como ibuprofeno, naproxeno y diclofenac, todos los cuales se utilizan ampliamente en Nicaragua. Sin embargo, la insuficiencia renal asociada exclusivamente con AINES es inusual; por el contrario, AINES son a menudo una causa de insuficiencia renal crónica en relación a una depleción de volumen severa u otras nefrotoxinas. Tales nefrotoxinas incluyen aminoglucósidos, antibióticos de amplio espectro que requieren administración intravenosa o intramuscular. Se sabe que los aminoglucósidos causan insuficiencia renal, con factores de riesgo que incluyen enfermedad renal preexistente, medicamentos nefrotóxicos concomitantes, edad avanzada y deshidratación/depleción de volumen.

Se hace referencia a varios estudios en la sección III.B.17 en los cuales las Infecciones en el tracto urinario (ITU), que son excepcionalmente inusuales en jóvenes adolescentes y hombres adultos, son asociadas de manera positiva con la ERC en Nicaragua. También hacemos preguntas con respecto a la implicancia de las "ITU" y los subsecuentes medicamentos recetados para el dolor lumbar y la disuria en hombres trabajadores adultos y la ERC. En nuestras conversaciones con médicos y ex trabajadores, hemos escuchado información incoherente acerca de la prevalencia de las ITU, una variedad de prácticas de diagnóstico, y las recetas de AINES y aminoglucósidos.

Para aclarar estas incoherencias, proponemos realizar 6-10 entrevistas cualitativas con médicos en clínicas en Chinandega y León que posiblemente hayan tratado o diagnosticado UTI o ERC. El objeto de estas entrevistas será identificar creencias y opiniones acerca del diagnóstico y tratamiento de las ITU y los medicamentos recetados. La guía de la entrevista para cada médico incluirá preguntas en las siguientes áreas: creencias en relación con la prevalencia de las ITU, conocimiento con respecto a las propiedades nefrotóxicas de los medicamentos, percepciones de los riesgos de los pacientes, las expectativas de los pacientes con respecto al tratamiento, disponibilidad y costo de los medicamentos, y opiniones acerca de la prevalencia y

etiología de la ERC en Nicaragua. Anticipamos que después de 6-10 entrevistas tendremos suficientes respuestas que nos ayuden a tener un conocimiento más integral y coherente de las prácticas relacionadas con el diagnóstico de las ITU y las recetas de AINES o aminoglucósidos. El número exacto de personas entrevistadas será determinado cuando lleguemos a un punto de “saturación” donde los entrevistados ya no pueden suministrar información nueva, y nuestras preguntas de investigación han sido abordadas.

Cada entrevista durará entre 30 y 60 minutos. Las preguntas serán primordialmente abiertas, seguidas por una serie de sondeos. Los sondeos son un método útil para iniciar preguntas de una manera no amenazante, creando un tono más conversacional y ayudando a evitar polarizar o intimidar a la persona entrevistada. Los sondeos son señales verbales y orientan a la persona que se está entrevistando. Cuando el significado de una afirmación es ambiguo, se le pedirá al entrevistado que aclare ese punto. El entrevistado podrá explayar ese punto, presentar otra historia o hablar de sus sentimientos e impresiones con mayor detalle. Los puntos que no son discutidos espontáneamente se plantean como parte de la conversación. En la medida de lo posible, sondearemos respuestas pidiéndole a los entrevistados que den un ejemplo. Los ejemplos obligan al entrevistado a ser más específico y permiten una interpretación más rica del texto.

Todas las entrevistas serán grabadas en forma digital y se solicitará permiso para grabar al principio de cada entrevista. A los entrevistados se les asegurará que ningún nombre será usado y que, aunque se pueden usar citas para ilustrar temas en nuestros resultados, ninguna cita será atribuida a cualquier persona. A los entrevistados se les dirá también que el entrevistador apagará la grabadora en cualquier momento que la persona no quiera que se grabe una declaración.

Las entrevistas serán inicialmente analizadas con métodos científicos estándares para analizar datos cualitativos y cuantitativos combinados (Patton 2002). Las entrevistas serán analizadas con respecto a temas (a veces descritas como ideas que se repiten frecuentemente) relacionados con el conocimiento, la experiencia, las creencias y las teorías de los participantes acerca de estas exposiciones y la ERC. En esta etapa del estudio, el análisis de las entrevistas tendrá por objeto dirigir otras investigaciones o intervenciones con respecto a las hipótesis acerca de la ERC y su asociación con las ITU y/o medicamentos, o abandonar estas hipótesis por falta de pruebas que la sustenten.

Limitaciones e incertidumbres: La limitación de los datos de las entrevistas es que confiamos en los individuos como una fuente de información. Sin embargo, esto también es una fuerza de la investigación cualitativa en el sentido que la información proporcionada por los 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 esto, nuestras entrevistas con los 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 amplia para dar sus comentarios y sugerencias:

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, el iniciar 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. Esta última pregunta es de gran importancia para la salud pública, en lo concerniente a evaluar algunos de los cambios en las políticas que ha iniciado la empresa y a desarrollar intervenciones futuras.

Colaboración con una segunda compañía azucarera: Monte Rosa Sugar está ubicada en el municipio de El Viejo, en el departamento de Chinandega. Según conversaciones separadas que sostuvimos con dos representantes de la compañía, parece que las personas que trabajan en el Monte Rosa también muestran una tasa elevada de ERC. Los representantes indicaron además que apoyan esta iniciativa de traer recursos para estudiar el problema y expresaron su interés en participar de alguna forma. El conducir ciertas actividades en paralelo, tal como se recomienda en este informe, en una segunda compañía de la misma región ampliaría el alcance de una sola compañía y ayudaría a fortalecer la interpretación de los resultados.

Evaluación de la exposición acumulada al plomo: Una de las limitaciones de los exámenes biológicos en busca de niveles de plomo utilizando 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.

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, ha empezado a conducir una encuesta de seroprevalencia con medición de la creatinina entre cerca de 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 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.

Inicio de estudios de seroprevalencia 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 registrada más elevada de mortalidad por ERC del país, hasta donde sabemos no se cree que haya una tasa elevada de ERC en Siuna. Es posible que, con muy poco costo adicional, se pudiera conducir allí un estudio representativo de prevalencia que brindaría los primeros datos comparativos tomados fuera de los departamentos de León y Chinandega.

Además, un médico afiliado con la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston tiene vínculos cercanos con el director médico del hospital regional de Rivas, y ambos están interesados en llevar a cabo un estudio de prevalencia en esa área. Un poco de apoyo podría suministrar 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 al incluirlas en el presente informe se puedan generar más ideas y hasta puedan llevar a ideas para obtener fuentes alternativas de financiamiento adicional.

## V. 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. Muchas actividades recomendadas en este informe han sido sugeridas anteriormente por investigadores nicaraguenses, pero no se pudieron implementar. Además de los recursos suministrados por el proceso de Diálogo para poder crear un equipo interdisciplinario que posea profundidad y amplitud de experiencias, el Diálogo ha permitido un grado sin precedentes de acceso y cooperación entre todas las partes. A nuestro equipo se le ha prometido un acceso irrestricto a las instalaciones del ISA para conducir el muestreo y a los registros médicos y de empleo de la compañía, así como la cooperación de los miembros de ASOCHIVIDA para que identifiquen sitios que les preocupen especialmente en cuanto al muestreo, y faciliten las historias laborales. Además, ambas partes han sido más que comprensivas acerca de la realidad de que este trabajo, aunque siga una programación más rápida que la acostumbrada, tomará tiempo, a pesar del hecho de que estos son literalmente asuntos de vida o muerte.

Además de los recursos que están disponibles a través del proceso del Diálogo para permitir la creación de un equipo interdisciplinario que posee profunda y amplia experiencia, el Diálogo ha llevado a un grado de acceso y cooperación sin precedentes entre todas las partes. A nuestro equipo se le ha prometido libre acceso a las instalaciones del ISA para realizar muestreos y revisar los registros de empleo y médicos de la empresa, y cooperación de los miembros de ASOCHIVIDA para identificar los sitios de interés para los muestreos y para suministrar historias laborales. Además, ambas partes han sido más que comprensivas de que este trabajo, aunque lleva un cronograma más rápido de lo usual, tomará tiempo a pesar de que éstos son literalmente asuntos de vida y muerte.

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. Sabemos que este informe no es perfecto; representa nuestros mejores conocimientos en un momento particular. Sin embargo, todavía estamos en una etapa temprana del proceso; estamos seguros de que seguiremos aprendiendo y modificaremos nuestro abordaje a medida que conozcamos más. Ya hemos recibido los comentarios de los revisores, y esperamos lo mismo de los socios del Diálogo y otras partes involucradas e interesadas no sólo para fortalecer este informe, sino todas nuestras actividades de manera constante. Hemos propuesto un plan ambicioso con importantes consecuencias para la salud pública de Nicaragua. Esperamos y creemos que, con la colaboración de los socios del Diálogo y otras partes involucradas e interesadas, podremos hacerle frente a la tarea.

## VII. REFERENCIAS

- Abid S, Hassen W, Achour A, Skhiri H, Maaroufi K, Ellouz F, Creppy E, Bacha H. *Ochratoxin A and human chronic nephropathy in Tunisia: is the situation endemic?* Hum Exp Toxicol. 2003 Feb; 22(2):77-84.
- Agarwal SK, Dash SC. *Spectrum of renal diseases in Indian adults.* J Assoc Physicians India. 2000 Jun; 48(6):594-600.
- Agencia para registro de sustancias tóxicas y enfermedades (ATSDR). 2009. Preguntas frecuentes sobre toxicidad de atrazine, <http://www.atsdr.cdc.gov/tfacts153.html> (Accesado el 14 de agosto de 2009).
- Conferencia Americana de Higienistas Industriales Gubernamentales (ACGIH). 2009. 2009 TLVs and BEIs. ISBN: 978-1-882417-95-7.
- Bamias G, Boletis J. *Balkan nephropathy: evolution of our knowledge.* Am J Kidney Dis. 2008 Sep; 52(3):606-16.
- Bandara JM, Senevirathna DM, Dasanayake DM, Herath V, Bandara JM, Abeysekara T, Rajapaksha KH. *Chronic renal failure among farm families in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia).* Environ Geochem Health. 2008 Oct; 30(5):465-78.
- Barratt, J, Topham, P. *Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease.* CMAJ 2007; 177:361.
- Bjorge C, Wiger R, Holme JA, Brunbor G, Scholz T, Dyeing E, Soderlung EJ. *DNA strand breaks in testicular cells from humans and rats following in vitro exposure to 1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP).* Repro Tox. 1996; 10(1): 51-59.
- Bleyer AJ. *Improving the recognition of hereditary interstitial kidney disease.* J Am Soc Nephrol. 2009 Jan; 20(1):11-3.
- Borghini L, Meschi T, Amato F, Novarini A, Romanelli A, Cigala F. *Hot occupation and nephrolithiasis.* J Urol. 1993 Dec; 150(6):1757-60.
- Callejas Callejas, L., Alonso Medrano, C. D., & Mendoza, B. (2003a). Insuficiencia renal crónica (IRC) en trabajadores de caña de azúcar, El Viejo, Chinandega, Nicaragua. Managua: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos-Ministerio de Salud Nicaragua (MINSa Nicaragua).
- Callejas Callejas, L., Alonso Medrano, C. D., & Mendoza Canales, B. (2003b). Estudio de IRC en trabajadores no relacionados al cultivo de la caña de azúcar, Chinandega, julio-agosto 2003: Resultados preliminares: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos-Ministerio de Salud Nicaragua (MINSa Nicaragua).

- Callejas Callejas, L., Alonso Medrano, C. D., & Mendoza Canales, B. (2003c). Insuficiencia renal crónica: una prioridad en salud pública, en la zona de la costa del pacífico de Nicaragua, mayo - septiembre 2003: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos-Ministerio de Salud Nicaragua (MINSa Nicaragua).
- Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos. 2009. *Emergency Preparedness and Response. Facts about paraquat*. <http://emergency.cdc.gov/agent/paraquat/basics/facts.asp> (Accesado el 14 de agosto de 2009),
- Céspedes Z, Manuel, Ormaeche M, Melvi, Condori, Patricia y otros. Prevalencia de Leptospirosis y factores de riesgo en personas con antecedentes de fiebre en la Provincia de Manu, Madre de Dios, Perú. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Pública*, oct./dic. 2003, vol.20, no.4, p.80-185.
- Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, y otros. *Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study*. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(7 Suppl 2):S131-8.
- Chen W, Chen W, Wang H, Dong X, Liu Q, Mao H, Tan J, Lin J, Zhou F, Luo N, He H, Johnson RJ, Zhou SF, Yu X. *Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China*. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Abr; 24(4):1205-12.
- Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. *Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage*. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Abr; 38(4):623-7.
- Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. *Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jun; 53(6):961-73.
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, y otros. *United States Renal Data System 2008 Annual Data Report Abstract*. *Am J Kidney Dis*. 2009; 53(1 Suppl):vi-vii, S8-374.
- Comité de Salud de la Hermana Ciudad de Brookline, Informe Preliminar en Enfermedad Renal Crónica (CKD) en Quetzalguaque, Nicaragua, Diciembre, 2008.
- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, Hostetter TH. *Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults, 1999 to 2000*. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan; 16(1):180-8
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. *Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(1):1-12.
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, y otros. *Prevalence of chronic kidney disease in the United States*. *Jama*. 2007; 298(17):2038-47.
- Cuadra SN, Jakobsson K, Wesseling C. *Chronic renal disease in Central America: An assessment of the available information*. SALTRA report 2005/6.

- Cumberland, C.O.R. y otros. *Persistence of Anti-Leptospiral IgM, IgG and Agglutinating Antibodies in Patients presenting with acute febrile illness in Barbados 1979-1989*. European Journal of Epidemiology 2001; 17(7):601-608.
- David A y otros. *Asymptomatic Infection and Risk Factors for Leptospirosis in Nicaragua*. Am J Trop Med Hyg 2000; 63:249-254.
- Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. *Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem*. Kidney Int. 2008 Jul; 74(2):158-69.
- Debelle FD, Nortier JL, De Prez EG, Garbar CH, Vienne AR, Salmon IJ, Deschodt-Lanckman MM, Vanherweghem JL. *Aristolochic acids induce chronic renal failure with interstitial fibrosis in salt-depleted rats*. J Am Soc Nephrol. 2002 Feb;13(2):431-6.
- Diamond GL, Morrow PE, Panner BJ, Gelein RM, Baggs RB. *Reversible uranyl fluoride nephrotoxicity in the Long Evans rat*. Fundam Appl Toxicol 1989; 13:65-78.
- Domínguez, J., Montoya Pérez, C., & Jansá, J. m. (2003). Análisis de prevalencia y determinantes de la insuficiencia renal crónica de la costa del Océano Pacífico: Sur fr México, Guatemala, El Salvador y Honduras: Agencia Municipal de Salud Pública, Barcelona, Catalunya.
- Dreyer G y otros. *Renal abnormalities in microfilaremic patients with Bancroftian filariasis*. Am J Trop Med Hyg 1992 Jun; 46(6):745-51.
- Dykeman R, Aguilar-Madrid G, Smith T, y otros. *Lead exposure in Mexican radiator repair workers*. Am J Ind Med 2002; 41:179-187.
- Elsayed E, Tighiouart H, Griffith J, y otros. *Cardiovascular Disease and Subsequent Kidney Disease*. Arch Intern Med 2007;167(11):1130-1136.
- EPA (Agencia de Protección Ambiental) 2009a. Servicios Integrados de Información sobre Riesgos, Atrazine. Disponible en: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0209.htm> [Accesado agosto 2009]
- EPA (Agencia de Protección Ambiental) 2009b. Servicios Integrados de Información sobre Riesgos, Glifosfato. Disponible en: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0057.htm> [Accesado agosto 2009]
- EPA (Agencia de Protección Ambiental) 2009c. Servicios Integrados de Información sobre Riesgos, Paraquat. Disponible en: <http://www.epa.gov/NCEA/iris/subst/0183.htm> [Accesado agosto 2009]
- Everard COR, Bennett S, Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Carrington DG, y otros. *An investigation of some risk factors for severe leptospirosis on Barbados*. Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1992; 95:13-22.
- Exponent, Inc. *Chronic Renal Insufficiency: A review of epidemiologic and toxicological information relevant to developing future health research*. 28 de abril de 2009. Disponible contactando a Michael A. Kelsh: [mkelsh@exponent.com](mailto:mkelsh@exponent.com).

- Fakheri RJ, Goldfarb DS. *Association of nephrolithiasis prevalence rates with ambient temperature in the United States: a re-analysis*. *Kidney Int*. 2009.
- Fox CS y otros. *Genomewide linkage analysis to serum creatinine, TFG, and creatinine clearance in a community-based population: The Framingham Heart Study*. *JASN*. 15, 2357-2361. 2004.
- Gambaro G, Favaro S, D'Angelo A. *Risk for renal failure in nephrolithiasis*. *Am J Kidney Dis*. 2001 Feb; 37(2):233-43.
- García Trabanino, R., Dominguez, J., Jansa, J. M., & Oliver, A. (2005). *Proteinuria e insuficiencia renal crónica en la costa de El Salvador. Detección con métodos de bajo costo y factores asociados*. *Nefrología*, 25(1), 31-38.
- Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Valli VE, Willes RJ, Moss MA. *Uranyl nitrate: 28-day and 91-day toxicity studies in the Sprague-Dawley rat*. *Toxicol Sci* 1998; 41:117–128.
- Gilman AP, Moss MA, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Long G, Valli VE. *Uranyl nitrate: 91-day exposure and recovery studies in the male New Zealand white rabbit*. *Toxicol Sci* 1998; 41:138–151.
- Gilman AP, Villeneuve DC, Secours VE, Yagminas AP, Tracy BL, Quinn JM, Valli VE, Moss MA. *Uranyl nitrate: 91-day toxicity studies in the New Zealand white rabbit*. *Toxicol Sci* 1998; 41:129–137.
- Gonick HC. *Nephrotoxicity of cadmium and lead*. *Indian J Med Res* 2008; 128: 335-352.
- Grantham, JJ. *Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease*. *N Engl J Med* 2008; 359:1477.
- Gunal AI, Celiker H, Dogukan A, Ozalp G, Kirciman E, Simsekli H, Gunay I, Demircin M, Belhan O, Yildirim MA, Sever MS. *Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes*. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jul; 15(7):1862-7.
- Gutierrez-Padilla y otros, *Am J Kidney Dis* 2009, en imprenta.
- Haley DP. *Morphologic changes in uranyl nitrate-induced acute renal failure in saline- and water-drinking rats*. *Lab Invest* 1982; 46:196–208.
- Haley DP, Bulger RE, Dobyan DC. *The long-term effects of uranyl nitrate on the structure and function of the rat kidney*. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1982; 41:181–192.
- Heinig M and Johnson RJ. *Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome*. *Cleve Clin J Med* 2006 Dec; 73(12):1059-64.
- Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfeld Z, Lechene C, Epstein FH, Rosen S. *Acute renal failure with selective medullary injury in the rat*. *J Clin Invest*. 1988 Aug; 82(2):401-12.
- Hoy W. *Renal disease in Australian Aborigines*. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Sep; 15(9):1293-7.

- Hunt SC y otros. *Linkage of serum creatinine and glomerular filtration rate to chromosome 2 in Utah pedigrees*. Am J Hyperten. 17, 511-515. 2004.
- Ito J, Dung DT, Vuong MT, Tuyen do G, Vinh le D, Huong NT, Ngoc TB, Ngoc NT, Hien MT, Hao DD, Oanh LT, Lieu do T, Fujisawa M, Kawabata M, Shirakawa T. *Impact and perspective on chronic kidney disease in an Asian developing country: a large-scale survey in North Vietnam*. Nephron Clin Pract. 2008; 109(1):c25-32.
- Iesato K, Wakashin M, Wakashin Y, Tojo S. *Renal tubular dysfunction in Minamata disease. Detection of renal tubular antigen and beta-2-microglobulin in the urine*. Ann Intern Med. 1977 Jun;86(6):731-7.
- Järup L. *Cadmium overload and toxicity*. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17 Suppl 2:35-9.
- Jungers P, Joly D, Barbey F, Choukroun G, Daudon M. *ESRD caused by nephrolithiasis: prevalence, mechanisms, and prevention*. Am J Kidney Dis. 2004 Nov;44(5):799-805.
- Kabata- Pendias, Alina. 2001. *Trace Elements in Soils and Plants*, 3ra. edición. CRC Press. Inc., Boca Raton, Florida.
- Kao WH y otros. *MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans*. Nature Genetics. 40, 1185-1192. 2008.
- Kew MC, Abrahams C, Seftel HC. *Chronic interstitial nephritis as a consequence of heatstroke*. Q J Med. 1970 Apr; 39(154):189-99.
- McCarron DA, Royer KA, Houghton DC, Bennett WM. *Chronic tubulointerstitial nephritis caused by recurrent myoglobinuria*. Arch Intern Med. 1980 Aug; 140(8):1106-7.
- Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, Weiss S, Wager C, Hu H. *A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function*. The Normative Aging Study. JAMA 1996; 17:1177-1181.
- Kim SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. *The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication*. Nephrol Dial Transplant. 2009 Apr; 24(4):1226-32.
- Kurttio P, Auvinen A, Salonen L, Saha H, J. *Renal effects of Uranium in Drinking Water. Environmental health perspectives*. 2002; 110:337-342.
- Leggett RW. *The behavior and chemical toxicity of U in the kidney: a reassessment*. Health Phys 1989; 57:365–383.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Kidney Int. 2007 Aug; 72(3):247-59.
- Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A, Powe NR, Rossert J, Wheeler DC, Lameire N, Eknoyan G. *Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement*

- from *Kidney Disease Improving Global Outcomes*. *Kidney Int*. 2007 Aug; 72(3):247-59.
- Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. *CKD: common, harmful, and treatable*--World Kidney Day 2007. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):175-9.
- Levey AS, Schoolwerth AC, Burrows NR, Williams DE, Stith KR, McClellan W. *Comprehensive public health strategies for preventing the development, progression, and complications of CKD: report of an expert panel convened by the Centers for Disease Control and Prevention*. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):522-35.
- Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. *Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes*. *N Engl J Med*. 2003; 348(4):277-86.
- Mao Y, Desmeules M, Schaubel D, Berube D, Dyck R, Brule D, Thomas B. *Inorganic components of drinking water and microalbuminuria*. *Environ Res* 1995; 71:135–140.
- Marín Ruiz J. *Epidemia de Enfermedad Renal Crónica en la Región Occidental de Nicaragua, 2006*.
- MMWR *Lead Poisoning Associated with Use of Litargirio* --- Rhode Island, 2003 March 11, 2005 / 54(09); 227-229 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5409a5.htm>)
- Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. *Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides*. *Ann Intern Med*. 1984; 100(3):352-7.
- Morales B, Mauss E. *A community-initiated study of blood lead levels of Nicaraguan children living near a battery factory*. *Am J Public Health* 1998; 88:1843-1845.
- Muranyi y otros. *Hantavirus Infection*. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3669 –3679.
- Mustonen y otros. *Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in nephropathia epidemica*. *Clin Nephrol* 1994 Mar; 41(3):121-6.
- Newsome BB, Warnock DG, McClellan WM, Herzog CA, Kiefe CI, Eggers PW, Allison JJ. *Long-term risk of mortality and end-Stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction*. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24; 168(6):609-16.
- Nizze H, Schwabbauer P, Brachwitz C, y otros. *Fatal chronic oxalosis after sublethal ethylene glycol poisoning*. *Pathologe* 1997 Jul; 18(4):328-34.
- Novo y otros. *Chronic renal failure after Puumala virus infection*. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:934–935.
- PAN-Pesticides Database. 2009. *Use of Pesticides on California Sugarcane in 2007*, <http://www.pesticideinfo.org/DS.jsp?sk=25003#TopChem>s (Accessed August 13, 2009).
- Pannu N, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. *Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy*. *JAMA*. 2006 Jun 21; 295(23):2765-79.
- Papadimitriou M. *Hantavirus nephropathy*. *Kidney Int* 1995; 48:887–902.

Phoolchund HN. *Aspects of occupational health in the sugar cane industry*. J soc Occ Med, 1991; 41: 133-6.

Portman RJ, Kissane, JM, Robson, AM. *Use of  $\beta$ 2-microglobulin to diagnose tubulointerstitial renal diseases in children*. Kidney Int 1986; 30:91.

[Presentación plomo]

Roberts JA, Seibold HR. *Ethylene glycol toxicity in the monkey*. Toxicol Appl Pharmacol 1969 Nov; 15(3):624-31.

Robins y otros. *Occupational hazards, living conditions, and physical assault of sugar cane workers in KwaZulu-Natal, South Africa*. S Afr Med J 1998, 88: 1117-27.

Romieu I, Palazuelos E, Hernandez-Avila M, y otros. *Sources of lead exposure in Mexico*. Environ Health Perspect 1994; 102:384-389.

Rossi y otros. *Poverty as a predisposing factor of illness tendencies in sugar cane workers*. Rev Lat Am Enfermagem 2007; 15: Spec No 736-41.

Sabolic I. *Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals*. Nephron Physiol. 2006; 104(3):p107-14.

Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, y otros. *Analgesic use and chronic renal disease*. N Engl J Med. 1989; 320(19):1238-43.

Senanayake N, Gurunathan G, Hart TB, Amerasinghe P, Babapulle M, Ellapola SB, Udupihille M, Basanayake V. *An epidemiological study of the health of Sri Lankan tea plantation workers associated with long term exposure to paraquat*. Br J Ind Med. 1993 Mar;50(3):257-63.

Sequeira, M. (2003). Estudio IRC en trabajadores agrícolas no relacionados con la caña de azúcar, Jinotega, May-Jun 2003.

Singh NP, Ingle GK, Saini VK, Jami A, Beniwal P, Lal M, Meena GS. *Prevalence of low glomerular filtration rate, proteinuria and associated risk factors in North India using Cockcroft-Gault and Modification of Diet in Renal Disease equation: an observational, transversal study*. BMC Nephrol. 2009 Feb 17; 10:4.

Solis Zepeda GA. 2007. Impacto de las medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal por el Síndrome de Golpe por Calor en trabajadores agrícolas del Ingenio San Antonio del Occidente de Nicaragua, Ciclo Agrícola 2005-06.

*State-specific prevalence of obesity among adults--United States, 2007*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57(28):765-8.

*State-specific incidence of diabetes among adults--participating states, 1995-1997 and 2005-2007*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57 (43):1169-73.

Sumaili EK, Krzesinski JM, Zinga CV, Cohen EP, Delanaye P, Munyanga SM, Nseka NM.

*Prevalence of chronic kidney disease in Kinshasa: results of a pilot study from the Democratic Republic of Congo. Nephrol Dial Transplant.* 2009 Jan; 24(1):117-22.

Taylor DM, Taylor SK. *Environmental uranium and human health. Rev Environ Health* 1997; 12:147–157.

Tian J, Barrantes F, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. *Rapid reversal of acute kidney injury and hospital outcomes: a retrospective cohort study. Am J Kidney Dis.* 2009 Jun; 53(6):974-81.

Torres C. Estudio Prevalencia ERC Nor-occidente Nicaragua resultados preliminares.

Torres Lacort C. Prevalencia de la ERC en la comunidad de "La Isla" y Reparto "Candelaria", Chichigalpa, Junio 2008

Agencia de Protección Ambiental Estadounidense (USEPA). 2009a. Servicios Integrados de Información de Riesgos de USEPA para glifosato, <http://www.epa.gov/iris/subst/0057.htm> (Accesado 14 de agosto de 2009).

Agencia de Protección Ambiental Estadounidense (USEPA). 2009b. Servicios Integrados de Información de Riesgos de USEPA, expediente Paraquat: <http://www.epa.gov/iris/subst/0183.htm#carc> (Accesado el 14 de agosto de 2009).

Agencia de Protección Ambiental Estadounidense (USEPA). 2009b. Servicios Integrados de Información de Riesgos de USEPA, expediente atrazine, <http://www.epa.gov/ncea/iris/subst/0209.htm> (Accesado 13 de febrero de 2009). 2008.

Uriarte Barrera ED. Exposición a cadmio e insuficiencia renal crónica en trabajadores del Ingenio San Antonio.

Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Agencia para Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades. Perfil Toxicológico Preliminar para Cadmio, septiembre 2008.

Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Agencia para Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades. Perfil Toxicológico Preliminar para uranio, 1999.

Agencia de Protección Ambiental Estadounidense. 1989. Guía para Evaluación de Riesgos para Superfondo (RAGS): Volumen I – Manual de Evaluación de Salud Humana (HHM) (Parte A, Evaluación de Riesgo de Línea de Base). Versión final para uso interno. Oficina de Respuesta de Emergencia y Remediación, Washington, DC. EPA/540/1-89/002. NTIS PB90-155581.

U.S. Renal Data System, *USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.

Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. *Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka: an environmentally induced disease. Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007 Oct; 101(10):1013-7.

- Weeden RP, Maesaka JK, Weiner B y otros., *Occupational lead nephropathy*. Am J Med 1975; 59:630-641.
- OMS. Pautas para Calidad de Agua Potable. Criterios de Salud y Otra Información de Apoyo, Adendum a Vol. 2 WHO/EOS/98.1. Geneva: Organización Mundial de la Salud, 1998.
- Williams GM, Kroes R, Munro IC. *Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans*. Regul Toxicol Pharm 2000; 31: 117-65.
- Wood R, Berman J. Moon Handbooks: Nicaragua. 2008.
- Wrenn ME, Durbin PW, Howard B, Lipsztein J, Rundo J, Still ET, Willis DL. *Metabolism of ingested U and Ra*. Health Phys 1985; 48:601–633.
- Wu MS, y otros. *Reduced renal Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>-co-transporter activity and inhibited NKCC2 mRNA expression by Leptospira shermani: from bed-side to bench*. Nephrol Dial Transplant 2004 Oct; 19(10):2472-9.
- Yearout R, Game X, Krumpke K, McKenzie C. *Impacts of DBCP on participants in the agricultural industry in a third world nation (an industrial health, safety case study of a village at risk)*. Int. J of Industrial Ergonomics. 2008; 38: 127-134.
- Zamora ML, Tracy BL, Zielinski JM, Meyerhof DP, Moss MA. *Chronic ingestion of uranium in drinking water: a study of kidney bioeffects in humans*. Toxicol Sci 1998; 43:68–77.
- Zelaya FA. IRC en Nicaragua: Descripción de una epidemia silenciosa 98-06.
- Zelaya Rivas F. Prevalencia de intoxicación pasiva por metales pesados y su correlación anatomopatológica en enfermos de insuficiencia renal crónica de la región de occidente de Nicaragua 00-01.
- Zhang L, Zhang P, Wang F, y otros. *Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing*. Am J Kidney Dis. 2008; 51(3):373-84.

## Glosario

**Albúmina / albuminuria:** La sangre humana contiene proteínas que ayudan al cuerpo a funcionar correctamente. La *albúmina* es un tipo de proteína específica transportada por la sangre. Cuando el riñón está dañado, la proteína, incluida la albúmina, puede filtrarse de la sangre a través del riñón a la orina. La medición de la cantidad de *albúmina* en la orina es una señal común de enfermedad renal. Demasiada albúmina en la orina indica un posible daño renal (Véase *proteinuria*).

**Aleatorio / aleatoriamente / muestreo aleatorio:** Sin tener ningún patrón, arreglo o resultado específico predecible, un muestreo aleatorio es un método para seleccionar a los participantes de un estudio para evitar sesgos.

**Analgésico:** Medicamentos utilizados como analgésicos (calman o alivian el dolor). Ejemplos de *analgésicos* incluyen [aspirina](#), [acetaminofén](#) (Tylenol), [ibuprofeno](#) (Motrin, Advil) y [naproxeno](#) (Aleve, Naprosyn). (Véase *antiinflamatorios no esteroides (AINES)*)

**Antiinflamatorios no esteroides (AINES):** Una clase de medicamentos que tienen propiedades analgésicas (por ejemplo, alivian el dolor), pero también reducen la inflamación causada por condiciones como artritis. Ejemplos de AINES son ibuprofeno, naproxeno o Aleve.

**Asociaciones** (por ejemplo, "**asociación epidemiológica**" o "**asociación moderada**"): Los epidemiólogos se refieren a la relación entre una exposición ambiental, ocupacional o cualquier otra exposición y una enfermedad como una *asociación*. En los estudios que tratan de identificar las causas de una enfermedad, los epidemiólogos miden la intensidad de la *asociación* entre la posible causa (a menudo una exposición ambiental) y la enfermedad usando una variedad de métodos estadísticos. Los resultados de esos estudios son a veces descritos como una *asociación* fuerte, moderada o leve. (Las asociaciones no siempre significan que una cosa causa otra. Por ejemplo, portar cerillos estaría asociado con un mayor riesgo de contraer cáncer de pulmón, pero los cerillos no causan cáncer. Más bien fumar es lo que causa cáncer de pulmón).

**Biomarcadores:** Biomarcadores es otra palabra para marcadores biológicos o sustancias en la sangre, orina o tejido celular. Algunos *biomarcadores* pueden indicar a los médicos e investigadores la gravedad de la enfermedad (por ejemplo, niveles de creatinina en la sangre) y otros *biomarcadores* pueden indicar exposiciones previas a químicos o metales (por ejemplo, los niveles de plomo en los huesos).

**Clasificación errónea (clasificación errónea de la exposición):** Un tipo de error en estudios epidemiológicos que sucede, por ejemplo, cuando personas sanas son definidas como si tuvieran una enfermedad o cuando personas son incorrectamente clasificadas como expuestas o no expuestas a un riesgo ambiental u otra exposición.

**Cociente de probabilidades / CP:** Una medida que se utiliza para comparar el riesgo de una enfermedad en dos grupos, por lo general un grupo que está expuesto versus un grupo que no está expuesto o una exposición alta versus una exposición baja. Un *cociente de probabilidades* de "1" implica que la enfermedad es igualmente probable en el grupo expuesto y en el grupo no expuesto. Un cociente de probabilidades de más de "1" implica que la enfermedad es más probable en el grupo expuesto. Un cociente de probabilidades de menos de "1" implica que la enfermedad es menos probable en el grupo expuesto.

**Creatinina / creatinina sérica:** Un producto de degradación del músculo que se filtra de la sangre a través del riñón. La *creatinina* se puede medir en la orina, así como en un componente de la sangre llamado *suero*. Los niveles elevados de creatinina se pueden utilizar para ayudar a identificar a personas con enfermedad renal.

**Creatinin (fosfo) kinasa (CK):** Un tipo de proteína específica (enzima) que se encuentra en los músculos. Altos niveles de *creatinin cinasa o kinasa* en la sangre pueden indicar daño muscular.

**Depleción de volumen:** El volumen y la composición del líquido corporal, incluida la sangre, son mantenidos principalmente por los riñones. Una falta de ingesta normal o un aumento en la eliminación normal del agua puede alterar este equilibrio, produciendo una depleción de volumen (comúnmente denominada deshidratación). Este déficit de agua puede ir acompañada de un desequilibrio en los electrolitos, incluyendo sodio, potasio y cloruro, que se deben mantener dentro de límites bajos para que el cuerpo funcione debidamente. Se puede examinar la sangre y la orina para detectar señales de disminución en el volumen de los líquidos corporales. Las señales de depleción de volúmen incluyen baja presión arterial y mareos al ponerse de pie.

**Enfermedad glomerular (glomérulos, glomérulo):** El *glomérulo* es la unidad estructural más pequeña del riñón. Consiste de pequeños vasos sanguíneos a través de los cuales se filtra la sangre para hacer orina. Cada riñón tiene aproximadamente un millón de glomérulos. La señal más temprana de las enfermedades que afectan el riñón es la presencia de proteína en la orina; en el caso de una enfermedad renal que implica a los glomérulos, esta proteína en la orina consiste principalmente de albúmina. (Véase *albúmina*)

**Enfermedad renal tubulointersticial:** Es una enfermedad que afecta los túbulos de los riñones y los tejidos que rodean los túbulos de los riñones. Cada glomérulo en el riñón tiene un túbulo que drena del glomérulo y es por donde pasa el filtrado que se convertirá en orina. El túbulo es la unidad estructural del riñón donde se modifica la composición de la orina para aumentar la eliminación de toxinas que pueden ser nocivas para el cuerpo y para conservar sustancias que son beneficiosas. Las personas con enfermedad renal tubulointersticial normalmente no tienen altas cantidades de proteinuria (Cómparese con *enfermedad glomerular*).

**Ensayo(s):** Es un procedimiento para determinar la cantidad o la composición de las sustancias químicas o biológicas.

**Epidemiología:** Es el estudio de las causas de enfermedad en una población, por lo general a través de estudios que recopilan información sobre la enfermedad y sus posibles causas, y luego evalúan si la cantidad de enfermedad es más alta en las personas que están expuestas a estas causas.

**Estudio de casos y controles:** Es un tipo de estudio epidemiológico que normalmente identifica a todas las personas con una enfermedad específica en una población ("casos") y una muestra de personas de la misma población ("controles") y entonces examina las exposiciones (por ejemplo, dieta, ocupación, comportamientos,) de cada grupo, a fin de determinar si es más probable que se desarrolle la enfermedad en las personas que han estado expuestas.

**Estudio de cohortes (cohortes prospectivos, cohortes retrospectivos):** Un tipo de estudio epidemiológico en que las personas son agrupadas en función de sus exposiciones (por ejemplo, ocupacional, habitacional). Se le da seguimiento a los cohortes en el tiempo para ver si ocurre la enfermedad. Cuando comienza el seguimiento del grupo o *cohorte* nadie en el grupo tiene la enfermedad que se está estudiando (por ejemplo, ERC). Los grupos se pueden identificar y seguir hacia el futuro (*cohorte prospectivo*) o se puede examinar el pasado de un grupo examinando los registros históricos (*cohorte retrospectivo*).

**Estudio transversal:** Un tipo de estudio epidemiológico que examina la relación entre las exposiciones y las enfermedades en una población definida en un período de tiempo específico.

**Etiología / etiologías / agente etiológico:** La causa(s) de una enfermedad o de un factor de exposición que está fuertemente asociado con una enfermedad.

**Factores de confusión (controlados, no controlados):** Los factores de riesgo de una enfermedad son llamados factores de riesgo porque se conoce que aumentan el riesgo de contraer una enfermedad. Algunos factores de riesgo de enfermedad están asociados con otros riesgos que también causan enfermedad. Hacen que sea más difícil separar los efectos de un factor de riesgo específico de una enfermedad que se está estudiando y, por ende, se denominan *factores de confusión*. Los investigadores deben tener algún conocimiento de los factores de confusión cuando diseñan estudios para que sean controlados adecuadamente. Si los estudios no *controlan los factores de confusión*, los estudios pueden considerarse sesgados (véase *sesgo*).

**Glomerulonefritis:** Inflamación de las células renales que actúan como un filtro, separando los desechos de la sangre. Las personas con glomerulonefritis por lo general tienen proteína y/o sangre en la orina. (Véase *enfermedad glomerular*.)

**Hematuria:** La *hematuria* ocurre cuando los glóbulos rojos de la sangre se filtran a la orina. La presencia de sangre en la orina puede indicar una infección en el tracto urinario, pero también es común en otros tipos de enfermedad renal, incluidas las enfermedades que afectan el glomérulo, también conocidas como glomerulonefritis. La *hematuria* no siempre es visible a simple vista, pero se puede detectar examinando una muestra de orina con un microscopio o realizando otros análisis bioquímicos.

**Incidencia:** Una medición de la frecuencia de nuevos casos de enfermedad que se desarrollan en un grupo a lo largo de un período de tiempo específico.

**MDRD:** La Fórmula MDRD estima la Tasa de Filtración Glomerular usando los niveles de creatinina en plasma y la edad. En esta fórmula se utilizan multiplicadores para ajustar la mejor estimación de acuerdo a la raza y el género.

**Mioglobina / mioglobinuria:** La *mioglobina* es una proteína que transporta oxígeno en el tejido muscular y es muy importante para la función muscular. La *mioglobinuria* ocurre cuando el riñón está expuesto a grandes cantidades de mioglobina en la sangre a medida que la mioglobina es eliminada del cuerpo a través del riñón. Altas cantidades de proteína de *mioglobina* en la orina por lo general indican daño muscular.

**Nefrotóxica / nefrotoxina:** Tóxica, venenosa o nociva para el riñón.

**Período de latencia:** El intervalo de tiempo entre el inicio de una enfermedad, que tal vez ni siquiera es conocida por un individuo, y la aparición de los primeros signos y síntomas (tiempo en el que se puede hacer un diagnóstico clínico de la enfermedad).

**Prevalencia y tasas de prevalencia:** Miden los casos de enfermedad (nuevos y antiguos) que existen en un grupo, usualmente en un periodo de tiempo específico (compárese con *incidencia*).

**Proteinuria:** Una condición en que la orina contiene una cantidad anormalmente alta de proteína. Las proteínas en la sangre realizan una serie de funciones importantes, incluso ayudan a proteger el cuerpo de infecciones y ayudan a la coagulación de la sangre. A medida que la sangre pasa a través de unos riñones sanos, éstos filtran los desechos y dejan las cosas que el cuerpo necesita, como proteínas. La mayoría de las proteínas son demasiado grandes para pasar a la orina a través de los filtros del riñón. Sin embargo, cuando ciertas partes del riñón están dañados, las proteínas se pueden filtrar de la sangre a la orina, causando *proteinuria*.

**Rfd (dosis de referencia):** Una estimación de una exposición o dosis diaria de cualquier químico específico de la población (incluidos subgrupos sensibles) que probablemente no tiene ningún riesgo de efectos nocivos durante toda su vida. Por lo general es utilizada por organismos reguladores y en investigaciones.

**Seroprevalencia:** La frecuencia general o prevalencia de un biomarcador en un grupo de personas definido en un tiempo específico, que se mide por medio de exámenes de sangre (suero). (Véase *biomarcadores*, *creatinina*.)

**Sesgo / sesgos (sesgo de la memoria):** Los científicos procuran realizar investigaciones que son objetivas y que no reflejan ninguna creencia previa o deseo acerca de los resultados. *Sesgo* es una palabra que se utiliza para describir los métodos de estudio que pueden llevar a resultados que parecen favorecer un resultado determinado, o a un prejuicio en contra de un resultado determinado. Aunque no sea intencional, un *sesgo* en el diseño de un estudio amenaza la objetividad de un estudio y se considera un error. El *sesgo de la memoria* es un tipo de error específico que los epidemiólogos anticipan y deben controlar en los diseños de los estudios si éstos dependen de la información que dan las personas acerca de lo que ha ocurrido en el pasado, sobre todo cuando se hacen preguntas a algunas personas que tienen la enfermedad que se está estudiando (por ejemplo, ERC) y a otras que no la tienen.

**Tasa de filtración glomerular (TFG):** Cuando los glomérulos están dañados o no funcionan eficazmente, disminuye la tasa de filtración de la sangre. La *TFG* es una medición de la función renal y una *TFG* baja es consistente con una enfermedad renal. Aunque se puede medir la *TFG* directamente por medio de análisis complicados que consumen mucho tiempo, la *TFG* por lo general se calcula utilizando las mediciones de la creatinina sérica (véase *creatinina*) e información acerca de la edad, raza, género y otros factores del paciente (véase *MDRD*).

**Toxicología:** El estudio de los efectos nocivos de los químicos en los organismos vivos, incluso lo que ocurre una vez que los químicos entran en el cuerpo humano, su transformación, la duración de su existencia, su interacción con las células humanas y los tejidos, y su excreción a través del sudor, saliva, orina, etc.

## Apéndice A. Tutorial de estudios de salud

### Puntos de resumen:

1. Las preguntas (no las metas) son la fuerza motriz de la investigación.
2. En cada pregunta de investigación se encuentra implícita una comparación.
3. Epidemiología: la investigación de la enfermedad y los factores que contribuyen a la enfermedad en una población.
4. A la relación entre una exposición y una enfermedad la llamamos asociación.
5. Una investigación que sea lo suficientemente grande como para observar correctamente lo que está sucediendo realmente (es decir, una asociación) tiene lo que se llama suficiente "poder del estudio" o "poder estadístico".
6. La investigación de biomarcadores de exposición y/o biomarcadores de efecto son dos de las razones de recolectar y examinar muestras de sangre o tejido humanos.
7. Cuando se diseña una investigación epidemiológica para estudiar las asociaciones entre la exposición y la enfermedad, o las causas de la enfermedad, se debe considerar lo siguiente:
  - a. Aspecto cronológico: la causa debe preceder la enfermedad (a saber, el gallo que canta antes del amanecer no hace que el sol se levante).
  - b. Evidencia de que la relación entre la exposición y la enfermedad es biológicamente verosímil.
  - c. La fortaleza de la asociación entre la exposición y el resultado. (En muy raras ocasiones encontramos una prueba definitiva de una asociación o causa.)
  - d. La duración y cantidad de la exposición y de la enfermedad.
  - e. Control de los factores de confusión.
8. A menudo hay interacción o sinergia entre varias causas.
9. A veces, puede que exista una causa muy fuertemente asociada con la enfermedad, pero que no explique los altos índices de la enfermedad en una población.
10. La tarea de los epidemiólogos consiste en identificar las causas que sean suficientes (es decir, una, dos o más cosas que sean necesarias para ocasionar la enfermedad) para explicar los altos índices de una enfermedad relativamente rara en una población.

### Tutorial:

#### Salud pública y medicina.

Es frecuente que se confundan estos dos campos de especialización. Si una persona tiene una enfermedad, va a ver al doctor en busca de tratamiento. El doctor no siempre puede decirle cómo contrajo usted la enfermedad, pero hace lo mejor que puede para tratarla. El objetivo de la salud pública es prevenir enfermedades en individuos al proteger a la población. Generalmente, es normal que haya cierta incidencia de una enfermedad; pero cuando una persona tiene una enfermedad muy infecciosa (como la gripe) o si mucha gente contrae una enfermedad al mismo tiempo, entonces, tenemos

un problema de salud pública. Se dice, por lo general, que cuando la salud pública funciona, no nos damos tanta cuenta de ella. Sin embargo, cuando las cosas salen mal o cuando algo no funciona, comenzamos a entender el valor de un sistema sólido de salud pública. La salud pública tiene que ver con prevenir la enfermedad en la población, mientras que la medicina tiene que ver con tratar a la persona. Dependen la una de la otra, pero no son la misma cosa.

### **Investigación de salud pública.**

La investigación de salud pública es distinta de la investigación experimental porque no tenemos la capacidad de manipular a nuestros sujetos de investigación. En la vida real, no podemos controlar el ambiente de la misma forma que lo hacemos en un laboratorio y después observar las respuestas a las exposiciones.

Generalmente, en la investigación de salud pública, específicamente en epidemiología, buscamos patrones de la exposición y/o de la enfermedad en la población. En particular, buscamos patrones que no sean normales o comunes. A fin de determinar lo que es normal o no es común, debemos establecer lo que es normal o común. Así, en el meollo de toda pregunta de investigación se encuentra una comparación. Por ejemplo, si nos preguntamos, “¿por qué estamos enfermos?”, también nos estamos preguntando, “¿por qué estamos enfermos y no sanos?” o bien, en la pregunta, “¿por qué la gente de nuestra comunidad se enferma tanto?”, también podemos estar preguntando, “¿por qué la gente de nuestra comunidad se enferma tanto, en comparación con una comunidad diferente?” Los epidemiólogos necesitan estudiar ambas comunidades para responder la pregunta. Preguntamos, ¿cuáles son las diferencias entre estos grupos de gente sana y enferma?

Es cierto que a veces conducimos una investigación porque queremos que sus resultados nos acerquen más al logro de una meta. Sin embargo, la investigación está primordialmente determinada por las preguntas. Las preguntas de la investigación determinan los métodos de investigación y la verdad es que nunca sabemos de antemano cuál será el resultado de la investigación. Si uno está esperando un tipo particular de respuesta, a lo mejor queda desencantado.

Los epidemiólogos investigan la distribución y las causas de la enfermedad en la población (por ejemplo, en un vecindario, una ciudad, un departamento o un país). Por lo tanto, los objetivos principales de la epidemiología consisten en determinar el grado de la enfermedad en una población, identificar los factores que contribuyen a la enfermedad y evaluar la eficacia de la prevención y de la intervención.

En general, hay tres tipos de inquietudes que impulsan las preguntas de una investigación:

- ... una preocupación con una enfermedad (por ejemplo, se enferma mucha gente)
- ... una preocupación con una exposición (digamos, el vivir cerca de un relleno sanitario/basurero)
- ... una preocupación por entender la relación entre las dos (p. ej., evidencia de que se

enferman más personas que viven cerca de un relleno sanitario, en comparación con otra gente que no vive cerca de un relleno sanitario). El último tipo de inquietud es el más común.

Un ejemplo bien conocido de la relación entre la enfermedad y la exposición es el de fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón. El tabaquismo ocasiona cáncer pulmonar. Queremos precisar que esta relación está bien documentada en la literatura científica. Hay mucha evidencia que identifica una asociación. Además, tenemos una exposición muy específica (fumar cigarrillos) y un resultado muy específico (cáncer de pulmón, no cáncer del pie ni cáncer de próstata, sino cáncer de pulmón). Hay muchos tipos diferentes de cáncer (colon, mama, pulmón, cerebro) con causas muy diferentes. Cuando estamos conduciendo un estudio, necesitamos definir muy claramente tanto la exposición como el resultado.

Sabemos que los plaguicidas son una de las inquietudes en este respecto. Se sabe que hay muchos tipos diferentes de plaguicidas que causan una variedad de problemas muy diversos de salud. Por ejemplo, se sabe que un tipo de plaguicidas ocasiona problemas en el sistema nervioso. Con base en estudios conducidos en animales y en seres humanos, sabemos que la exposición a estos tipos de plaguicidas puede estar asociada a problemas neurológicos. Esta relación es biológicamente verosímil.

A veces, las exposiciones son buenas. Una dieta baja en hierro conduce a la anemia. La enfermedad es a veces causada por la insuficiencia de algo (p. ej., nutrición, ejercicio).

Para encontrar respuestas a cada uno de los tipos de preguntas arriba mencionadas, dependemos de varias fuentes diferentes de información sobre la exposición y la enfermedad. Entre ellas se encuentra la literatura que ha sido escrita y reseñada por otros científicos y publicada en diarios profesionales y los datos que recopilamos.

## **Fuentes de datos.**

Durante un estudio, las fuentes de datos recopilados pueden incluir:

- Partidas de defunción y expedientes médicos: Estas fuentes suelen proporcionar datos existentes sobre el estado de salud, la causa de la muerte, la edad de la muerte y el diagnóstico de la enfermedad de un individuo. Los epidemiólogos examinan tales expedientes en busca de indicios sobre el curso de la enfermedad, las posibles causas y otras condiciones relacionadas. Al utilizar estas fuentes de datos podemos hacer a menudo comparaciones dentro de la población para identificar patrones que nos ayuden a comprender la enfermedad.
- Entrevistas y encuestas: El preguntarle a la gente acerca de sus experiencias, su vida, su familia, su historia y sus creencias y opiniones sobre los riesgos y los tratamientos de la enfermedad nos ayuda a identificar los factores que pueden contribuir a la enfermedad y/o cómo se trata la misma.

- Muestreo ambiental: Analizar muestras de agua, de suelo y/o de aire en busca de concentraciones de exposiciones potencialmente peligrosas. A veces, comparamos las ubicaciones de las muestras o analizamos el riesgo de la exposición a los seres humanos con base en nuestros resultados. Dependiendo de las características químicas, algunas permanecen en el ambiente durante décadas; otros se descomponen al cabo de unas horas. Lo mismo ocurre en los seres humanos.
- Biomonitorio humano: Estudiamos muestras de tejido humano (sangre, orina, biopsias renales, dependiendo del compuesto químico del estudio) en busca de concentraciones, así como indicadores del avance de la enfermedad. Biomarcadores de la exposición frente a biomarcadores del efecto (p. ej., la medición de la creatinina en la orina es un biomarcador de la enfermedad, pero no nos dice nada sobre una exposición que pueda estar asociada con la enfermedad. Éstos son análisis diferentes).

Cada una de estas fuentes de información nos indica algo sobre la exposición y/o la enfermedad, pero no necesariamente acerca de la relación entre las dos. Para este análisis, lo que normalmente hacemos son cálculos estadísticos que exigen gran cantidad de participantes o “tamaños de muestras”. Nuestra capacidad de determinar si existe una asociación entre la exposición y la enfermedad y si esta asociación es fuerte se basa en obtener muestras grandes para el análisis. Si no tenemos suficientes personas o muestras (muestras de suelo, muestras de agua, muestras de sangre), quizá veamos una asociación que realmente no existe o, lo que es peor, quizá *no* observemos una asociación que en realidad sí existe. La capacidad de una investigación para observar correctamente lo que está sucediendo en la realidad se conoce como poder del estudio, poder de estudio o poder estadístico. Esta capacidad la determina la magnitud del estudio (es decir, que se recolecten suficientes muestras o que participe una cantidad suficiente de personas).

## **Diseños de estudios epidemiológicos.**

Hay tres tipos “estándares” de diseño para un estudio epidemiológico.

- Estudio de casos y controles: Procuran identificar a todas las personas que estén enfermas en una zona o población, para luego compararlas con gente de la misma población en busca de diferencias que expliquen por qué la gente se enferma. Con respecto a las diferencias, me refiero a la dieta, el tipo de trabajo, la actividad sexual, la genética... Entonces, si hay una diferencia en una de estas áreas entre las personas que están enfermas y todas las demás, medimos la fortaleza de la asociación. Por esta razón, por cada caso (o individuo enfermo) se deben incluir o hacer que participen en el estudio al menos uno o más individuos sanos. Tal estudio puede incluir muchas de las fuentes de datos anteriormente citadas. Siempre tenemos que asegurarnos de contar con suficientes personas para que el estudio tenga suficiente poder; pero por otra parte, no hay que poner a mucha gente en una posición innecesariamente incómoda para que participe, especialmente si implica tomar

muestras de sangre. Además, mientras haya más gente y más muestras involucradas, más dinero y más tiempo consumirá tal estudio.

- Estudios de cohortes: Una cohorte es un grupo de personas. Un estudio de cohortes sigue a un grupo que posee ciertas características compartidas (p. ej., trabajan en el mismo lugar, viven en la misma ciudad), ya sea en el futuro o en el pasado, examinando sus registros históricos. Igual que con los estudios de casos y controles, los estudios de cohortes buscan diferencias entre los que se enferman y los que permanecen sanos con el correr del tiempo. La diferencia es que al principio del estudio de cohortes todos los que participan deben estar sanos. Luego, observamos quién se enferma y cómo se diferencia de los que no se enferman. ¿Qué los puso en mayor riesgo? Esto se puede hacer observando a un grupo de personas mientras el tiempo pasa o viendo el historial (p. ej., la historia médica) de la gente en el pasado.
- Estudio representativo: Finalmente, hay un tipo de estudio que examina toda una población en un solo momento del tiempo, viendo las enfermedades y las exposiciones, independientemente de cuándo se inició la enfermedad en relación con la exposición. Este tipo de diseño es el que tiene menos probabilidad de darnos información confiable sobre la relación entre la exposición y la enfermedad, para una enfermedad crónica, o sobre enfermedades como el cáncer que comienzan mucho antes de que se diagnostiquen. Ello se debe a que no se puede saber qué ocurrió primero, la enfermedad o la exposición.

## **La causa.**

Uno de los secretos de buscar “la causa” es pensar concienzudamente en nuestros supuestos. ¿Cómo sabemos verdaderamente que lo que observamos es cierto? Hay que considerar varios factores al tratar de identificar una causa en investigaciones epidemiológicas.

- Secuencia cronológica. La causa debe preceder la enfermedad. Podía tratarse de un largo período, ~20 años o más, o de un período corto, tal como minutos. Es muy importante saber cuándo se inició la enfermedad y contar con una definición clara de la enfermedad. Si sospechamos que algo en el agua potable es la causa de una enfermedad que comenzamos a observar hace 5 ó 15 años, entonces el muestreo del agua potable que se hace hoy no nos indica qué es lo que causó la enfermedad. Si no encontramos nada en el agua, eso no significa que lo que causó la enfermedad no haya estado en el agua. Sin embargo, si encontramos algo en el agua, podemos considerar que probablemente lo que ahora se encuentra en el agua también estuvo en el agua antes de la enfermedad. No obstante, a menos que tengamos muestras de agua antes de que se iniciara la enfermedad, no podemos hacer nada más que muestrear hoy y hacer inferencias acerca del pasado. También necesitamos una base para examinar ciertos contaminantes del agua y su relación con la enfermedad. El

gallo que canta antes del amanecer no hace que el sol se levante. Entonces, investigamos si la causa que sospechamos precede la enfermedad.

También el tiempo de exposición de un individuo puede llevar a un resultado diferente (p. ej., la exposición de un niño muy pequeño tendrá un resultado diferente que una exposición durante toda la vida de un adulto). Así mismo, es importante considerar en qué momento ocurrió la exposición durante la vida del individuo.

- La fortaleza de la asociación entre la exposición y el resultado. En muy raras ocasiones encontramos prueba de la causalidad. Así es la ciencia. Con el tiempo, aprendemos cada vez más y la evidencia agudiza nuestros conocimientos. Específicamente, la evidencia acumulada es evidencia de la asociación. Examinamos la fortaleza de la asociación usando métodos estadísticos. Entre los factores que contribuyen a la fortaleza de la asociación, usando de ejemplo el fumar y el cáncer de pulmón, se encuentran:
  - La cantidad y la duración de la exposición. ¿Es la gente que fuma más cigarrillos (2 paquetes/día) más propensa a desarrollar un cáncer de pulmón que los que fuman menos (2 cigarrillos/día)? ¿Hay relación entre la duración de la exposición, la intensidad o la cantidad de exposición y la enfermedad?
  - No todo el que fuma desarrolla cáncer de pulmón; pero las estadísticas han demostrado que la gente que fuma tiene más probabilidad de llegar a sufrir de cáncer de pulmón. Existe una fuerte asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón. Si la gente no fumara, veríamos mucho menos cáncer de pulmón en el mundo, pero siempre veríamos cáncer de pulmón debido a otras causas con asociaciones más débiles, aunque también contribuyen al cáncer de pulmón.
- Confusión. Los epidemiólogos dedican mucho tiempo a controlar la confusión. Aquí la pregunta que nos ocupa es: ¿Hay algo relacionado con la exposición y la enfermedad que pudiera estar interfiriendo con nuestra observación? Por ejemplo, sabemos que el fumar causa cáncer de pulmón. Sin embargo, también sabemos que comer grandes cantidades de frutas y hortalizas frescas reduce el riesgo de cáncer. (Esta es una asociación negativa porque, de hecho, esta exposición protege contra el cáncer.) Si estudiamos la asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón y no examinamos la dieta en la población de nuestro estudio, podríamos encontrar que todos los del estudio que fumaban también comían muchísimas frutas y hortalizas. Debido a ello, nuestros resultados podrían dar la impresión de que hay menos asociación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón porque la gente que fumaba no fue más propensa a desarrollar cáncer de pulmón. A fin de evitar este resultado, tenemos que preguntarle a las personas qué es lo que comen y luego asegurarnos de comparar a las personas que fumaban y comían frutas y hortalizas con las que no fumaban y comían frutas y hortalizas frescas, de manera que las comparaciones sean iguales, sobre todo con respecto a los

factores de confusión. Entonces, veríamos que realmente existe una asociación positiva entre fumar y cáncer de pulmón. Para evitar la confusión, debemos saber muchísimo acerca de la enfermedad, las exposiciones que pueden contribuir a la enfermedad y contar con suficientes personas para analizar las muestras o los grupos con suficiente poder estadístico. Este es un esfuerzo por “controlar los factores de confusión”.

### **Causas múltiples.**

Igual que en el ejemplo pasado, más de una cosa (dieta y tabaquismo) afecta la enfermedad. De hecho, muchos factores pueden contribuir al resultado. Esto se aplica especialmente a los factores sociales (pobreza) y los factores ambientales (muchas sustancias químicas en el ambiente o en los alimentos que consumimos) que actúan mutuamente entre sí para crear un efecto mayor que el de cada una de sus partes. A veces, las causas múltiples se relacionan recíprocamente para ejercer un efecto agregado, llamado en ocasiones sinergia o interacción. [El ejemplo en el taller fue que la gente podía conducir un vehículo después de haber ingerido una bebida alcohólica y que también podían conducir después de haber tomado ibuprofeno; pero que algunas personas no podían conducir después de haber tomado ambas cosas, debido a su efecto combinado.]

Una de las causas que más menciona la gente, debido a que desde hace relativamente poco los podemos estudiar, son los genes humanos o la genética. Podemos preguntar, ¿hay algunas personas que son más vulnerables a la exposición (p. ej., a las sustancias químicas) debido a sus genes? O bien, ¿hay algo en los genes de las personas que las haga contraer enfermedades que normalmente no padece la mayoría de la gente (a menudo la gente nace con tales enfermedades genéticas)?

### **Fracción atribuible de la población.**

A veces, puede haber una causa o un factor que se sabe está muy fuertemente asociado con la enfermedad, pero no explica los altos índices de la enfermedad observados en una población. Por ejemplo, quizá usted sepa que hay un gen que pone a ciertas mujeres en alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. Este gen es una de las causas del cáncer de mama; pero en el mundo hay muchos más casos de cáncer de mama que de mujeres portadoras de este gen. Por ejemplo, en la población general de los Estados Unidos, este gen es responsable de un porcentaje pequeño de casos de cáncer de mama. Por consiguiente, continúa la investigación de otras causas del cáncer de mama, pues esta es una enfermedad que afecta a muchas mujeres y aún no hemos identificado una causa que explique la elevada incidencia de la enfermedad en toda la población.

Por eso decimos que hay factores individuales de riesgo, tales como los genéticos o ciertas enfermedades o condiciones médicas, y otros factores de riesgos ambientales u ocupacionales, tales como los accidentes laborales. Este es un problema en el caso de la enfermedad renal, porque sabemos que hay algunos factores individuales de riesgo

que ocasionan la enfermedad renal, pero no sabemos si estas causas son responsables de los altos índices de enfermedad renal que vemos en la población nicaragüense.

Este ejemplo del cáncer de mama es un buen ejemplo también de por qué examinamos a poblaciones enteras, no sólo cuando los individuos realizan investigaciones epidemiológicas. El gen del cáncer de mama es una exposición rara que se asocia fuertemente con la enfermedad. Sin embargo, hay también exposiciones mucho más comunes cuya asociación con la enfermedad es más débil, pero son muy comunes y por lo tanto pueden contribuir a muchas enfermedades en una población (p. ej., cáncer de la piel debido a la exposición al sol).

La tarea de los epidemiólogos consiste en identificar suficientes causas, ya sean dos o más cosas que se necesiten para que ocurra la enfermedad y que expliquen los índices de una enfermedad en una población.

## Apéndice B: Investigaciones previas de contaminantes en muestras de agua

Location of sample	Organochlorine Pesticides (ng/L)	Organophosphate Pesticides (ng/L)	Arsenic ( $\mu\text{g/L}$ )	Cadmium ( $\mu\text{g/L}$ )	Lead ( $\mu\text{g/L}$ )	Microbiologic (CFU/100mL)
<b>WHO Guideline</b>	Lindane: 2 $\mu\text{g/L}$ (2000 ng/L), Dieldrin: 0.03 $\mu\text{g/L}$ (30 ng/L)	N/A	10 $\mu\text{g/L}$	3 $\mu\text{g/L}$	10 $\mu\text{g/L}$	N/A
<b>PP – El Chorizo</b>	ND	ND	2.69	<LOD	<LOD	ND
<b>PE – El Chorizo</b>	Lindane (0.29), Dieldrin (<LOD)	ND	1.53	<LOD	3.12	Total coliforms (7. Fecal coliforms (7. Streptococcus (4.8 E. coli (5.3)
<b>PP – Adela</b>	Lindane (0.50)	ND	2.54	<LOD	2.61	ND
<b>PE – Adela Nueva</b>	Lindane (0.40)	ND	1.85	<LOD	6.3	ND
<b>PP – Espinoza</b>	ND	ND	2.71	<LOD	<LOD	ND
<b>PP – La Leona</b>	Lindane (0.43)	ND	2.23	<LOD	<LOD	ND
<b>PP – La Resistencia</b>	ND	ND	2.53	<LOD	<LOD	Total coliforms (2.
<b>PE – Paso Hondo</b>	Lindane (0.38)	ND	1.68	<LOD	16.83	Total coliforms (2.12) Fecal coliforms (3. Streptococcus (4.0 E. coli (2.11)
<b>PP – Las Americas</b>	Dieldrin (1.18)	ND	2.74	<LOD	<LOD	ND
<b>PP – La Puerta</b>	ND	ND	3.1	<LOD	16.47	Total coliforms (8. Fecal coliforms (7. Streptococcus (3.0 E. coli (2.2)
<b>PP – Tanque Rojo</b>	Lindane (0.29)	ND	2.76	<LOD	6.69	ND
<b>PP – La Casa Hacienda</b>	Lindane (0.32)	ND	2.99	0.23	7.02	ND
<b>PP – La Bloquera</b>	Dieldrin (1.59)	ND	2.43	<LOD	8.82	Total coliforms (1. Streptococcus (5.0

## Apéndice C: Resúmenes de estudios existentes

(1) Kelsh MA. *Chronic Renal Insufficiency: A review of epidemiologic and toxicological information relevant to developing further health research.* Exponent, Inc.

Este documento no ha sido resumido.

(2) SALTRA; Cuadra S, y otros. *Chronic Kidney Disease: Assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America.* ISSN: 1659-2670.

Este documento no ha sido resumido.

(3) Dominquez J, y otros. *Analysis of prevalence and determinants of chronic renal insufficiency on the coast of the Pacific Ocean: Mexico, Guatemala, El Salvador and Honduras.*

Este documento no ha sido resumido.

(4) Cerdas M. *Chronic Kidney Disease in Costa Rica.* International Journal of Nephrology.

Este documento no ha sido resumido.

(5) Garcia-Trabanino. *Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador.* Rev Panam Salud Pública. 12 (3), 2002.

Este estudio es una serie de casos de 1999-2000 de 209 pacientes con enfermedad renal terminal en un hospital de referencia que recibieron tratamiento para enfermedad renal crónica. Encontró las siguientes condiciones subyacentes:

- Diabetes, hipertensión, AINES (en 30 pacientes, 15, 9)
- Cálculos renales, mieloma múltiple (3, 1)
- Enfermedad renal poliquística (4)
- Síndromes nefróticos/nefríticos (1, 1)
- Infecciones renales crónicas (1)
- Uropatía obstructiva crónica (1)
- Hemorragia (1)

Los restantes casos (67%) no tenían ningún precipitado claro después del tratamiento. Además, este grupo mayoritario era predominantemente masculino y de áreas rurales de baja altitud en comparación con otro grupo caracterizado por una distribución de sexo uniforme y predominantemente de áreas urbanas.

El objeto era determinar las condiciones asociadas con la enfermedad renal terminal en El Salvador y determinar la epidemiología de la enfermedad, sobre todo en aquellos sin factores de predisposición conocidos.

A cada paciente nuevo que presentaba insuficiencia renal a lo largo de 5 meses se le administró una encuesta y las causas subyacentes de la enfermedad renal fueron investigadas y registradas.

El 67% de los participantes no tenía ninguna causa precipitante clara. Estos pacientes eran de áreas agrícolas rurales pobres y eran mayormente hombres.

Este estudio ayuda a eliminar teorías propuestas, por lo menos en esta población de salvadoreños. Las enfermedades renales poliquísticas, infecciones recurrentes en el tracto urinario, cálculos renales, síndromes nefróticos y nefríticos fueron todos investigados, pero se encontraron solamente en una fracción pequeña de los pacientes. Los datos demográficos de los restantes pacientes concuerdan con el modelo familiar de trabajadores agrícolas rurales. No se observó ninguna conexión con el alcohol. Un punto interesante hecho por los autores: la típica dieta centroamericana baja en proteínas puede retardar la sintomatología de la ERC.

**(6) Garcia-Trabanino. Proteinuria e insuficiencia renal crónica en la costa de El Salvador: detección con métodos de bajo costo y factores asociados. Nefrología. 15 (1), 2005.**

El abstracto está disponible en inglés. El estudio fue realizado con 291 voluntarios masculinos de un pueblo de 832 hombres en una región costera de El Salvador, solamente uno había sido diagnosticado con ERC.

- Parece que los pacientes fueron enlistados como voluntarios
- Los pacientes fueron examinados con tira de orina colorimétrica; solamente aquellos con un resultado positivo de proteinuria (46%) fueron analizados para creatinina.
- El 80 % de estos pacientes con proteinuria tenía solamente trazas de proteinuria en la tira colorimétrica.
- El 13% de la población total del estudio tenía proteinuria (trazas o mayor) y creatinina >1.5.
- Una comunidad de control a 500 metros de altura tenía 13% de proteinuria y una ERC muy baja.

El objeto era determinar la prevalencia de ERC en una comunidad costera pequeña en El Salvador después de un análisis de proteinuria con tira de orina colorimétrica.

El método de muestreo no fue descrito (pero probablemente se hizo un intento para enlistar a toda la comunidad). Los hombres fueron tamizados con tira colorimétrica; si

obtenían un resultado positivo de proteinuria, se les hacía un análisis de creatinina y hemoglobina.

Se encontró que el 12.7% de los participantes tenía proteinuria y ERC. El 46% tenía proteinuria. Diabetes y/o HTN solamente estaban presentes en un tercio de los pacientes con ERC.

Esta comunidad tenía altos niveles de ERC y proteinuria (trazas o mayor). No se encontró ningún factor de predisposición; la población era homogénea para trabajo/consumo de alcohol/exposición a plaguicidas. Las principales debilidades del estudio son un posible sesgo en el enlistamiento y el diseño del estudio que requería un análisis de proteinuria antes del análisis de ERC.

**(7) Bommer J. *Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease, Nephrology Dialysis Transplantation.***

Este documento no ha sido resumido.

**(8) Fored CM. *Socioeconomic status and chronic renal failure: a population based case-control study in Sweden. Nephrology Dialysis Transplantation.***

Este documento no ha sido resumido.

**(9) Murray D. *Surveillance of pesticide related illness in the developing world. Intl J Occupational Envir Health.***

Este documento no ha sido resumido.

**(10) USRDS. *Annual Data Report: Incidence and Prevalence of ESRD – Chapter II. 1999.***

Este documento no ha sido resumido.

**(11) *Hydrolic and hydro-geologic study in the area of Chinandega - Nagarote.***

Es un estudio detallado sobre la disponibilidad (cantidad y calidad), así como el comportamiento y la variación de los recursos hidrológicos dentro de un programa nacional más grande para revitalizar las actividades agrícolas en Nicaragua.

**(12 A-C) INETER. *Proyecto Magfor – INETER Estudios Hidrogeológicos en la región del Pacifico de Nicaragua.***

Este documento no ha sido resumido.

**(13 y 14) Zelaya Rivas F. *Prevalencia de intoxicación pasiva por metales pesados y su correlación anatomopatológica en enfermos de insuficiencia renal crónica de la región de occidente de Nicaragua 00-01.***

Entre los trabajadores del Ingenio San Antonio (ISA), 8 de 10 trabajadores con ERC en una muestra anterior habían obtenido muestras positivas de plomo en el cabello. Este estudio estaba dirigido a analizar una muestra más grande (42 pacientes con ERC) para niveles de plomo en el cabello y en la sangre. Los investigadores entonces comenzaron a realizar biopsias renales en estos pacientes (15 fueron realizadas), pero los resultados siempre fueron consistentes con fibrosis. Los autores escribieron que como los riñones fibróticos pequeños proporcionan poca información y conllevan a altas tasas de complicaciones, las biopsias fueron descontinuadas.

El objetivo era determinar la prevalencia de altos niveles de plomo entre trabajadores del ISA con ERC y realizar biopsias a estos trabajadores en un esfuerzo para entender el proceso patológico subyacente.

El muestreo no fue explicado muy claramente y la tasa de consentimiento no fue reportada, pero posiblemente fue muy baja. Su definición de ERC no fue reportada.

Se encontró que 21 de 42 pacientes con ERC tenían un nivel alto de plomo en la sangre o en el cabello, pero los niveles y los métodos no fueron reportados. Catorce de 15 biopsias fueron consistentes con fibrosis; se encontró que la última biopsia tenía una glomerulonefritis crónica con depósitos de IgG e IgM granulares y lineares. Las preguntas de la encuesta acerca de las exposiciones proporcionaron poca información.

La alta prevalencia de los niveles elevados de plomo en la sangre/cabello fue notable, pero dada la falta de información sobre la metodología es difícil depender de ella. La sección de las biopsias del estudio podría servir como una advertencia de que las biopsias en pacientes con enfermedad avanzada pueden ser ineficaces y potencialmente nocivas.

**(15) Rojas F. Estudio investigativo sobre seguridad ocupacional; realizado en el Ingenio San Antonio en áreas laborales de campo (febrero - abril 2003).**

Este documento no fue resumido.

**(16 y 17) Enfermedades producidas por el calor.**

Este documento no fue resumido.

**(18) Zelaya Rivas F. Promoción de estilos de vida saludables en trabajadores del campo del ISA.**

Este es un informe del Dr. Zelaya Rivas, un consultor médico en NSEL (Nicaragua Sugar Estates Limited), que describe los esfuerzos que se han realizado para preservar la salud de los trabajadores. Una nota de interés es que la figura 1 muestra las causas probables de los problemas renales en los trabajadores de campo.

Definición de la salud como bienestar biológico, psicológico, social, económico y ambiental.

Desde su inicio, el ISA (Ingenio San Antonio) ha estado preocupado por la alta incidencia de los problemas de salud en la población de Nicaragua y específicamente en los ciudadanos que buscan trabajo en el ISA.

Un plan estratégico fue desarrollado para ayudar a preservar la salud de los trabajadores, sobre todo aquellos en los campos. El plan estratégico incluye planes operativos anuales que han contribuido al mejoramiento o mantenimiento de un estado de salud adecuado que controla los factores de riesgo modificables que conllevan a enfermedades, por ejemplo: estrés por calor, deshidratación, desnutrición, malas condiciones higiénicas, infecciones repetitivas en el tracto urinario, uso de medicamentos antiinflamatorios y automedicación, así como factores de riesgo no modificables como predisposición genética, enfermedad crónica y raza. Los objetivos del plan estratégico son:

- Promover prácticas de vida saludable entre los trabajadores de campo (control de peso, recreación y ejercicio físico).
- Estimular a los trabajadores de campo a beber más de 8 litros de agua, 2 a 3 bolis con electrolitos y dos galletas cada día.
- Promover el uso de equipo de protección (bálsamo para los laborios, mochilas para las pailas y sacapuntas, etc.)
- Promover estilos de vida saludables entre las familias de los trabajadores.

Los componentes de los planes operativos anuales:

- Prevención de los problemas de salud
- Chequeo médico antes de empleo
- Chequeos médicos continuados
- Prevención de los problemas de salud entre las familias de los trabajadores

### **(19) Zelaya Rivas F. Descripción de las principales acciones realizadas por el *Ingenio San Antonio* al problema renal de Nicaragua.**

Este documento consiste de una tabla de cuatro páginas que describe las acciones tomadas, las medidas correctivas y los resultados, seguidos por el documento 18 (con excepción de las cifras que aparecen en el doc. 18), entonces ~10 páginas criticando un artículo publicado por el periodista Manuel Israel Ruiz Arias, asociando la IRC a una enfermedad conocida como Bagazosis (debido a la inhalación del “bagazo”, el polvo fino que resulta del corte de la caña de azúcar).

Este documento contiene una buena historia de los diversos tipos de cultivos (algodón, caña de azúcar) relacionados con la IRC en Nicaragua, así como los pasos que ha tomado el ISA para tratar de entender las causas de la IRC en los trabajadores de campo.

El trabajo en el ISA no causa IRC:

- Investigadores españoles y centroamericanos han encontrado una prevalencia de 20 a 25% de los niños y adolescentes con manifestaciones tempranas de disfunción renal.... origen genético
- No existe una asociación directa entre la enfermedad y el tipo de trabajo
- Estudios realizados por el MINSA, INSS, la Asamblea Nacional, el Ministerio del Trabajo, la Procuraduría de Derechos Humanos e ISA no han encontrado una causa en el proceso de producción que podría estar causando IRC en los trabajadores o en la población en general.
- Debido que la fuerza laboral está concentrada en esta región, el número de casos de IRC es más alto.

Lectura

adicional:

[http://www.adnmundo.com/contenidos/enfermedad\\_laboral\\_la\\_100506.html](http://www.adnmundo.com/contenidos/enfermedad_laboral_la_100506.html)

**(20) Zelaya Rivas F. *Condiciones socioeconómicas de trabajadores de corte de caña del Ingenio San Antonio.***

Este es un estudio que intenta entender las razones por las que al final de la zafra 2004-2005, un número de trabajadores de campo no volvieron a trabajar en 2005-2006.

Descripción de las características socioeconómicas de los trabajadores de corte de caña en la zafra 2005-2006 en ISA, Chichigalpa.

- Características demográficas (edad, origen, religión, educación, estado civil, situación socioeconómica)
- Características del hogar
- Familia
- Personal: ingesta de alcohol, drogas, tabaquismo, distracciones, grupos sociales)
- Condiciones de trabajo
- Historia nutricional
- Opiniones de los trabajadores sobre la atención recibida en el hospital de ISA
- Estudio de casos cuantitativo y entrevistas cualitativas
- 500 trabajadores en la zafra 2005-2006
- Entrevistas completadas en 8 sesiones (tabla detallada con el contenido de las entrevistas)
- La mayoría de los trabajadores vive en extrema pobreza
- Los hogares consisten de dos áreas para vivir, con 5 personas
- Alcohol

**(21) Solis Zepeda GA. *Impacto de las medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal por el Síndrome de Golpe por Calor en trabajadores***

***agricolas del Ingenio San Antonio del Occidente de Nicaragua, Ciclo Agrícola 2005-06.***

Es una presentación de una tesis en PowerPoint (documento #69).

Evaluación del impacto de las medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal por el Síndrome de Golpe por Calor en trabajadores de campo del Ingenio San Antonio del Occidente de Nicaragua, ciclo agrícola 2005-2006.

- Evaluar el conocimiento que tienen los trabajadores agrícolas sobre las medidas de prevención de la deshidratación para evitar la progresión acelerada del daño renal.
- Determinar la cantidad de agua, bolis hidratantes y galletas energéticas que deben ingerir los trabajadores agrícolas antes, durante y después de la jornada laboral para evitar la progresión acelerada del deterioro de la función renal.
- Describir los cambios ocurridos en la función renal durante la jornada laboral.
- Estudio clínico controlado con asignación aleatoria (casos-controles)
- 406 trabajadores (de una población total de trabajadores de 2000).
  - Grupo de tratamiento, N=218
  - Grupo de control, N=187
- Entrevista estandarizada, recolección de muestras de sangre y orina

**Resultados-Conclusiones:**

- Las medidas de prevención para evitar el daño a la función renal por síndrome de golpe de calor tienen un impacto importante.
- La mayoría de los pacientes sabe que la ingesta de agua, bolis hidratantes y galletas energéticas evita cambios en la función renal.
- La mitad de los trabajadores en el grupo de tratamiento sabe la cantidad de agua, bolis y galletas energéticas que deben consumir para evitar el daño renal.
- Tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo de control hay una tendencia a un nivel elevado de creatinina y nitrógeno de urea en la sangre al final de la jornada laboral.
- Los pacientes no tratados (grupo de control) sufren cambios en la función renal.

***(22) Silva T. Estudio socio-económico del núcleo familiar y del operario del corte de caña, Zafra 2007 - 2008.***

Este es un estudio de Nicaragua Sugar Estates Ltd. (NSEL) y el hospital del Ingenio San Antonio (ISA). Uno de los autores (el Dr. Félix Arturo Zelaya Rivas) es consultor médico y autor de otros documentos revisados.

**Objetivos:**

Describir las condiciones socioeconómicas y culturales de las familias de los cortadores de caña (condiciones de vida y de trabajo, nutrición, características culturales, opiniones de las familias acerca del hospital del ISA y otras instalaciones de salud), con el objetivo de mejorar los estilos de vida no solamente de los trabajadores, sino también de sus familias, a fin de mantener un cierto nivel de satisfacción hacia el trabajo en NSEL.

#### **Estudio:**

- Estudio descriptivo transversal (cuestionario)
- El estudio se realizó en diferentes sectores de los departamentos de Chinandega y León.
- 656 cortadores de caña (de un número total de 1094 trabajadores)
  - 569 eran de Chichigalpa, Chinandega (municipio de Chichigalpa, departamento de Chinandega)
  - 87 eran de los municipios de Quezalguaque y de León

#### **Análisis de los datos:**

- Uso de análisis cuantitativos (de datos recolectados en un subgrupo estadísticamente representativo) y cualitativos (observación y entrevistas a fondo).
- Análisis: Epi-Info 6.04d

#### **Resultados-Conclusiones:**

- El 60% (N=656) de los trabajadores fueron entrevistados porque se le dio preferencia a aquellos que vivían en los municipios de Chichigalpa y Posoltega en el departamento de Chinandega, y a aquellos que viven en León y Quezalguaque en el departamento de León.
- Los trabajadores en el departamento de Chinandega son más viejos y han trabajado más tiempo en el corte de caña que los de León.
- Los trabajadores de Chinandega y de León viven en extrema pobreza.
- Existe una alta prevalencia de analfabetismo en los niños de los trabajadores que viven en León en comparación con los que viven en Chinandega.
- Son dueños de sus viviendas, que usualmente consisten de un cuarto donde cocinan, viven y duermen.
- Los trabajadores de León beben agua de sus propios pozos o de pozos comunales y el 54% no tratan el agua con cloro. La mayoría de los trabajadores chichigalpinos tienen acceso a agua potable.
- Las aguas residuales son utilizadas para irrigación y, en las áreas urbanas, fluyen por las calles.
- La basura es enterrada
- La principal fuente de energía nutricional consiste de carbohidratos (arroz y frijoles). Las proteínas y los lípidos son adquiridos a través de los huevos y el queso. La dieta es deficiente en vitaminas y minerales.

- El 52.9% de los trabajadores bebe alcohol y prefieren la cerveza. Poco consumo de drogas, pero aquellos que sí consumen ((N=2) son de Chichigalpa y consumen marihuana. NOTA: el tabaco es considerada como una droga por los trabajadores y 6 trabajadores de Chichigalpa son fumadores.
- El 20% de los trabajadores busca atención médica en el hospital de ISA u otros centros de salud. Todos los trabajadores de León y el 12% de los trabajadores de Chinandega se quejan de lo difícil (distancia y condiciones de los caminos) que es llegar al hospital y los centros.

**(23) Zelaya Rivas FA. Programa de oficina de responsabilidad social en salud del campo.**

Este documento no ha sido resumido.

**(24) Pastora Coca IV. Monografía: Prevalencia de hematuria y/o proteinuria y su relación con algunos factores de riesgo en la población pre-escolar de la ciudad de León, abril-agosto, 1998.**

Este documento no fue resumido.

**(25) Zelaya Rivas FA. Causas de enfermedad renal crónica en la población laboral del Ingenio San Antonio, Chinandega 00-01.**

Este documento no fue resumido.

**(26) Castrillo Sandino ME. Factores de riesgo asociados a insuficiencia renal crónica en pacientes ingresados al departamento de medicina interna en el período de enero 1998 a julio de 2001.**

Para cada paciente con ERC no terminal, controles con ERC de sexo y edad comparables fueron seleccionados de otras partes del hospital.

El objetivo era determinar qué factores de riesgo estaban más asociados con la ERC en la población del hospital.

Todos los pacientes con ERC (65) que dieron su consentimiento fueron muestreados, junto con controles de edad y sexo comparables. La ERC fue definida como creatinina >1.2mg/dL; los controles tenían creatinina <1.3 y TFG >80.

Los factores que llegaron a tener significación incluyeron hipertensión (cociente de probabilidades 6.25), antecedentes familiares de ERC (cociente de probabilidades 4), trabajo agrícola (cociente de probabilidades 3.83), infección en el tracto urinario previamente diagnosticada (cociente de probabilidades 3.22) y uso de pozo (cociente de probabilidades 3). El consumo de alcohol, diabetes y residencia rural fueron asociados también como sin significación.

El resultado más interesante es la asociación con la infección en el tracto urinario, que fue encontrada en casi la mitad de los casos. Sería interesante saber la distribución de sexo y edad de este grupo para ver si hombres más jóvenes sufrían ITU recurrentes. Dado que la ITU tenía que haber sido diagnosticada previamente por un médico, este efecto bien podría ser subestimado.

Los otros factores de riesgo (trabajo agrícola, residencia rural, agua de pozo) no son muy interesantes. Los antecedentes familiares estaban presentes en 18 de 65 casos.

**(27) Lacayo Casco A. Hipocalcemia en pacientes con IRC ingresados al departamento de medicina interna de enero – diciembre del 2000.**

Tiene poca pertinencia con nuestro trabajo. Examina las tasas de hipocalcemia en pacientes (en León) con diferentes estadios de ERC y observa si la hipocalcemia se alinea con cualquier factor de riesgo claro. En términos generales, mientras peor es la ERC, peor es la hipocalcemia (como se esperaría). Otros efectos parecen tener poca significación.

**(28) Alonso C. Insuficiencia renal crónica: un problema de salud pública actual en Chinandega, 1995-2001. FETP - CDC.**

Este documento no ha sido resumido.

**(29) Resultados de transplante renal en niños en Costa Rica: 28 años de experiencia.**

Este documento no ha sido resumido.

**(30) Henríquez CA. La nefropediatría en El Salvador.**

Dieciséis de 68 casos (24%) examinados eran de causa desconocida. Otros 5 fueron listados como enfermedad tubulointersticial y 10 como glomerulonefritis. Estos pacientes no habían tenido diálisis.

**(31) Lou-Meda R. Diagnóstico del Estado de la Nefrología en Guatemala.**

Tiene información sobre nefrología e infraestructura de nefrología pediátrica en Guatemala. Ningún dato relevante.

**(32) Enfermedad renal crónica en niños: Aspectos epidemiológicos y de rehabilitación en Latinoamérica y datos comparativos.**

Descripción extensiva de trasplantes renales pediátricos en Sur y Centro América, junto con algunos datos sobre la ERC y la enfermedad renal terminal (ERT).

Las causas principales de ERT pediátrica sumados en toda América Latina son glomerulonefritis (33%), uropatía (25%), hipoplasia/displasia (18%) y desconocidas (14%). Éstos son datos del informe de 2007 del Registro Latinoamericano de Transplante Renal Pediátrico.

**(33) Marra G. Base de datos: *Instrumento de recolección epidemiológica.***

Este documento no ha sido resumido.

**(34) César Delgadillo Cardenaogal. Conferencia Centroamericana de Nefrología *Pedriatica.***

Explica la infraestructura de la nefrología pediátrica en Nicaragua; no tiene ningún dato relevante.

**(35) Sandoval Díaz M. Desarrollo de la Nefrología Pediátrica en *Nicaragua.***

Este documento no ha sido resumido.

**(36) Edefonti A. Nefrología pediátrica en *Centro América – Resultados de un cuestionario.***

Este documento no ha sido resumido.

**(37 A-C) Marín Ruiz J. Epidemia de Enfermedad Renal Crónica en la Región Occidental de Nicaragua, 2006.**

Hay tres presentaciones en PowerPoint que son casi idénticas. El presentador es el Dr. Jesús Marín Ruiz (CIVATOX - FFCCMM). Las presentaciones consisten en muchos gráficos y registros que están identificados, pero sin explicación.

**Objetivos**

No son discutidos.

**Metodología**

Fuente de datos: estadísticas vitales.

**Resultados**

Nacional

- La morbilidad nacional oscila de 1200 a 1700 por año de 1996 a 2006.
- Las tasas nacionales de Nicaragua son más bajas que las de Japón, EE.UU., Chile, Puerto Rico, Alemania, Canadá y Venezuela (en orden de tasa decreciente).
- Las tasas de morbilidad son más altas en León, Chinandega y Managua. (Datos de SILAIS)

- Las tasas de mortalidad nacionales oscilan de 7/100.000 en 1996 a 10/100.000 para los años 2002-2006.
- Las tasas de mortalidad son más altas en Chinandega (25/100.000) y León (20/100.000). (Datos de SILAIS)
- Las tasas de mortalidad son consistentemente más altas para hombres que mujeres (2-6 veces más altas).
- La mortalidad es más alta para hombres y mujeres “con ingenios” en comparación a “sin ingenios”.

### Managua

- El 60% de los afectados por ERC son hombres.
- El 55% tiene > 45 años, el 30% tiene 21-45 años, y el 15% tiene 1-20 años.
- El 50% de los casos no tenía ninguna enfermedad relacionada, el 30% tenía melitus por diabetes, el 15% tenía hipertensión arterial, y el 5% tenía otra enfermedad.

### Chinandega

- El 90% de los casos son hombres (1998-2005)
- El 35% tiene >45 años, el 60% tiene 21-45 años, y el 5% tiene 1-20 años.
- El 91% no tiene ninguna enfermedad relacionada, el 4% tiene hipertensión arterial, el 3% tienen melitus por diabetes, el 1% tiene otra enfermedad
- Estadio 1 - 30%, estadio 2 - 15%, estadio 3 - 14%, estadio 4 - 16%, estadio 5 - 24%

### ERT en trabajadores de ISA

- El 11% tiene 61-80 años, el 55% tiene 41-60 años, el 34% tiene 15-40 años.
- El 93% es de Chichigalpa, el 4% de Chinandega, el 1% de Quezalguaque, el 1% de La Paz Centro, y el 1% de Villa Nueva.
- El 89% trabaja en el campo, el 11% trabaja en la fábrica.

### Factores relacionados con la ERC (últimos 8 años, 72 investigaciones):

- Cociente de probabilidades = 10 → lija
- Cociente de probabilidades = 3-6 → alcohol, plomo, plaguicidas, más de 8 horas de trabajo, deshidratación
- Cociente de probabilidades = 2 o menos → analgésicos, cabrito, uso de plaguicidas, cosechadora de caña, control de placa
- Cociente de probabilidades < 1 → administrador, glucosaminas

### **Conclusiones**

- No son discutidas.
- Observa un perfil epidemiológico diferente para Chinandega en comparación con Managua. En Chinandega, hay un mayor predominio entre los hombres

que son más jóvenes/ mediana edad (21-45 años), y la gran mayoría no tiene ninguna enfermedad relacionada.

**(38) Marín Ruiz J. *Plaguicidas.***

Esta es una presentación breve en PowerPoint que enumera datos sobre intoxicación con plaguicidas en Nicaragua. Aparte de las tablas y figuras, no está acompañada por mucho texto. El número de casos y muertes por intoxicación aguda con plaguicidas (?) de 1990 a 2005 está enumerado en una tabla y está representado en una figura.

- El 36% de las mujeres versus el 64% de los hombres son afectadas por intoxicación aguda con plaguicidas (N=18.524).
- Las personas entre 15 y 49 años son más afectadas que las personas de menos de 15 años o más de 50 años de edad.
- Los siguientes plaguicidas, que aparecen únicamente con sus iniciales, O. F., FUM y HER son predominantes en causar intoxicaciones agudas con plaguicidas.
- Un número más alto de intoxicaciones relacionadas con el trabajo fue encontrado en 1995, -96, -97 y -98, en comparación con intoxicaciones accidentales o intencionales.

**(39) Corriols M. *Línea basal de colinesterasa.***

Esta es una presentación en PowerPoint que describe un estudio que se realizó en 2004-2005 a nivel nacional (Nicaragua) para evaluar los niveles de colinesterasa en trabajadores que son propensos a intoxicación por plaguicidas (que inhibe la colinesterasa).

**(40) Presentación plomo.**

Esta es una presentación breve en PowerPoint que describe diversas características de 82 trabajadores en ISA, en abril de 2002. Treintinueve de esos trabajadores están sanos, mientras que 43 están enfermos con IRC.

**(41 A&B) *Atención de la Enfermedad Renal Crónica.***

Algunas diapositivas sobre la epidemiología de la ERC en Nicaragua, sobre todo la mortalidad por cada 100.000 habitantes.

**(42) Torres, C. *Enfermedad Renal Crónica.***

Esta es una presentación resumida en PowerPoint. Quizás lo más relevante es una tabla que elaboró con datos del Ministerio de Salud.

**(43) *Enfermedad Renal Terminal en El Salvador.***

Este documento no ha sido resumido.

**(44) Leiva R. Estudio Piloto de Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en El Salvador.**

Esta es una presentación en PowerPoint titulada “Enfermedad Renal Terminal en El Salvador”. El presentador es el Dr. Ricardo Leiva, Jefe del Departamento de Nefrología del Hospital Nacional Rosales en San Salvador, El Salvador. La presentación fue dada en Leon, Nicaragua, el 13 de junio de 2007.

**(45) OPS. Propuesta de abordaje – insuficiencia renal crónica en trabajadores agrícolas del pacífico de Nicaragua.**

Este documento no ha sido resumido.

**(46) 2001 IRC en pacientes ingresados al servicio de medicina interna.**

Hipótesis: Aquellos que están expuestos al trabajo intensivo, plaguicidas, AINES y glucosaminas tienen una mayor probabilidad de desarrollar IRC en comparación con aquellos que no están expuestos.

Discusión teórica: Con niveles normales de TFG a 20-35%, algunas manifestaciones iniciales de IRC aparecen: infección u obstrucción urinaria (página 9).

Factores de riesgo que producen un deterioro en la función renal:

1) Bajo volumen en el flujo sanguíneo, a) secundario a diuréticos, ingesta restringida de sal y agua o pérdida en el sistema digestivo, como vómitos, diarrea, o actividad física a altas temperaturas, b) secundario a función disminuida del corazón, ascitis con hepatomegalía, síndrome nefrótico, u otros);

2) Fármacos, a) glucosaminas, b) AINES, c) medios de contraste;

3) Ocupación - el calor y el esfuerzo físico conllevan a depleción de volumen, rhabdomiolisis y colapso circulatorio;

4) Plaguicidas - organofosfatos, carbamatos, y herbicidas.

El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo que están implicados en el desarrollo de IRC en los pacientes hospitalizados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA) entre enero y diciembre de 2000.

Es un estudio de casos y controles. El hospital estudiado está ubicado en León y atiende a pacientes en las áreas urbanas y rurales circundantes. Las estadísticas básicas, los cocientes de probabilidades, y los intervalos de confianza de 95% fueron calculados.

Variables: categoría etérea, sexo, urbano versus rural, casos versus controles, ocupación (trabajo intensivo y condiciones ambientales extremas – finca, fábrica, construcción, etc. – versus no expuestos), uso de glucosaminas (sí/no), uso de AINES (sí/no), cualquier uso de plaguicidas (sí/no).

Casos: pacientes ingresados en la división de nefrología del departamento de medicina interna, azotemia (creatinina  $\geq 1.2$  mg/dl), anemia (hemoglobina - hombres:  $\leq 14$  mg/dl o mujeres:  $\leq 12$  mg/dl), hiperuremia (niveles ácido úrico  $> 2.5-8$  mg/dl), información ultrasonido de IRC (tamaño renal y grosor del cortex).

Controles: pacientes sin IRC ingresados en otra división del departamento de medicina interna durante el mismo período, 2:1 controles: casos.

Recolección de datos: instrumento estandarizado, previamente probado, preguntas abiertas y cerradas

- 165 casos, 334 controles
- Entre los casos (76%) hubo más hombres que en los controles (46%)
- La residencia rural era más predominante entre los casos (58%) que en los controles (45%)
- Trabajo intensivo a altas temperaturas – cociente de probabilidades = 5.44 (95% IC: 3.56-8.32)
- AINES – cociente de probabilidades = 4.16 (95% IC: 2.44-7.13)
- Glucosaminas – cociente de probabilidades = 3.74 (95% IC: 2.22-6.33)
- Exposición a plaguicidas – cociente de probabilidades = 9.28 (95% IC: 5.39-16.26)
- Análisis estratificado:
  - Hombres, rurales, exposición ocupacional – cociente de probabilidades = 10.78 (95% IC: 2.81-48.58)
  - Hombres, rurales, AINES – cociente de probabilidades = 8.81 (95% IC: 2.29-39.80)
  - Hombres, rurales, plaguicidas – cociente de probabilidades = 10.13 (95% IC: 4.41-23.68)
  - Hombres y mujeres, urbanos, glucosaminas – cociente de probabilidades ~ 8 (95% IC: 2.3-32.34)
- Más probabilidades debido a la ocupación atribuido a la deshidratación.
- Más probabilidades debido al uso de AINES en el análisis estratificado (hombres, rurales) atribuido a los efectos vasoconstrictores y flujo renal disminuido resultante.
- Más probabilidades con exposición a plaguicidas en el análisis estratificado (hombres, rurales) explicado por diuresis disminuida, albuminuria, hematuria microscópica, y cilindruria.

- Más probabilidades con el uso de glucosaminas en el análisis estratificado (hombres y mujeres, urbanas) explicado por la vasoconstricción y la acumulación de fármacos en la corteza renal.
- Esas personas expuestas al trabajo pesado, plaguicidas, uso de glucosaminas y AINES tienen un riesgo más alto de desarrollar IRC en comparación con aquellas que no están expuestas.

#### Recomendaciones:

- Desarrollar un programa para uso apropiado de medicamentos para disminuir los efectos nefrotóxicos de los fármacos.
- Usar correctamente el equipo de protección para prevenir adecuadamente la exposición a los plaguicidas.
- Incluir a pacientes con IRC en los programas de cuidado primarios.

#### **(47) Marín Ruiz J. Insuficiencia Renal Crónica: Cuadro clínico y situación epidemiológica en Nicaragua.**

Presentadores: Dr. Jesús Marín Ruiz, internista y toxicólogo, y Dra. Jackeline Berroteran, MSc, toxicóloga clínica

IRC en Nicaragua: edad, sexo, occidente, causas: uso de insecticidas, enfermedades crónicas (diabetes), enfermedades renales, enfermedades del colágeno.

#### Información recibida:

- Alta mortalidad en Chinandega (Chichigalpa)
- Trabajadores de ingenios azucareros
- Enfermos después de pocos años de trabajo
- No reciben atención.
- No están asegurados.
- Sin trabajo y vida corta

Este documento es una presentación con estadísticas descriptivas (casos, índices de casos, frecuencias) sobre IRC en Nicaragua, con un énfasis en los trabajadores del ISA (¿ingenios azucareros?).

No había ninguna explicación acerca de la fuente de información o cómo fueron recolectadas, con excepción de las siguientes anotaciones en cada diapositiva: estadísticas vitales, estadísticas de HISA, CNPCST, base de datos.

- Diapositiva 4: Casos de IRC en Nicaragua, 1996-2001, rango: 1217-1721, constante 96-98, aumento 98-00, disminución 00-01.
- Diapositiva 5: Índices de casos de IRC en Nicaragua, 1996-2001, rango: 25-40/100.000; disminución 96-98, aumento 98-00, disminución 00-01.

- Diapositiva 6: Índices de casos de IRC en Nicaragua por sexo, 1996-2001, constantemente más altos entre los hombres que entre las mujeres
- Diapositiva 7: Casos de IRC por región de SILAIS, 1996-2001, más altos en Chinandega, Granada, León, Managua, y Rivas.
- Diapositiva 8: Índices de casos de IRC entre hombres por nivel de habilidades (?) de SILAIS, 1996-2001, un índice de casos constantemente más alto para “ingenios” (¿expertos?) que para “sin ingenios” (¿inexperto?)
- Diapositiva 9: Índices de casos de IRC entre mujeres por nivel de habilidades de SILAIS, 1996-2001, un índice de casos constantemente más alto para “ingenios” (¿expertos?) que para “sin ingenios” (¿inexperto?)
- Diapositiva 10: Muertes debido a IRC por sexo en Nicaragua, 1996-2001, consistentes por año para hombres, mujeres, y en general; consistentemente más altas entre hombres que entre mujeres
- Diapositivas 11-12: Muertes por IRC por cultivo en Nicaragua, 1996-2001 (arroz, maíz, azúcar, café). Los gráficos no son interpretables debido a la mala escala de los ejes.
- Diapositiva 13: Tipo de contrato de los trabajadores del ISA (1998-2000). La gran mayoría son trabajadores estacionales en comparación con los trabajadores permanentes.
- Diapositiva 14: Edad de los trabajadores del ISA con IRC (1988-2000) – 41-60 años: 50%, 15-40 años: 30%, 61-81 años: 10%.
- Diapositiva 15: Años de trabajo en el ISA para los trabajadores con IRC (1988-2000) - 21-60 años: 50%, 11-20 años: 30%, 1-10 años: 15%.
- Diapositiva 16: Residencia de los trabajadores del ISA con IRC, 1998-2000 - 90% de Chichigalpa.
- Diapositiva 17: Área de trabajo de los trabajadores del ISA con IRC, 1998-2000 – la vasta mayoría trabaja en el campo en comparación con los que trabajan en la fábrica
- Diapositiva 18: Factores de los trabajadores del ISA con IRC, 1988-2000
  - AINES - 85%
  - Osteomuscular - 81%
  - Hiperuricemia - 80%
  - Alcohol - 75%
  - Glucosamina - 55%
- Diapositiva 19: Factores clínicos de los trabajadores del ISA con IRC, 1998-2000
  - Azoemia - 100%
  - Anemia - 97%
  - Hipertensión - 96%
  - Hiperuricemia - 91%
  - Hallazgos renales de ultrasonido - 87%
  - Diapositiva 20: Metales pesados en el agua consumida, ISA, 2001 - plomo: 50-55%, arsénico: 35-40%, cadmio: 30-35%

### Análisis de casos y controles

- Diapositiva 21: Comparación bivariada de los trabajadores enfermos (IRC) y sanos de ISA, 2002 (casos - n=43; controles - n=39) - ninguna diferencia sustancial en lugar de residencia o área de trabajo, [nota del revisor: los datos son difíciles de interpretar debido a la forma de presentación]. Los presentadores parecen sugerir que los casos son más viejos, trabajan más horas por día, y han trabajado más años que los controles.
- Diapositiva 22: Actividades laborales de los trabajadores de ISA, 2002 - no hay diferencia entre los casos y los controles con respecto a las actividades laborales. En ambos grupos, la actividad predominante es el corte de caña relacionada con irrigación, plaguicidas, y otros.
- Diapositiva 23: Horas de trabajo diario de los trabajadores sanos de ISA, 2002 - La mayoría de los trabajadores enfermos trabaja más de 8 horas, mientras que la mayoría de los trabajadores sanos trabaja menos de 8 horas (cociente de probabilidades =13.33).
- Diapositiva 24: Mayores probabilidades de enfermedad para los trabajadores e ISA que ingieren alcohol (cociente de probabilidades = 7.55).
- Diapositiva 25: 28% (12/43) de los trabajadores enfermos (IRC) del ISA versus 2,5% (1/39) de los trabajadores sanos del ISA tuvo una prueba de plomo positiva (cociente de probabilidades =18.88).
- Diapositiva 26: Resumen de los factores de riesgo de los trabajadores de ISA, 2002 - plomo – cociente de probabilidades = 18.88, >8 horas de jornada laboral – cociente de probabilidades=13.33, alcohol – cociente de probabilidades =7.55, >15 años de trabajo – cociente de probabilidades=6, zafrero – cociente de probabilidades=4, <6L líquidos – cociente de probabilidades=4.

**(48) Reyes Alvarez E. La IRC en Nicaragua.**

El objetivo de este documento es dar una idea de la magnitud del desarrollo de esta enfermedad en cualquier país, sobre todo en Nicaragua. (La traducción completa de este documento está disponible.)

**(49) Zelaya FA. IRC en Nicaragua: Descripción de una epidemia silenciosa 98-06.**

Una traducción completa de este documento está disponible.

¿Cuál es la epidemiología de la IRC en el occidente de Nicaragua entre 1998 y 2006?

- Para detectar a tiempo la epidemia de IRC en Nicaragua
- Describa las características geográficas del origen de los casos de IRC.
- Describa las características personales de las personas afectadas con IRC.

**(50) Total de defunciones por año en el registro civil de las personas de la alcaldía de Chichigalpa, del 2000 al primer cuatrimestre 2007.**

Esta es una tabla del número de muertes por año en Chichigalpa de 2000 a 2007, incluyendo el primer trimestre de 2007. El número de muertes por cualquier causa está listado, así como el número total de muertes por IRC. Luego las muertes por IRC están estratificadas por sexo. Incluye también el porcentaje de muertes por IRC, el número de mujeres que mueren por IRC, y el número de hombres que mueren por IRC, en comparación con el total de muertes debido a cualquier causa.

**(52) Tendencia de la Enfermedad Renal Terminal (ERT) en el mundo.**

Este documento no ha sido resumido.

**(53) Total de defunciones por año en el registro civil de la Alcaldía de Chichigalpa 00-07.**

Esta es una presentación PowerPoint de muertes en Chichigalpa. Hay tres diapositivas en total, cada una con un gráfico.

**(54) Zelaya Rivas FA. IRC en Nicaragua: Descripción de una epidemia silenciosa 98-02.**

Este documento no ha sido resumido.

**(55-57) Torres C. 57: Estudio prevalencia ERC Chichigalpa, La Isla y Candelaria, resultados preliminares. 56: Estudio Prevalencia ERC Nor-occidente Nicaragua, resultados preliminares; 57: Estudio prevalencia ERC Nor-occidente Nicaragua, resultados preliminares.**

Estos documentos son presentaciones en PowerPoint que fueron dadas por la Dra. Cecilia Torres (CISTA) a la alcaldía, CAO, y MINSA. Otros presentadores listados incluyen al Dr. Marvin González (CISTA), Dr. Ramón Vanegas (CISTA), Dra. Aurora Aragón (CISTA), Dr. Ingvar Lundberg (U. Uppsala), y Dra. Catharina Wesseling (UNA Costa Rica).

**(58) Torres Lacort C. Prevalencia de enfermedad renal crónica en el municipio de Chichigalpa, agosto de 2008.**

Este es el informe del estudio de prevalencia de ERC de la Dra. Cecilia Torres en Chichigalpa, Nicaragua. El informe se concluyó en agosto de 2008. Los otros autores incluyen a los doctores Marvin González, Ramón Vanegas y Aurora Aragón, asociados con la UNAN-Leoó (Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua), la Facultad de Ciencias Médicas y CISTA (Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente).

**(59) Torres Lacort C. Prevalencia de la ERC en la comunidad de "La Isla " y Reparto "Candelaria", Chichigalpa, junio 2008.**

Este es el informe del estudio de prevalencia de ERC de la Dra. Cecilia Torres en Chichigalpa, Nicaragua, enfocando dos vecindarios - La Isla y Candelaria. El informe se concluyó en noviembre de 2008. Los otros autores incluyen a los doctores Marvin González, Ramón Vanegas y Aurora Aragón, asociados con UNAN-León (Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua), Facultad de Ciencias Médicas y CISTA (Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente).

**(60) Flor de Maria Amador Casador. Insuficiencia renal crónica en estado terminal (un estudio retrospectivo sobre su frecuencia, diagnóstico, tratamiento, evolución y pronóstico.**

Este informe es la única perspectiva que tenemos sobre el comportamiento de la ERC en Nicaragua hace más de 20 años. Los sandinistas se declararon victoriosos en julio de 1979, el autor de este informe especuló que los expedientes de la época anterior probablemente se perdieron; este estudio describe la composición de los pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) en Managua en 1979, 1980, 1981 y 1982.

El objetivo es describir los resultados clínicos, valores de laboratorio y otros datos pertinentes de todos los pacientes con ERT que se presentan al Hospital Berta Calderón en Managua.

La mayoría de los casos eran de Managua (52/142), pero hay un número perceptiblemente elevado de León/Chinandega (35/142). Ningún departamento tenía más de 9 pacientes. Esta distribución probablemente es más significativa dado que León y Chinandega son distantes de Managua. Los pacientes masculinos tenían ERC más a menudo (64%) y un buen número era joven: 57% tenía 20-50 años. El 37% de los pacientes no tenía un diagnóstico clínico (el 47% fue diagnosticado con glomerulonefritis; 17% con enfermedad tubulointersticial); los autores dicen que no se pudieron practicar biopsias debido a la falta de patólogos e instalaciones. La distribución de las causas subyacentes y sexos no fue reportada por departamento.

Los datos son muy escasos para sacar conclusiones confiables, pero ya estamos familiarizados con algunos indicios de la epidemiología: es una enfermedad que prevalece más en hombres jóvenes en los departamentos del Pacífico. Hay algunas complicaciones que se deben tener presentes en este contexto referente al predominio masculino de 3:2: en primer lugar, muchos hombres jóvenes murieron recientemente en la revolución; en segundo lugar, sería interesante saber cómo fue financiada la atención médica en esta época.

**(61) Icaza Rugama IL. Comportamiento clínico y epidemiológico en pacientes con insuficiencia renal crónica, Ingenio San Antonio, Chichigalpa, Nicaragua.**

Este estudio es una serie de 97 casos en el hospital de Chinandega con pocos datos relevadores. Todos menos un paciente eran hombres. La mayoría eran trabajadores de caña y el grupo etéreo más común era 48-59 años. Todos los pacientes fueron a una

consulta externa en el hospital del ISA. Hay poco que este estudio parece ofrecer más allá de reforzar el perfil de los trabajadores agrícolas de mediana edad que llevan la carga de la enfermedad.

**(62) Pérez López R. Modificaciones del balance hidroelectrolítico en trabajadores cañeros del Ingenio San Antonio sometidos a una solución hidroelectrolítica.**

Este documento no ha sido resumido.

**(63) Sanchez Acosta S. Modificaciones del balance hidroelectrolítico en trabajadores cañeros del Ingenio San Antonio sometidos a una solución hidroelectrolítica. INFORME FINAL.**

Este documento no ha sido resumido.

**(64) Uriarte Barrera ED. *Exposicion a cadmio e insuficiencia renal crónica en trabajadores del Ingenio San Antonio.***

Este documento no ha sido resumido.

**(65) Morales Molina HL. Cambios en el calcio ionizado y del estado ácido base en *pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a transfusión hemática.***

Este documento no ha sido resumido.

**(66) Pilar Martínez Gurdían E. Comportamiento clínico y epidemiológico de la Glomerulonefritis aguda en niños menores de 12 años HEODRA Leon.**

Este documento no ha sido resumido.

**(67) C. López Arteaga Y. *Historia laboral agrícola como factor de riesgo para deterioro de la función renal en el occidente del país.***

Este documento no ha sido resumido.

**(68) Espinoza CA. Relación entre patrón de ingesta de licor en hombres del área rural y deterioro de la función renal.**

Este documento no ha sido resumido.

**(69) Solís Zepeda GA. Impacto de las medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal por el síndrome de golpe por calor en trabajadores agrícolas del Ingenio San Antonio del Occidente de Nicaragua, Ciclo agrícola 2005-2006.**

Esta tesis corresponde al documento #21, una presentación en PowerPoint de este documento, con más detalles sobre el estudio que consiste en un estudio de

casos/controles (tratamiento/control) con el objetivo de determinar si el síndrome de golpe por calor tiene un impacto en el deterioro de la función renal.

**(70) Narváez Caballero A y Morales Mairena E. Epidemiología de las defunciones por Enfermedad Renal Crónica en los últimos 30 años (1988-2007) en el municipio de Chichigalpa-Chinandega.**

Esta es una tesis de dos estudiantes de la Facultad de Ciencias Médicas de UNAN-León.

Autores: Aaron Narváez Caballero, Ernaldo Morales Mairena

Mentores: Dra. Cecilia Torres Lacourt, Medicina Familiar, Diploma en Medicina Ocupacional; Dr. Andrés Herrera Rodríguez, profesor de la Facultad de Ciencias Médicas en UNAN-León, Universidad de Ciencias Médicas, CISTA, León, noviembre de 2008

- ANAIRC = Asociación Nicaragüense de Afectados por IRC
- La sección de antecedentes menciona la situación pediátrica en Norteamérica, Europa, Argentina y México.
- En América Latina, cerca de 150.000 personas reciben terapia renal de reemplazo, lo cual demuestra el desarrollo progresivo en los últimos años.
- En 1995, 97 personas fueron diagnosticadas con ERC en el Ingenio San Antonio, la mayoría de las cuales eran cortadores de caña y hombres; 34% estaba en estadio 4.
- En otro estudio pediátrico en Managua (1983), la mayoría era varones y de 6 a 10 años de edad
- Tasa alta de mortalidad de una enfermedad progresiva que no presenta síntomas al inicio de la evolución de la enfermedad.
- En 2005, 4-6 personas murieron en Nicaragua cada mes de esta enfermedad

### **Objetivos**

- General: Conocer el perfil epidemiológico de las muertes debido a ERC en los últimos 20 años (1988-2007) en el municipio de Chichigalpa-Chinandega
- Describir las características sociodemográficas de los que murieron debido a ERC
- Conocer el índice de mortalidad de la ERC en el municipio de Chichigalpa durante el período 1988-2007.
- Cuantificar el impacto social de la ERC calculando los años de vida productiva perdidos en el municipio de Chichigalpa
- Calcular el subregistro de las diversas fuentes de información
- La patofisiología es discutida

### **Metodología**

- Estudio transversal descriptivo de 855 muertes debido a ERC en el municipio de Chichigalpa, de las cuales 88,5% eran hombres y 11,5% eran mujeres.
- La población del estudio: la población de Chichigalpa entre 1988 y 2007
- Criterios de inclusión: muertes debido a ERC en el registro civil y en el registro del MINSA, 1988-2007.
- Criterios de exclusión: los difuntos por otras causas de muerte.
- Fuente de datos: secundaria, archivos de la Alcaldía de Chichigalpa y MINSA.
  - Solamente un 36% de traslape en los informes de muerte del MINSA y la Alcaldía (Alcaldía de Chichigalpa).
- Información recolectada: edad, sexo, domicilio, estado civil, ocupación, nivel de educación, causa de muerte.
- Categorización por año: los 20 años fueron agrupados en cinco categorías de cuatro años cada una - 1988-1991, 1992-1995, 1996-1999, 2000-2003 y 2004-2007); no había datos disponibles del MINSA para el primer período, por lo que solamente se utilizaron los datos de la Alcaldía para este período.
- Estimaciones de la población base: población estimada = población inicial \* (1+tasa de aumento anual) número de años desde el censo poblacional inicial.
- Años de vida productiva perdidos: años de vida estimados al nacer – edad al morir.

## Resultados

- La mayoría de los casos son hombres, de 30-59 años, y trabajadores agrícolas (42%)
- Crecientes tasas de mortalidad en general; crecientes tasas de mortalidad específicas a ERC (60/10.000 personas en 2003-2007); creciente porcentaje de todas las muertes es atribuible a ERC (26,5% en 2003-2007)
- 14.790.7 años de vida productiva perdidos debido a la ERC en los últimos 20 años
  - Los años perdidos anualmente han sido constantes par las mujeres durante el período de 20 años
  - Los años perdidos anualmente han aumentado para los hombres durante el período de 20 años
- 855 muertes en un período de 20 años
- En general para el período de 20 años, 88,5% hombres; el porcentaje de hombres aumentó de 82% en 1988-1991 a 92% en 2003-2007
- La edad máxima general para los 20 años y ambos sexos fue 40-49 y 50-59 años
  - Si bien la mayoría de las muertes de los hombres (25%) ocurrió en un rango de 40-49 años, la mayoría de las mujeres que mueren de ERC (36%) fallacen en un rango de 70-79 años. Los hombres mueren mucho antes que las mujeres de ERC.

## Conclusiones

- Epidemia de ERC con elevadas tasas de mortalidad
- Alto costo social y económico para la comunidad de Chichigalpa
- Los medios implementados por el sistema de salud no han demostrado un efecto satisfactorio para las personas que sufren de esta patología.
- Es necesario realizar estudios para identificar factores de riesgo causales de esta epidemia

## Recomendaciones

### MINSA

- Mejorar los programas de cuidado médico temprano de la ERC y ampliar la cobertura y diversificar la oferta de terapia renal de reemplazo.
- Mejorar el sistema de estadísticas para un mejor control epidemiológico de enfermedades.
- Promover el cuidado de la salud mental de aquellos con ERC y sus familias debido a la alta carga emocional asociada con esta enfermedad crónica.

### Alcaldía

- Eliminar el impuesto para estimular los informes de muertes y mejorar la recolección de información pasiva.

### UNAN-León

- Designar fondos para realizar nuevo estudios que tengan como objetivo continuar explorando las causas de la ERC y los determinantes relacionados como el principio para mejorar las condiciones de vida de esta población.

### **(71) Pollutech Intl. Limited. *Analysis of wáter samples for metals and pesticides, Nicaragua Sugar Estates Limited.***

Este documento no ha sido revisado.

### **(72-75) Evaluación de metales pesados - agosto 2001 CIRA; 2001 Evaluación de agua bacteriológica en agosto 2001 por CIRA; 2001 Evaluación de coliformes en el agua en agosto de 2001 por CIRA; 2001 Evaluación de plaguicidas en el agua en agosto de 2001 por CIRA.**

Esto es un informe de análisis de muestras de agua de la UNAN de 12 pozos en el ISA. Los análisis incluyen: organoclorados, organofosfatos, cadmio, plomo, arsénico, mercurio y contenido bacteriológico.

### **(76) Universidad de Atlanta, Centro de Recursos Hídricos Naturales. *Analysis of land and water chemicals in the mantel aquifer.***

Este documento no ha sido resumido.

**(77) Lu C. *Pesticide exposure and risk website.***

Este documento no ha sido resumido.

**(78) *Resumen de las actividades efectuadas por el MINSA ante la Problemática de los Enfermos con IRC.***

Una traducción completa de este documento está disponible.

**(79) Garcia Trabanino R, y otros. *Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. Rev. Panam Salud Pública. 12(3) 2002.***

Este documento no ha sido resumido.

**(80) Sigma-Aldrich. *Material safety data sheet. 2006.***

Este documento no ha sido resumido.

**(81) Yearout R, y otros. *Impact of DBCP on participants in the agricultural industry in a third world nation (an industrial health, safety case study of a village at risk).* Intl J of Industrial Ergonomics.**

Este documento no ha sido resumido.

**(82) Centro de Informacion Vigilancia y Asesoramiento Toxicologico (Dra. Jacqueline Berroteran). *Informes sobre Intoxicaciones Agudas por Plaguicidas en Nicaragua.***

Este documento no ha sido resumido.

**(83) Callejas Callejas L, Medrano CA, Mendoza Canales B. *Estudio de IRC en trabajadores no relacionados al cultivo de la caña de azúcar, Chinandega, julio-agosto 2003. Resultados preliminares.***

Estudio transversal basado en una población. La población fue extraída (muestra de conveniencia) de la población masculina general en las comunidades de Corinto y El Realejo principalmente. N inicial=343. Dieciséis fueron excluidos porque tenían una historia laboral en el Ingenio, y 1 porque faltaba información. N final (después de los criterios de inclusión) =326.

**Objetivos**

Estimar la prevalencia de la enfermedad renal crónica en trabajadores no azucareros en Chinandega, determinar los factores de riesgo y desarrollar medidas preventivas.

**Metodología**

Una encuesta individual fue administrada para indagar sobre factores sociodemográficos, ambientales y ocupacionales (uso de pesticidas) e individuales (alcohol, consumo de AINES e historia de DM y HTN). El caso fue definido como Crs  $\geq 1.5\text{mg/dl}$

## Resultados

Hubo 24 casos (7,5% de la muestra), de los cuales 21/291 pertenecían a Corinto (puerto marítimo) y 3/23 a El Realejo (en función de domicilio real). Hay una diapositiva sobre ocupación actual en la que todos los títulos de trabajo se refieren al trabajo que se realiza en el puerto marítimo (estibadores, operarios, portaloneros, wincheros, aguadores, cheque, bodega, etc). La mayoría son estibadores (160), y hay 12 casos entre ellos. Luego hay otra diapositiva que dice Factores Ocupacionales donde se incluyen otras profesiones (jornaleros, comerciantes, agricultores, ganaderos). Todas ellas, con excepción de los comerciantes, tienen Riesgos Relativos de alrededor de 2-4 y un Intervalo de Confianza de 1.08 a casi 10. Otra diapositiva resume los tipos de cultivos, y solamente el frijol tiene un RR de 3.6 (IC95% 1.40-9.46). Nota: muy pocos casos. Entre los casos, 3 tenían HTN, 2 DM, 9 ITU (¿infección urinaria recurrente?), 2 CA. VU (¿cáncer en el tracto urinario?) y 3 antecedentes familiares de IRC. 24/24 de los casos tenían una historia de consumo de alcohol (y 268/302 no fueron casos). Luego son desagregados por tipo de alcohol (cerveza, lija y flor de caña). El único que muestra un significado estadístico es el guaro lija (20/24 entre los casos y 146/302 entre los no casos), RR= 4.82 (IC95% 1.68-13.7). No entiendo la última diapositiva.

## Conclusiones

7,5% de prevalencia. Hay demasiados pocos casos para establecer cualquier relación. Extraña clasificación de ocupaciones en dos sectores (puerto marítimo y agricultura).

**(84) Cooper Mendoza DL, Chavarría Urbina GM, Rodríguez Espinoza MS. Prevalencia de azoemia como indicador de Insuficiencia Renal en los pobladores del Municipio de Telica y Nagarote del Departamento de León en el periodo de abril-septiembre de 2008.**

Estudio transversal basado en una población. Muestra probabilística usando RSAMPLE de EpiInfo (ninguna mención sobre negación de participación). Calculó el tamaño de la muestra considerando una prevalencia de 26%. **N=400** (200 en Telica, 100 urbanos/100 rurales; 200 en Nagarote, 100 urbanos/100 rurales)

## Objetivos

Estimar la prevalencia de la enfermedad renal crónica en Telica y Nagarote y clasificarlas en estadios. Describir las características demográficas y laborales. Determinar los factores de riesgo relacionados con el lugar donde viven las personas y la actividad ocupacional.

## Metodología

Una encuesta individual fue administrada para indagar acerca de los factores sociodemográficos (edad y género), ambientales y ocupacionales (tipo de trabajo, tipo de cultivo, tipo de actividad ocupacional) e individual (consumo de alcohol, drogas,

tabaquismo, agua consumida durante una jornada laboral, AINES (tipo y cantidad), antibióticos inyectables (tipo y frecuencia), plaguicidas (uso, tipo, intoxicaciones), historia de DM, HTN, ITU recurrentes, malaria, leptospirosis. Variables de laboratorio: creatinina y valoración de TFG con la fórmula de Cockcroft-Gault, proteinuria (tira colorimétrica, sí/no), leucocituria (sí /no), hematuria (sí/no). Peso y estatura autoreportados. (Cuestionario y consentimiento informado disponibles en el documento).

No indica claramente cómo un CASO fue definido. Definición mixta de estadios clínicos de la ERC basados en TFG (en el marco teórico dice que el estadio I implica una TFG normal con daño renal, sin mencionar anomalías en la orina. En otro lugar dice que el estadio I es la ausencia de la enfermedad. Supongo que consideran los casos como estadios 2-5.

## **Resultados**

305 personas en estadio I, 67 (17%) en estadio II, 20 (5,1%) en estadio III, (0,3%) en estadio IV, (0,5%) en estadio V. Véase el gráfico 6 para la distribución en Nagarote y Telica.

La participación de 15-55 años por décadas bien distribuida (mayores de 55 menos representados). El 56,8% de la muestra son mujeres. La ocupación más común es "Otra" (65,5%) que se refiere a trabajadores de la salud y la educación y amas de casa. Jornaleros (11,8%), Obreros (9,2%), Agricultores (7,9%). Véase los gráficos 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 para la "relación" entre la ocupación, consumo de alcohol, tabaquismo, uso de plaguicidas, uso de drogas, historia personal de malaria, diabetes, HTN, ITU, leptospirosis, e historia familiar de IRC.

## **Conclusiones**

Mi conclusión es que hay una prevalencia de 5,9% de ERC (estadios III-V) en Nagarote y Telica. El Dr. Zelaya dijo que los datos brutos están disponibles si queremos hacer algún análisis bivariado o multivariado.

**(85) Kim S-J, Gil H-W, Yang J-O, Lee E-Y, Hong S-Y. *The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication.* Nephrol. Dial. Transplant. 2002; 24:1226-1232.**

Este documento no ha sido resumido.

**(86) Senanayake N, Gurunathan G, Hart TB, Amerasinghe P, Babapulle M, Ellapola SB, Udupihille, Basanayake V. *An epidemiological study of the health of Sri Lankan tea plantation workers associated with long term exposure to paraquat.* British Journal of Industrial Medicine. 1993, 50:257-263.**

Este documento no ha sido resumido.

**(87) Jiron Romero NdJ, Reyes Alvarez E (Instituto Nicaraguense de Seguridad Social, Dirección de Garantía de Calidad). Guía de práctica clínica para**

**prevención, abordaje, diagnóstico temprano y tratamiento sustitutivo de la enfermedad renal crónica (ERC). Febrero de 2008.**

Este documento no ha sido resumido.

## Apéndice D. Respuesta de BU a los comentarios de evaluación realizado por los pares

Dean Baker, MD, MPH  
Profesor y Director  
Centro de Salud Ocupacional y Ambiental  
Universidad de California, Irvine, EE.UU.

### I. ERC en Nicaragua: Estado del Conocimiento

1. El informe ofrece un buen resumen de esfuerzos anteriores que describen la tasa de prevalencia y mortalidad de la ERC en Nicaragua. El informe también presenta un panorama razonable de las causas posibles de ERC.

**Respuesta:** Agradecemos al Dr. Baker sus comentarios positivos.

2. Las conclusiones sobre los patrones de prevalencia y mortalidad de la ERC son razonables, por ejemplo, más altos en Chinandega y León, edad más temprana, principalmente hombres, asociación con el trabajo manual y no con el trabajo de servicio. Suponiendo que la calidad de los datos originales es suficientemente sólida, estos patrones se deben utilizar para enfocar futuras investigaciones.

**Respuesta:** Estamos totalmente de acuerdo y utilizaremos los datos existentes y cualesquier nuevos datos que estén disponibles para enfocar nuestros estudios futuros.

3. Más enfoque en aprovechar los estudios y la capacidad existentes. Una actividad importante para estudios futuros es evaluar de manera crítica los estudios recientes y en marcha, desarrollar estrategias para aprovechar los estudios de alta calidad, y facilitar la cooperación entre los investigadores.

**Respuesta:** Hemos añadido más texto al informe en relación con nuestra evaluación de la calidad de los estudios completados. Sin embargo, la motivación de los comentarios del Dr. Baker parece ser la identificación de posibles colaboradores nicaragüenses para facilitar la cooperación entre los grupos de investigadores que trabajan actualmente en ERC. Aunque el informe listó muchas investigaciones, solamente estamos conscientes de dos grupos, UNAN-CISTA y UNAN-CIDS en colaboración con la Universidad de Carolina del Norte, que actualmente están realizando investigaciones en el área. También somos conscientes que tal vez no estamos conscientes de otros investigadores activos y esperamos poder identificar otros posibles colaboradores a través de las presentaciones públicas que haremos en diciembre. Por último, estamos proponiendo una Junta Asesora Científica, que probablemente estará conformada por dos investigadores estadounidenses y dos investigadores nicaragüenses y proporcionará otro medio importante para insumos.

4. El informe necesita especificar si la información que no estaba disponible para los estudios existentes es crítica que se obtenga para apoyar las conclusiones. Esta información podría ser importante si hay desacuerdo acerca de los patrones epidemiológicos según están resumidos en el informe.

**Respuesta:** La sección sobre las limitaciones se ha ampliado para abordar la falta de detalles en los estudios existentes. Tal como la sección ahora describe, esta limitación es particularmente aguda para el control de las variables de confusión.

5. El informe no se refiere a la disponibilidad y calidad de los registros médicos existentes. Esto puede ser parte del trabajo piloto propuesto y puede resultar en un informe que analiza críticamente los datos disponibles. Este informe debe ser revisado por CAO y los participantes antes que se inicie el trabajo detallado.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo que una tarea clave es realizar una revisión más amplia de la calidad y disponibilidad de los registros médicos y otros registros existentes y hemos extendido nuestra fase piloto en un mes para dar cabida a estas actividades. También estamos de acuerdo que un informe sobre los resultados de nuestra fase piloto debe ser elaborado y revisado por CAO, los participantes del diálogo y nuestra Junta Asesora Científica antes que el trabajo comience.

## **II. Hipótesis específicas**

1. La depleción de volumen y el daño muscular no deben listarse como "factores de susceptibilidad", sino como factores de ocupación.

**Respuesta:** No fue nuestra intención implicar que la depleción de volumen y el daño muscular representan factores de susceptibilidad individuales. Más bien, como el Dr. Baker correctamente infiere, pueden representar consecuencias de esfuerzo en un entorno extremo que puede exacerbar la ERC subyacente o llevar a efectos sinérgicos con otros factores. Aunque algunos han sugerido que ciertos individuos tienen una predisposición genética al daño muscular con el ejercicio extremo, que podría representar un factor de susceptibilidad individual, estos factores no son el foco de nuestra investigación.

2. La lista de agroquímicos que será evaluada se centra en aquellos que se utilizan en la producción de caña de azúcar. Los plaguicidas, como el DDT, así como los químicos que se utilizan en la producción de algodón, también se deben evaluar.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo y evaluaremos todos los agroquímicos pertinentes utilizados en la producción de azúcar y algodón, así como en otros cultivos en la región. El Ministerio de Agricultura es una buena fuente de información sobre el uso histórico de estos productos químicos.

3. Además del componente activo de cada agroquímico, los ingredientes inertes, las impurezas y los contaminantes se deben evaluar también.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo y procuraremos identificar tanto los ingredientes activos e inactivos, las impurezas y los contaminantes en cada agroquímico.

4. La evaluación de los metales pesados recibe demasiado énfasis en el enfoque del muestreo porque ésta es una hipótesis poco probable.

**Respuesta:** Aunque los metales pesados son una hipótesis menos probable, su evaluación no es muy costosa y abordará al menos algunas de las preocupaciones de las partes, aumentando así la aceptación de nuestro proyecto. Además, dado que existe una posibilidad razonable de que una etiología multifactorial pudiera estar presente, las exposiciones que por sí mismas pudieran no ser causas probables se deben ver de manera diferente cuando se consideran como un factor que causa ERC en combinación con la depleción de volumen, por ejemplo.

5. Es apropiado discutir todas las hipótesis, pero los participantes en el diálogo no deben distraerse por aquellas que no siguen el patrón epidemiológico observado (por ejemplo, las hipótesis de medicamentos, alcohol, cálculos renales, enfermedad renal estructural, enfermedad glomerular asociada con diabetes e hipertensión, infecciones en el tracto urinario, y genética).

**Respuesta:** En esta etapa, pensamos que es muy importante presentar todas las hipótesis posibles, así como nuestra evaluación de su viabilidad. Como se ha mencionado anteriormente, parte de la motivación es abordar las preocupaciones de las partes, a fin de aumentar la aceptación de los resultados. También creemos que un estudio que revisa los registros médicos, pero no aborda directamente la cuestión de la diabetes o hipertensión, las principales causas de ERC en todo el mundo, será criticado por la comunidad científica. Por último, como señalamos anteriormente, la posibilidad de una etiología multifactorial hace que algunas de estas hipótesis sean más plausibles, tales como medicamentos nefrotóxicos combinados con la depleción de volumen.

### **III. Recomiendan actividades**

1. Una tarea importante es realizar un análisis crítico de los estudios previos y de los datos y registros existentes.

**Respuesta:** Sin obtener información más detallada, no creemos que podemos realizar un análisis más crítico de los estudios previos de lo que ya se ha hecho. Sin embargo, planeamos realizar un análisis detallado de los registros ocupacionales, médicos y de empleo existentes durante nuestro estudio piloto.

2. El enfoque debe fomentar la coordinación y facilitación de todas las investigaciones concernientes a la ERC, y no sólo la investigación que llevará a cabo el equipo de BU.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo y estamos dispuestos a participar y fomentar actividades que facilitan la coordinación de todas las investigaciones sobre ERC. En las reuniones que hemos programado para diciembre esperamos contar con la

participación de académicos, médicos, instituciones gubernamentales y otros empleadores.

3. Muestreo ambiental:

a. El muestreo ambiental puede proporcionar una comprensión "a nivel de tamizaje" en cuanto a si se necesita tomar una acción inmediata, pero no puede proporcionar información definitiva sobre la causa de la ERC porque es esencialmente como buscar una aguja en un pajar.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo y haremos que los participantes en el diálogo estén conscientes de la posibilidad de negativos falsos.

b. La justificación del tamaño de la muestra y los métodos para seleccionar los sitios del muestreo no se especifican.

**Respuesta:** Los tamaños de la muestra están basados en consideraciones prácticas al diseñar una evaluación del nivel de tamizaje y no fueron diseñados para lograr un nivel de significación estadística específico. La recolección propuesta de muestras de suelo y agua potable de cinco categorías de campos agrícolas estuvo basada en la retroalimentación durante las sesiones del diálogo y encontrar diferencias entre las categorías no es el objetivo principal. Estamos realizando una evaluación del nivel de tamizaje de los niveles en los campos agrícolas y, aunque estamos de acuerdo que 100 muestras es un número pequeño para evaluar una zona de tierra tan grande, estamos operando con limitaciones prácticas. Hay que tomar nota que los sitios exactos de las muestras serán determinados únicamente después de largas conversaciones con las partes del diálogo.

En cuanto a la recolección de muestras de las comunidades, proponemos recolectar muestras de suelo y agua de 100 hogares en cinco comunidades diferentes. Dos de las cinco comunidades están pobladas por cañeros y, por lo tanto, el diseño está desequilibrado, como sugiere el Dr. Baker. Dado que no sabemos si la exposición a metales es un problema en la región, el análisis de 100 muestras de suelo y agua potable deberían ser suficientes para indicar si vale la pena explorar más a fondo la hipótesis de los metales.

c. Los métodos y la estrategia de análisis de los datos deberían ser revisados para reflejar la naturaleza del nivel de tamizaje del trabajo. Por ejemplo, los métodos de análisis de los datos estadísticos mencionados son excesivos para un análisis del nivel de tamizaje. Es probable que el estudio tenga un poder estadístico bajo. Además, el uso de la guía de evaluación de riesgo de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos no es válido dada la naturaleza de tamizaje de los datos.

**Respuesta:** Como se ha mencionado anteriormente, las categorías permiten que se hagan comparaciones con tamaños de muestras mayores a 20 (es decir, 40 cañeros v. 60 otros trabajadores), y como un ejercicio de tamizaje, nuestra meta

principal es caracterizar los niveles y tamizar diferencias potencialmente grandes. Estamos de acuerdo también que el estudio no está diseñado para correlacionar los niveles de contaminantes con la prevalencia de la ERC precisamente, y por lo tanto únicamente comparaciones relativas están planeadas. Estamos de acuerdo que usar los factores de exposición de la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos para la población general estadounidense sería inapropiado. En cambio, seleccionaremos factores de exposición que son consistentes con la frecuencia y la intensidad de las exposiciones experimentadas por los trabajadores agrícolas en Nicaragua.

#### 4. Monitoreo biológico:

a. El análisis de metales solamente no es útil porque los metales tienen una vida media corta en la sangre y orina.

**Respuesta:** Hay ventajas y desventajas tanto en el muestreo ambiental como en el muestreo biológico y los vemos como actividades complementarias. La vida media de los metales es más larga en el medio ambiente y las muestras ambientales proporcionan información en cuanto a si está ocurriendo una exposición y cómo está ocurriendo. Sin embargo, los niveles de los biomarcadores integran la exposición a través de rutas y vías de exposición y potencialmente podrían arrojar información que podría perderse si dependemos de las muestras ambientales únicamente. Aunque la vida media es más corta en la sangre y orina, es una limitación si las exposiciones ocurren durante actividades esporádicas de corto plazo. Parece más probable que las exposiciones son el resultado de actividades relativamente rutinarias de tal manera que, en promedio, podríamos esperar observar diferencias en los niveles de los biomarcadores entre las diferentes poblaciones.

b. Usar fluorescencia con rayos X (XRF por sus siglas en inglés) para analizar el plomo en los huesos puede ser más apropiada para analizar metales.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo en que las mediciones con XRF para plomo en los huesos puede ser útil si el plomo resulta ser una hipótesis de alta prioridad.

#### 5. Observaciones en el trabajo:

a. Se ha estudiado el estrés térmico en trabajadores agrícolas y no está claro por qué esta situación es suficientemente única para que se requieran nuevos estudios.

**Respuesta:** Aunque las fatalidades por estrés térmico entre los trabajadores agrícolas han sido ampliamente reportadas (CDC. *Heat-related deaths among crop workers – United States, 1992-2006, MMWR 57:649-653, 2008.*), no conocemos estudios que examinan eventos patológicos/fisiológicos como deshidratación/depleción de volumen, y daño muscular y renal, como una consecuencia de trabajar en un entorno caliente. Nuestros estudios propuestos

evaluarán la incidencia de dichas anomalías y proporcionarán un vínculo potencial con el desarrollo o la exacerbación de la ERC.

b. Los marcadores del suero sanguíneo y orina pueden no ser lo suficientemente sensibles en un estudio transversal (con mediciones al principio y al final de la jornada laboral) para dar información sobre las hipótesis de depleción de volumen/daño muscular. Esta actividad necesita describirse mejor para justificar el costo.

**Respuesta:** Debido que hay evidencia que las ocupaciones asociadas con el trabajo manual pesado en un entorno caliente (cañeros y mineros) tienen la mayor prevalencia de ERC, pensamos que era importante explorar los eventos patológicos/fisiológicos potenciales que ocurren en estas condiciones. Como tal, la observación del trabajo está diseñada para lograr esta meta. La mioglobina (en el suero y en la orina) y la creatinina-quinasa son indicadores muy sensibles del daño muscular y se ha demostrado que se vuelven anormales con una sola exposición a ejercicio moderado en voluntarios no entrenados. Si se produce daño muscular, creemos que estas mediciones son suficientemente sensibles para detectarlo. De manera similar, los cambios en peso, presión arterial y frecuencia cardíaca son marcadores razonables de una depleción de volumen severa, aunque estos signos no son lo suficientemente sensibles para detectar una depleción de volumen leve. Estamos de acuerdo que nuestras mediciones propuestas tienen poca probabilidad de detectar daño renal, aunque el uso de mediciones de la proteína tubular no se ha evaluado en estas circunstancias. Debido que el análisis de estos marcadores de orina puede ser costoso, un diseño de casos y controles anidados puede ser más eficiente para realizar estos análisis con casos que representen a trabajadores con alteraciones en las enzimas musculares y controles que representen a trabajadores sin alteraciones.

6. Estudio de cohorte:

a. El método preciso para el sub-muestreo del estudio de cohortes necesita desarrollarse a medida que se desarrolla una comprensión de toda la base de datos de los registros. Por ejemplo, el informe propone hacer un sub-muestreo de los registros de 4.000 trabajadores de 20.000 trabajadores, pero el poder estadístico/la precisión de esto no está claro.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo y refinaremos los métodos de muestreo y el tamaño de la muestra después de la fase piloto. También agradecemos la sugerencia de Dr. Baker de que un estudio de casos y controles anidado puede ser apropiado y finalizaremos el diseño del estudio de cohortes después de la fase piloto y los insumos de la Junta Asesora Científica.

7. Proteína urinaria en adolescentes:

a. Esta actividad se debe considerar como una prioridad más baja. El enfoque del muestreo necesita desarrollarse en más detalle, a fin de evitar un sesgo en la población incluida.

**Respuesta:** Consideraremos diferentes estrategias de muestreo en adolescentes. Esta actividad no está programada para comenzar hasta agosto de 2010.

8. Biopsia renal post mórtem:

a. Las autopsias y biopsias renales deben ser realizadas por profesionales locales.

**Respuesta:** Proponemos enlistar radiólogos locales para realizar las biopsias guiadas por ultrasonido.

9. Entrevistas con informantes claves:

a. La discusión de los métodos es limitada, pero esto es una parte muy importante del trabajo.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo que esto es una parte muy importante de nuestro trabajo y hemos ampliado nuestras actividades en esta área. Véase una respuesta más detallada a los comentarios del Dr. Orozco sobre las entrevistas con informantes claves.

**I. Cronograma y presupuesto:**

1. El cronograma es ambicioso. Las actividades de alcance propuestas deben dar ideas en cuanto a la factibilidad del cronograma.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo que el cronograma es ambicioso y que tendremos un mejor sentido de su factibilidad en los próximos meses.

**Dr. Desmond Williams**  
**Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades**  
**Atlanta, Georgia, EE.UU.**

**I. General:**

1. El grupo de la Universidad de Boston debe ser felicitado por una revisión muy integral de la ERC en Nicaragua. El informe está bien escrito y lógicamente presentado.

**Respuesta:** Agradecemos al Dr. Williams por sus comentarios positivos.

2. Sugiere agregar a un experto en demografía y en encuestas al equipo.

**Respuesta:** El Dr. Brooks tiene experiencia en el desarrollo de encuestas basadas en muestreo de la población y cuestionarios de su trabajo anterior como líder del Estudio de Vigilancia de Factores de Riesgo del Comportamiento en Massachusetts durante seis años. Sin embargo, planeamos consultar con un investigador de encuestas acerca de todos los cuestionarios que desarrollemos.

3. Dada la incertidumbre con respecto a la metodología, los procedimientos y las técnicas de laboratorio de los estudios previos, la hipótesis de una ocurrencia/incidencia mayor de ERC en la región no está bien sustentada. Dado que ésta es una hipótesis central de las actividades recomendadas, recomiendo que se realice una encuesta adicional para determinar el estado verdadero de la ERC en Chinandega.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo que hay debilidades en los datos de prevalencia y mortalidad existentes, pero creo que todos los datos apuntan en la misma dirección. No obstante, aunque no fue realizada por nuestro grupo, la encuesta actual de 3.000 hogares en el municipio de León por la UNAN-CIDS y la Universidad de Carolina del Norte, que se está llevando a cabo con mucho rigor metodológico, satisface la preocupación del Dr. Williams con respecto a un estudio adicional de prevalencia de alta calidad y poder. Planeamos seguir de cerca sus resultados y consideraremos si tenemos necesidad de modificar nuestras actividades en base a sus resultados.

**II. Antecedentes:**

1. Eliminen la referencia que compara la situación en Sri Lanka con la de Nicaragua.

**Respuesta:** Hemos cambiado el lenguaje comparando la situación en Sri Lanka con la de Nicaragua.

**II. Causas de ERC:**

1. El calor y la deshidratación pueden producir altas concentraciones de creatinina que no indicarían necesariamente una ERC.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo que es posible tener un aumento en la creatinina asociado con la depleción de volumen. Dichas condiciones pueden haber afectado las estimaciones de prevalencia de ERC si las condiciones en que se recolectaron las muestras de sangre no fueron cuidadosamente controladas. Sin embargo, puede ser difícil distinguir si la depleción de volumen ha causado un aumento en la creatinina debido a hemoconcentración o debido a una disminución real en la tasa de filtración glomerular. Cuando medimos los niveles de creatinina, planeamos recolectar muestras en la mañana antes que comience la jornada de trabajo para limitar la influencia del calor y de la deshidratación.

2. La contribución de la diabetes y la hipertensión no debe descontarse dado que juntas son la principal causa de ERC en el mundo y probablemente están presentes en Nicaragua.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo que la contribución de la diabetes y la hipertensión no debe descontarse y estamos planeando recolectar datos acerca de estas enfermedades crónicas en todos nuestros estudios propuestos y examinar los registros médicos para determinar si identificamos una asociación entre la diabetes y/o hipertensión preexistente y la ERC.

3. La relación entre el carácter indígena de las personas en la región y la ERC se debe seguir investigando.

**Respuesta:** Estamos de acuerdo que el carácter indígena de las personas podría ser importante y, por lo tanto, recolectaremos datos en un cuestionario acerca de la "etnicidad" de todos los participantes en el estudio, aunque no creemos que sea probable que esto arroje una gran cantidad de información útil. También estamos explorando la posibilidad de recolectar células bucales para un análisis genético. Dada la falta de un gen candidato claro de polimorfismo genético, acoplado con el costo y las altas tasas de positivos falsos asociados con los estudios de asociación de todos los genomas, parece que no hay ninguna manera clara para avanzar mucho en esta cuestión a un costo razonable en este momento.

## I. Actividades recomendadas:

1. El poder estadístico de cada actividad de muestreo necesita describirse.

**Respuesta:** Los tamaños de las muestras fueron estimados en base a consideraciones prácticas en el diseño de una evaluación del nivel de tamizaje y, por lo tanto, no fueron diseñados para lograr un nivel de significación estadística específico. Proponemos recolectar muestras de 100 hombres y 100 mujeres que viven en los mismos hogares en cinco diferentes comunidades. Dos de las cinco regiones incluyen cañeros (40 hombres y mujeres) y, por lo tanto, hemos sobre-muestreado a estos trabajadores. Dado que todavía no sabemos si la exposición a metales es un problema, el análisis de 200 muestras será suficiente para indicar si vale la pena explorar más la hipótesis de metales.

**Dr. Miguel Orozco**  
**CIES-UNAN, Managua, Nicaragua**

1. El enfoque es amplio y encomiable.

**Respuesta:** Agradecemos al Dr. Orozco por sus comentarios positivos.

2. Sugiere entrevistas con informantes claves para entender mejor los hábitos y las creencias acerca de las medicinas tradicionales, la higiene, la deshidratación, y la dieta.

**Respuesta:** La sugerencia de que consideremos enfoques cualitativos es muy apreciada por nuestro equipo, cuyos miembros tienen experiencia con métodos de investigación cualitativos. Los métodos cualitativos usualmente son apreciados por los epidemiólogos por su habilidad para sugerir hipótesis en las primeras etapas de una investigación. Por esta razón, proponemos realizar "entrevistas con informantes claves" al principio de nuestra investigación. Lo que aprendamos durante estas entrevistas pueden sugerir direcciones de investigación nuevas o más enfocadas. Sin embargo, entendemos que el Dr. Orozco está sugiriendo que también consideremos el uso de métodos de investigación cualitativos para dar seguimiento a algunas de nuestras observaciones durante nuestras otras actividades de recolección y análisis de datos. Por ejemplo, si descubrimos durante el muestreo ambiental que las personas que viven en un área determinada tienen creencias acerca de fuentes de agua potable o variedades de alimentos, debemos considerar un seguimiento cualitativo con una muestra de los residentes para aprender más acerca de sus opiniones y creencias. Seriamente consideraremos cómo los métodos cualitativos pueden ampliar nuestro conocimiento de la ERC a lo largo de nuestra investigación, y cómo estos enfoques pueden dar forma a la dirección de nuestra investigación.

3. Más énfasis en la evaluación del papel potencial de las medicinas y terapias tradicionales.

**Respuesta:** Durante las "entrevistas con informantes claves" planeamos entrevistas a varias personas acerca de las medicinas y terapias tradicionales. Tal vez el Dr. Orozco nos puede suministrar los nombres de algunas personas con experiencia en este tema.

4. Sugiere incorporar el análisis del agua potable en un sistema de vigilancia que daría información continua a las personas.

**Respuesta:** Nos gustaría recopilar más información sobre los problemas del agua potable en esta región de Nicaragua y planeamos invitar a representantes de ENACAL, CIRA-UNAN, y otros organismos pertinentes a nuestra reunión con las partes interesadas en diciembre.

5. Sugiere determinar la experiencia con ERC en otras zonas de caña de azúcar, como El Salvador, Honduras, Guatemala y Cuba. Esto se podría hacer en coordinación con la OPS.

**Respuesta:** Creemos que es una idea excelente y esperamos que el Dr. Orozco y otros nos puedan ayudar a desarrollar estas colaboraciones.

6. Sugiere una lista de posibles socios locales y partes interesadas.

**Respuesta:** Le agradecemos al Dr. Orozco por esta lista útil de posibles socios y colaboradores. Daremos seguimiento a estos contactos.