

Enfermedad renal crónica de causa desconocida en comunidades agrícolas

Miguel Almaguer, Raúl Herrera, Carlos M. Orantes

RESUMEN

En los últimos años, América Central, Egipto, India y Sri Lanka han reportado una alta prevalencia de enfermedad renal crónica de causa desconocida en comunidades agrícolas, predominantemente entre hombres agricultores. Este artículo examina las definiciones de caso de la enfermedad, la epidemiología (carga de enfermedad, características demográficas, factores de riesgo asociados) y las hipótesis causales, a través de la revisión de hallazgos publicados en El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Sri Lanka, Egipto e India. El rango de la prevalencia de enfermedad renal crónica confirmada fue del 17.9%–21.1%. La prevalencia de la filtración glomerular disminuida (<60 mL/min/1.73 m² de superficie corporal) basada en la medición de una muestra única de creatinina sérica fue en los hombres de 0%–67% y en las mujeres de 0%–57%. La prevalencia fue generalmente mayor en hombres agricultores en las edades entre 20 y 50 años y varió por la actividad económica de la comunidad y la altitud. La causa fue desconocida en 57.4%–66.7% de los pacientes. El diagnóstico histopatológico dominante fue la nefritis tubulointersticial crónica. Se reportaron asociaciones con trabajo agrícola, exposición a agroquímicos, deshidratación, hipertensión, consumo de alcohol de producción doméstica e historia familiar de enfermedad renal crónica. No hay una evidencia fuerte para una causa única, y probablemente están involucrados múltiples factores ambientales, ocupacionales y sociales. Se requiere desarrollar nuevas investigaciones etiológicas, y más intervenciones para reducir los factores de riesgo prevenibles.

PALABRAS CLAVE Enfermedad renal crónica, prevalencia, factores de riesgo

LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AMENAZA A LAS COMUNIDADES RURALES.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública global debido a su alta prevalencia en ambos estadios inicial y final (fallo renal), y el alto costo y pobres resultados del tratamiento.[1] Varios estudios epidemiológicos de la población adulta reportan una prevalencia de ERC de 9%–11%: Estados Unidos de América, (EE. UU.) 11% (NHANES III),[2] España, 9.1% (EPIRCE),[3] y los Países Bajos, 10.6% (PREVEND)[4]. Estos estudios usaron albuminuria (un marcador del daño renal) o la tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min/1.73 m² de superficie corporal para diagnosticar la ERC. Se observaron mayores prevalencias en los estudios que añadieron la hematuria como un tercer criterio: Australia, 16% (AusDiab Kidney Study)[5] y Cuba, 20.8% (ISYS).[6] En general, la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres: EE. UU. 5.3% y 3.5% respectivamente,[2] y España 7.7% y 6.2% respectivamente.[3] La prevalencia de ERC se incrementa con la edad, y es la más elevada en las edades >60 años.[2–6] En EE. UU., las principales causas de ERC reportadas en los pacientes en etapa de prediálisis incluyen diabetes (49.1%), hipertensión (28%) y glomerulonefritis (4.7%).[7] La diabetes es también la causa principal de ERC (58%–60%) en los nuevos pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR) en Malasia, Morelos y Jalisco (México), Tailandia, Nueva

Zelanda, Hong Kong, Japón, EE. UU. y otros países.[7] Las tasas de mortalidad por ERC han crecido mundialmente, de 9.6 por 100 000 habitantes en 1999 a 11.1 por 100 000 en el 2010.[8]

Sin embargo, en la prevalencia de la ERC hay una variación sustancial regional, relacionada también con las características demográficas de los pacientes y los factores de riesgos asociados. Históricamente, las principales causas de la ERC son la diabetes y la hipertensión, asociadas al envejecimiento y la obesidad en los países desarrollados y ahora en algunos países en vía de desarrollo. Además de estas causas “tradicionales”, las enfermedades glomerulares y tubulointersticiales debidas a infecciones, medicamentos nefrotóxicos, consumo de hierbas medicinales, toxinas ambientales y exposición ocupacional a pesticidas —las nombradas causas “no tradicionales”— contribuyen a la carga de ERC en los países en vía de desarrollo.[1,9,10] Desde la década de 1990, hay un incremento de la prevalencia de ERC[2–4] y la emergencia de una ERC de causa desconocida (ERCcd) se observó en varios países: El Salvador,[11–15] Nicaragua,[16,17] Costa Rica,[18] Sri Lanka,[19–22] Egipto[23–25] e India.[26,27] Esta nueva enfermedad difiere en sus características epidemiológicas de la ERC tradicional —específicamente, hay un predominio en hombres jóvenes agricultores— y ha devenido un importante problema de salud. El propósito de este artículo es examinar la(s) definición(es) de caso de ERCcd, la epidemiología y las hipótesis causales en reportes de la ERCcd epidémica en comunidades agrícolas globalmente.

ENFOQUE

Realizamos una búsqueda en MEDLINE usando los siguientes términos (en idioma inglés): enfermedad del riñón (renal) crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal crónica de origen desconocido, epidemiología, prevalencia, factores de riesgo. Se obtuvieron fuentes complementarias de bibliografías a partir de los artículos revisados. Se consultaron además publicaciones y reportes de talleres sobre ERCcd de sociedades científicas, ministerios de salud y organizaciones nacionales e internacionales y talleres regionales sobre ERCcd y que incluyen:

- Recomendaciones del 1er Taller de Salud Renal del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de El Salvador, 2010[28]
- Reporte del 1er Taller Internacional de Investigación sobre Nefropatía Mesoamericana (NMe), 2012[29]
- Declaración de Roatán, Honduras 2013 (Sociedades de Nefrología de América Central y el Caribe)[30]
- Declaración de San Salvador: Abordaje Integral de la Enfermedad Renal Tubulointersticial Crónica de Centroamérica (ERTCC) que predominantemente afecta las comunidades agrícolas, El Salvador. 2013 (Ministerios de Salud de América Central y la República Dominicana)[31]
- Enfermedad renal crónica en comunidades agrícolas en América Central, 2013 (OPS Documento CE152/25. Sesión 152 del Comité Ejecutivo)[32]

Las publicaciones sobre la ERCcd son limitadas en algunos países y la información disponible procede de documentos y reportes no

oficiales o no publicados en revistas científicas que usualmente no proveen detalles sobre los métodos de estudio. Por esta razón, reunimos toda la información disponible, seleccionando aquellas que proporcionaron evidencias y usaron los criterios diagnósticos de ERC aceptados internacionalmente: presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón por ≥ 3 meses. La ERC se clasifica en estadios por la tasa de filtración glomerular (TFG, en mL/min/1.73 m² de superficie corporal): estadio 1 ≥ 90 con marcadores de daño renal; estadio 2, 60–89, con marcadores de daño renal; estadio 3a, 45–59; estadio 3b, 30–44; estadio 4, 15–29 y estadio 5, <15 . [33,34] Se revisaron todos los artículos que proporcionaron información pertinente, acorde con sus metodologías (tales como estudios epidemiológicos de base poblacional, estudios clínicos descriptivos y estudios de casos y controles).

HALLAZGOS

Definición de caso Como aún no hay consenso sobre una definición de caso para la ERCcd; el diagnóstico es por exclusión. En general, tal diagnóstico se presume cuando los pacientes completaron los criterios de ERC, [33,34] sin evidencia de que esta sea debido a diabetes, hipertensión, enfermedad proteinúrica glomerular, riñones poliquísticos, uropatía obstructiva u otras causas reconocidas. En Sri Lanka se define como ERC en ausencia de historia previa de diabetes, hipertensión arterial crónica o severa, mordedura de serpiente, glomerulonefritis u otra enfermedad del tracto urinario, y con una hemoglobina glicosilada normal ($<6,5\%$) y tensión arterial $<160/100$ mmHg (en pacientes no tratados), o tensión inferior a $140/90$ mmHg (en pacientes que reciben hasta dos drogas hipotensoras). [35] Se propuso una definición de caso para la nefropatía mesoamericana en el taller 2012: función renal anormal por los estándares internacionales en personas que viven en Mesoamérica y que no tienen una causa conocida de ERC. [29] En general, los pacientes con ERCcd pertenecen a las comunidades agrícolas en regiones específicas de alta prevalencia y son principalmente hombres jóvenes agricultores (las mujeres son también afectadas). Los niveles de proteinuria y albuminuria tienden a ser bajos. [11–17]

Nomenclatura Se han utilizado varios términos para nombrar la ERCcd en la literatura médica: enfermedad renal crónica de origen desconocido, enfermedad renal crónica de origen incierto, enfermedad renal crónica de etiología desconocida. En algunos casos, se nombra por la región o país donde aparece: nefropatía centroamericana; [28] nefropatía agrícola salvadoreña; [13] nefropatía epidémica mesoamericana; [29] enfermedad renal tubulointersticial crónica de América Central; [31] nefropatía endémica de Udhanam (India); [27] o nefropatía agrícola de Sri Lanka. [36]

Epidemiología de la ERCcd en las comunidades agrícolas

Hemos examinado reportes de ERCcd de El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Sri Lanka, Egipto e India para determinar si el patrón epidemiológico es local o global. [11–27]

América Central Se ha observado un creciente número de pacientes con ERC e incrementada mortalidad en esta región en las dos últimas décadas, particularmente en Nicaragua y El Salvador. [37,38] La OPS ha reportado la mortalidad específica por ERC (fallecidos por 100 000 habitantes asociado con ERC en estadios 3a, 3b, 4 y 5) en la región: Nicaragua (42.8), El Salvador (41.9), Guatemala (13.6) y Panamá (12.3) [32] La tasa de mortalidad en Nicaragua y El Salvador es cuatro veces mayor que la

tasa de mortalidad por ERC global [8] y 17 veces mayor que la más baja mortalidad por ERC reportada en la región de América. Las tasas de mortalidad en los hombres son tres veces mayores que en las mujeres. [32]

El Salvador El reporte anual 2012-2013 del Ministerio de Salud Salvadoreño (MINSAL) citó las “enfermedades genitourinarias, principalmente la enfermedad renal terminal (ERT)” como la primera causa del total de la mortalidad hospitalaria, y la primera causa de fallecidos en hombres. La tasa de mortalidad por 100 000 habitantes por ERC se incrementó en la mayoría de los departamentos del país con respecto a 2011, con tasas entre 6.7 y 28 para los 14 departamentos; las mayores tasas se observaron en los departamentos de Usulután (28.8), San Miguel (25.6), La Unión (19.9) y la Paz (16.3). La tasa de letalidad hospitalaria fue 12.6%. [39] Un estudio del TSFR encontró una prevalencia nacional de 12.5 por 100 000 habitantes, con las más altas tasas en La Paz (25.3), San Miguel (18.1), San Vicente (18), San Salvador (15.4) y Usulután (12.7). La prevalencia fue mayor en los hombres que en las mujeres (18.1 vs 7.0), y la mayoría de los pacientes eran de edades entre 20 y 60 años; 67% no reportaron patología previa al momento del diagnóstico de ERC. [40]

Una de las primeras publicaciones en alertar sobre la ERCcd fue un estudio hospitalario de 205 nuevos pacientes en diálisis (1999–2000). Para 135 de estos pacientes, la causa de la ERC era desconocida; no estaba asociada con diabetes, hipertensión, enfermedades glomerulares primarias o uropatía obstructiva. Predominaron los hombres (118/87.4% vs. 17/12.6% mujeres); la edad media fue 51 ± 16.1 años; el 63% trabajó en la agricultura; y el 73.3% había estado expuesto a agroquímicos. Los autores sugirieron la exposición a tales tóxicos químicos como un posible factor causal. [11]

En los estudios poblacionales se han utilizado varios métodos para analizar la frecuencia y la distribución de la ERC y sus factores de riesgo. En un estudio de 291 hombres en dos comunidades (una a baja altitud sobre la costa del Pacífico, la otra a una altitud mayor, 500 m), la prevalencia de proteinuria fue de 45.7% y 12.9%, respectivamente (Tabla 1). El 62.2% de los pacientes con proteinuria y creatinina sérica incrementada (≥ 1.5 mg/dL), no tuvo una causa conocida de ERC. Vivir cerca del nivel del mar fue un factor de riesgo importante (OR 8.04), pero no se encontró asociación entre la proteinuria y el trabajo en la agricultura, la exposición a pesticidas o el consumo de alcohol. [12]

Para valorar los efectos de la exposición ambiental y ocupacional y el estrés por calor, se realizó otro estudio de prevalencia de la ERC en cinco comunidades ubicadas a diferentes altitudes y dependientes de distintas actividades económicas. Se estudió un total de 664 adultos de edades entre 20 y 60 años. Dos comunidades estaban en la costa (altitud 0–50 m), una dedicada a la producción de caña de azúcar y la otra, semirural, a la producción de caña de azúcar y los servicios. En ambas, la TFG disminuida (<60 mL/min/1.73 m²) predominó entre los hombres (18.9% en hombres vs. 7.9% en mujeres y 18.3% en hombres vs. 8.1% en mujeres). [14]

La prevalencia fue más baja en las otras tres comunidades a mayores altitudes: en una comunidad de productores de caña de azúcar a más de 500 m (1.8% en hombres, 3.1% en

Tabla 1: Prevalencia de ERC en adultos rurales, por distribución geográfica

País	Comunidad	Prevalencia de marcadores de daño renal en orina (%)			Prevalencia de TFG disminuida ^a (%)			Prevalencia de ERC (%)		
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
El Salvador ^a [12]	Jiquilisco: 8 comunidades agrícolas, costera, baja altitud (n=291)	(133/291) 45.7	—	(133/291) 45.7	—	—	—	—	—	—
	Sesori: 3 comunidades agrícolas, elevada altitud (n=62)	(8/62) 12.9	—	(8/62) 12.9	—	—	—	(8/62) 12.9	—	(8/62) 12.9
El Salvador ^a [13]	Bajo Lempa, (Jiquilisco) 3 comunidades agrícolas. Zona del Río Lempa, baja altitud (n=775)	(-/343) 22.6	(-/442) 10.6	(-/775) 15.8	(58/343) 16.9	(18/442) 4.1	(76/775) 9.8	(88/343) 25.7	(51/432) 11.8	(139/775) 17.9
El Salvador ^c [14]	Comunidad costera agrícola (caña de azúcar), altitud 0-50 m (n=129)	(3/53) 5.7	(5/76) 6.6	—	(10/53) 18.9	(6/76) 7.9	—	—	—	—
	Comunidad semirural (caña de azúcar y servicios), costera, altitud 0-50 m (n= 159)	(5/60) 8.3	(9/99) 9.1	—	(11/60) 18.3	(8/99) 8.1	—	—	—	—
	Comunidad rural (caña de azúcar) altitud 500 m (n=120)	(2/56) 3.6	(3/64) 4.7	—	(1/56) 1.8	(2/64) 3.1	—	—	—	—
	Comunidad rural (café), altitud 1650 m (n=124)	(0/40) 0.0	(5/84) 6.0	—	(0/40) 0.0	(1/84) 1.2	—	—	—	—
	Comunidad urbana, altitud 650 m (n=132)	(0/47) 0.0	(2/85) 2.4	—	(0/47) 0.0	(2/85) 2.4	—	—	—	—
El Salvador ^a [15]	Bajo Lempa (Jiquilisco): comunidades agrícolas, Río Lempa, baja altitud (n=1 215)	(91/534) 17.0	(56/681) 8.2	(147/1215) 12.1	(85/534) 15.9	(22/681) 3.2	(107/1215) 8.8	(122/534) 22.8	(65/681) 9.5	(187/1215) 15.4
	Guayapa Abajo: comunidades agrícolas (caña de azúcar), costa occidental. (n=595)	(47/269) 17.5	(33/336) 9.8	(80/595) 13.4	(58/269) 21.6	(21/336) 6.3	(79/595) 13.3	(75/269) 28.9	(47/336) 14.0	(122/595) 20.5
	Las Brisas (Dpto. San Miguel): comunidades semiurbanas, región oriental, cerca de un depósito almacén de Toxafeno (n=578)	(21/183) 11.5	(50/395) 12.7	(71/578) 12.3	(24/183) 13.1	(53/395) 13.4	(77/578) 13.3	(37/183) 20.2	(85/395) 21.5	(122/578) 21.1
Nicaragua ^c [16]	Comunidad agrícola (subsistencia) y minería, altitud 200-300 m (n=382)	(-/158) 15.9	(-/224) 12.0	—	(-/158) 18.5	(-/224) 4.9	—	—	—	—
	Comunidad agrícola (plátano y caña de azúcar), altitud 100-200 m (n=331)	(-/155) 18.1	(-/176) 16.5	—	(-/155) 17.1	(-/176) 4.0	—	—	—	—
	Comunidad de pesca, altitud 0-100 m (n=166)	(-/76) 14.5	(-/90) 3.3	—	(-/76) 10.5	(-/90) 2.2	—	—	—	—
	Comunidad de servicios, altitud 0-100 m (n=140)	(-/50) 16.0	(-/90) 13.3	—	(0/50) 0.0	(0/90) 0.0	—	—	—	—
	Comunidad agrícola (café), altitud 200-675 m (n=77)	(-/40) 7.5	(-/37) 5.4	—	(-/40) 7.5	(0/37) 0.0	—	—	—	—
Nicaragua ^c [17]	Municipio de Quezalguaque: 22 comunidades. Costa del Pacífico (n=771)	—	—	—	(60/298) 20.1	(38/473) 8.0	(98/771) 12.7	—	—	—
Sri Lanka ^a [20]	Medawachchiya, Provincia Norte Central (n=2 660)	—	—	(130/2600) 5.0	—	—	—	—	—	—
	Yatinuwara, Provincia Central (n=709)	—	—	(68/709) 9.6	—	—	—	—	—	—
	Hambantota, Provincia Sur. (n=2 844)	—	—	(66/2844) 2.3	—	—	—	—	—	—
India ^c [27]	Udhanam: comunidad agrícola (coco, arroz, fruto del pan, anacardo) (n=354)	(-/) 20.0	(-/) 12.0	(54/354) 15.2	(-/) 67.0%	(-/) 57.0	(-/) 61.0	—	—	—

— Dato no disponible en el artículo fuente

ERC: enfermedad renal crónica

TFG: tasa de filtración glomerular

^a Diagnóstico confirmado después de 3 meses

^b <60 mL/min/1.73 m² de superficie corporal

^c Muestra única, sin confirmación diagnóstica

mujeres); en una comunidad de producción de café a 1 650 m (0% hombres, 1.2% mujeres); y en una comunidad urbana a 650 m (0% hombres, 2.4% mujeres) (Tabla 1). Los principales hallazgos fueron una incrementada prevalencia de la TFG disminuida en las comunidades productoras de caña de azúcar a bajas altitudes (por tanto, con temperaturas elevadas); y el predominio en hombres, pero también se encontró riesgo medible de la función renal disminuida en la mujer. Una larga historia de trabajo en la caña de azúcar o en el algodón incrementó el riesgo en ambos sexos. No se observó incremento del riesgo en los trabajadores de la caña de azúcar a elevadas altitudes, de aquí la sugerencia de los autores de que el trabajo arduo en ambientes cálidos, con repetida deshidratación, puede estar asociado con un elevado riesgo de función renal disminuida en ambos sexos.[14]

En el 2009, un estudio de prevalencia de ERC y ERCcd y factores de riesgos asociados en adultos en tres comunidades agrícolas incluyó 775 personas en edades ≥ 18 años (343 hombres, 432 mujeres[13]). Se reportaron prevalencias elevadas de ERC: un total de 17.9%, distribuidas en 25.7% en hombres y 11.8% en mujeres (Tabla 1). Para ambos sexos, la prevalencia de ERCcd fue más elevada que la de ERC asociada con causas tradicionales; 54.7% de aquellos con ERC no tenían diabetes, hipertensión o enfermedad glomerular primaria. La prevalencia de la TFG < 60 mL/min/1.73 m², 9.8%, fue también elevada, (hombres 17%, mujeres 4.1%). Se observó una declinación temprana en la función renal, y se encontraron asociaciones entre la ERC y la edad, el sexo (con predominio en el sexo masculino), la hipertensión y los antecedentes familiares de ERC. Los autores sugirieron que los hombres trabajadores agrícolas tienen una carga múltiple de factores de riesgo, tradicional y no tradicional, ocupacional y ambiental, que pueden actuar sinérgicamente para dañar los riñones. La exposición a agroquímicos tuvo un efecto significativo en el análisis univariado pero no en el multivariado.[13] Otros estudios realizados en las comunidades del Bajo Lempa, Guayapa Abajo y Las Brisas reportaron unas prevalencias de 15.4%, 20.5% y 21.1% respectivamente, y prevalencias de la TFG disminuida de 8.8%, 13.3% y 13.3% respectivamente (Tabla 1); en el 51.9% de los pacientes con ERC, las causas tradicionales no explicaron sus diagnósticos.[15]

Nicaragua. En el 2009, una revisión de la epidemiología de la ERC en Nicaragua encontró que entre 1992 y 2005 la mortalidad asociada con la ERC aumentó de 4.5 a 10.9 por 100 000 habitantes; los mayores incrementos ocurrieron en los departamentos de León y Chinandega. Las prevalencias reportaron un rango de 0 a 13.1% (mediana 8.7%), con prevalencia $> 8\%$ en comunidades que cultivan caña de azúcar y plátanos, y en áreas mineras. Los hombres jóvenes fueron los más afectados (prevalencias 3.1%–38.1%). La prevalencia fue más baja en las comunidades donde se cultiva el café y en aquellas basadas en una economía de prestación de servicios. Los estudios reportaron una asociación positiva entre ERC y trabajo agrícola, exposición a pesticidas, deshidratación, hipertensión, consumo de *Iija* (alcohol hecho en casa) y antecedentes familiares de ERC.[41]

En el 2007, se realizó un estudio de 1 096 personas en edades entre 20 y 60 años en cinco pequeños pueblos ubicados en el nordeste de Nicaragua, localizados a diferentes altitudes y dependientes de distintas actividades económicas. La prevalencia de la TFG < 60 mL/min/1.73 m² fue más elevada en los

hombres que en las mujeres en los pueblos dedicados a la minería del oro y la agricultura de subsistencia (altitud 200–300 m); los cultivos de plátano y caña de azúcar (altitud 100–200 m); un pueblo dedicado a la pesca (altitud 0–100 m); y al cultivo de café (altitud 200–675 m). Ni uno ni otro sexo tuvo la TFG disminuida en los pueblos cuya actividad económica principal es de servicio y se encuentran a nivel del mar (Tabla 1). Los autores enfatizaron como nuevos hallazgos la alta prevalencia de función renal disminuida en hombres trabajadores en la producción a menor escala, en los trabajadores de la construcción y los mineros y en las mujeres trabajadoras agrícolas. Debido a que no hubo incremento en la patología renal en los pueblos cuya actividad económica principal es de servicio y están situados a 0–100 m, los autores concluyeron que la baja altitud no era un factor de riesgo para la ERC. La débil asociación encontrada entre la función renal disminuida y los factores de riesgo convencionales, condujeron a que los autores propusieran que la sobrecarga de trabajo a altas temperaturas produce deshidratación crónica y daño del riñón.[16]

Otro estudio de prevalencia se realizó en una muestra de 771 residentes mayores de 18 años en Quetzalguaque, un municipio de la costa del Pacífico con 22 comunidades en el departamento de León. El 80% de los participantes vivía a < 500 m, de ellos el 13% (98) tenía la TFG disminuida. La edad media de los pacientes con ERC era 57 años y la prevalencia en hombres fue 2.6 veces mayor que en mujeres. No se encontró asociación con la diabetes.[17]

Un grupo de investigadores de la Universidad de Boston reportó resultados de los estudios de la ERC efectuados en el oeste de Nicaragua entre 2009 y 2012. Los niveles de NGAL y NAG (marcadores de daño tubulointersticial) se determinaron en 248 trabajadores de edades entre 20 y 59 años —muchos de ellos, de las plantaciones de azúcar de San Antonio y otros que nunca habían trabajado en el azúcar, pero sí en otras industrias (minería, construcción y puertos). Los resultados sugirieron que el daño renal primario era tubulointersticial. La prevalencia de los estadios 3 y 4 de la ERC fue 8% en los trabajadores portuarios, 6% en los mineros, 6% en los cortadores de caña y 3% en los trabajadores de la construcción, todas más elevadas que la esperada en una población de hombres jóvenes. El incremento de NGAL y NAG se asoció significativamente con la TFG disminuida. Los autores concluyeron que los trabajadores en esas y otras industrias sufren una lesión tubulointersticial que puede incrementar el riesgo de ERC.[42]

Para determinar si el daño renal precedió a la exposición ocupacional, los mismos investigadores estudiaron 200 adolescentes (en edades entre 12 y 19 años) de cuatro escuelas localizadas a diferentes altitudes y con diferentes tasas de mortalidad por ERC. Los investigadores valoraron en orina marcadores de daño tubular (NGAL, NAG, IL-18) y del daño glomerular (tasa de albúmina/creatinina, TAC). No hubo evidencias del daño glomerular. Se detectaron valores elevados de IL-18 en todos los grupos de edades y en ambos sexos, compatibles con la ERC en la que existe un daño tubular, por lo cual los autores infirieron que esta era la patología central de la epidemia. Las hembras tuvieron niveles más elevados de todos los marcadores que los varones. Los investigadores concluyeron que el daño renal ocurrió en edades tempranas, pero no arribaron a una conclusión final, porque el estudio era preliminar y la muestra muy pequeña.[42]

Costa Rica. Se reportó una ERC epidémica en Guanacaste, al norte de Costa Rica, en la cual la enfermedad no sigue los patrones epidemiológicos tradicionales encontrados en el resto del país. La enfermedad apareció en hombres en edades entre 20 y 40 años quienes trabajaron largas jornadas en las plantaciones de caña de azúcar. La presentación clínica e histopatológica fue compatible con la nefritis intersticial crónica y los autores sugirieron explorar el ambiente laboral para identificar posibles factores de riesgo asociados.[18]

En resumen, en América Central, los nuevos hallazgos más importantes con respecto al comportamiento epidemiológico de la ERC proceden de los estudios en El Salvador, Nicaragua y Costa Rica; no encontramos publicaciones relacionadas con otros países en la región. Los estudios poblacionales de prevalencia se han basado en diferentes criterios; se han reportado prevalencias desde 17.9% hasta 21.1% cuando el diagnóstico se confirmó a los tres meses.[13,15] La prevalencia de la TFG <60 mL/min/1.73 m² en una muestra única varía en los hombres entre 0% y 20.1% y entre 0% y 8.1% en las mujeres (Tabla 1),[12,14,16,17] y es más elevada que las reportadas internacionalmente por las causas tradicionales de la ERC (hombres 3.5%–6.2%, mujeres 5.3%–7.7%)[2,3] En las comunidades agrícolas a bajas altitudes, principalmente en áreas de cultivo de la caña de azúcar, la prevalencia en los hombres fue 16.9%–20.1% y en las mujeres, 4%–8.1%, más baja a altitud más elevada: 0%–7.5% en los hombres y 1.2%–5.4% en las mujeres. En las comunidades cuya actividad económica fundamental es la prestación de servicios a más bajas altitudes y en una comunidad urbana a más elevada altitud, la ERC no se observó en hombres, y la prevalencia en mujeres osciló entre 0% y 2.4%. [13,14,16,17] En el 57.4%–66.8% de los pacientes, la causa aún se desconoce.[11,13]

La ERCcd en América Central afecta principalmente a hombres jóvenes, entre la tercera y la quinta década de vida, que trabajan en la agricultura (principalmente caña de azúcar u otras actividades agrícolas a bajas altitudes y por consiguiente a temperaturas elevadas). Las mujeres son menos afectadas que los hombres, pero la prevalencia de ERCcd en las mujeres es más elevada que la prevalencia de la ERC observada en los estudios internacionales. [2,3] Se requiere la realización de nuevas investigaciones sobre la ERCcd, tanto en las mujeres que no trabajan en la agricultura,[15] como en los adolescentes que no han comenzado la vida laboral, que, sin embargo, presentan evidencias de daño tubular.[42]

Clínicamente, la ERCcd se caracteriza por una baja o ninguna proteinuria o albuminuria; los pacientes son identificados tarde, principalmente por la TFG disminuida sin otros marcadores de daño renal en orina. Los datos clínicos sugieren nefropatía intersticial crónica corroborada por las biopsias renales en Costa Rica[18] y más recientemente en El Salvador.[43] Otro estudio de ocho pacientes con ERCcd en el mismo país, sin embargo, encontró lesiones en ambas estructuras, glomerular y tubular.[44]

Aún no existen evidencias para explicar la causa de la enfermedad. Se han encontrado varios factores ocupacionales y ambientales asociados a la enfermedad, como se ha descrito anteriormente. Se debaten dos hipótesis causales de mayor relevancia, una es la exposición a los agroquímicos, que es mayor entre agricultores de ambos sexos, asociada además a

los riesgos laborales, al trabajo extenuante, a la deshidratación y que causa la contaminación del ambiente físico, el agua y los alimentos. Esto pudiera explicar la presencia de la enfermedad no solo en los trabajadores agricultores; sino además en mujeres, niños y adolescentes no agricultores. La multicausalidad así como la influencia de las determinantes sociales tienen relevancia en estas poblaciones desfavorecidas socialmente.

En El Salvador, un estudio para la caracterización clínica de la ERCcd con 46 pacientes encontró, entre otros resultados, manifestaciones clínicas extrarrenales desde los estadios iniciales de la enfermedad, que no son explicables por la uremia observada en la ERC terminal; en el sistema nervioso de los pacientes se encontraron alteraciones de los reflejos osteotendinosos (arreflexia, hiporreflexia, hiperreflexia) en 45.6% de los pacientes, por audiometría se detectó hipoacusia neurosensorial en 56.5% de los pacientes y por ultrasonido ecodoppler vascular en las arteriales tibiales se evidenciaron irregularidad de la pared en 66.7% de los pacientes.[45] No se puede descartar una causa tóxica que explique estas manifestaciones clínicas neurológicas, auditivas y vasculares periféricas en miembros inferiores. Estos resultados plantean la posible existencia de algún factor causal, que pudiera ser tóxico, responsable del daño en diversos órganos o sistemas; el daño crónico del riñón sería una expresión dentro de ese daño sistémico, debido a la circulación sanguínea sostenida de tóxicos eliminados por vía renal, al que se sumaría la concentración de las toxinas en la médula renal bajo el efecto de la deshidratación por sudoración profusa y bajo consumo de agua durante el trabajo a altas temperaturas.[45]

Otra hipótesis es la atribuida al estrés por calor por la exposición prolongada a altas temperaturas, con trabajo extenuante y deshidratación sin suficiente ingestión de líquidos, que provocaría sucesivos episodios subclínicos de daño agudo del riñón y finalmente a su daño crónico. A favor de esta hipótesis está la presencia de la enfermedad —además de trabajadores cañeros— en trabajadores mineros, con condiciones extenuantes de trabajo, en bajas altitudes con mayor exposición a altas temperaturas[14,16,46] aunque no se precisa si estos últimos trabajadores están expuestos a algún tóxico en su ambiente laboral.

Otros países Sri Lanka. La ERC es un importante problema de salud en algunas regiones de Sri Lanka, donde se detectó por primera vez en la década de 1990 en la Provincia Central Norte. Un estudio retrospectivo (2000–2002) de 492 pacientes con ERC en dos hospitales reportó que la ERC no estaba asociada con los factores de riesgo tradicionales en 54% y 82% de los pacientes, respectivamente. La mayoría de los pacientes eran hombres jóvenes de bajo estatus socioeconómico de comunidades agrícolas en la Provincia Central Norte.[19]

En otro estudio que incluyó 6 153 personas mayores de 19 años en tres regiones de Sri Lanka, se analizaron muestras de orina matinal para determinar proteinuria por tira reactiva.[20] Los casos fueron identificados como ERC proteinúrica cuando 2 de 3 muestras tomadas a intervalos de ≥ 3 semanas por 3 meses fueron +1 o más elevadas (>30 mg/dL); la proteinuria se confirmó por el examen de ácido sulfosalicílico. Se analizó la creatinina sérica y se calculó la TFG en los casos positivos. Las prevalencias de ERC están en la Tabla 1. En el análisis de regresión del

conjunto de los datos de las tres regiones se identificaron como factores de riesgo la edad >60 años, el trabajo agrícola, los antecedentes familiares de ERC y la exposición a agroquímicos. Sin embargo, en el análisis por región, la proporción de pacientes con ERCcd en Medawachchiya, Provincia Central Norte (84%), fue sustancialmente más elevada que en Hambantota (9.1%) y Yatinawara (2.9%), ubicados en las provincias Sur y Central respectivamente. En Medawachchiya, una elevada proporción de pacientes con ERC eran hombres jóvenes agricultores, y tanto la edad joven como el trabajo agrícola estuvieron asociados independientemente con la ERCcd.[20] La biopsia renal realizada a 26 pacientes de Medawachchiya (19 con ERC en estadios 1–3) reveló nefritis tubulointerstitial crónica.[20] Otro estudio de biopsias renales de 57 pacientes con ERCcd también concluyó que la patología renal primaria era la tubulointerstitial.[21]

El Ministerio de Salud de Sri Lanka, en colaboración con OMS y *Sri Lanka's National Science Foundation*, ha estudiado varios contaminantes ambientales, investigando los agentes etiológicos. Los hallazgos mostraron una prevalencia de ERCcd de 15% en la población de edades entre 15 y 70 años en las provincias Central Norte y Uva, resultando más afectados los hombres. La orina de los pacientes contenía altos niveles de arsénico y cadmio. En los agroquímicos analizados se encontraron ambos elementos más plomo. Se propuso la hipótesis de que la población pudo estar expuesta a estos contaminantes a través de los alimentos y del agua de consumo humano, y que la dureza del agua podría jugar un papel. Así, se ha propuesto que la exposición ambiental a una combinación de agentes nefrotóxicos (más que a una única sustancia), actuando como factores predisponentes, podría conducir al desarrollo de la ERCcd.[20,35]

Egipto. Entre los años 2002 y 2007, la prevalencia de ERT aumentó de 250 a 367 por millón de habitantes en El Minia Gobernorate, Egipto; la causa fue desconocida en 27% de los pacientes.[23,24] En un estudio de casos y controles de pacientes con ERT se encontró una asociación con la residencia rural (76% vs. 57% no rural, $p < 0.001$), el agua de consumo de calidad dudosa (72% vs. 48%, $p < 0.001$), la historia familiar de ERC (10% vs. 4%, $p < 0.001$), la exposición a pesticidas (52% vs. 14%, $p < 0.001$) y el consumo de plantas medicinales (34% vs. 6%, $p < 0.001$). Los autores concluyeron que la enfermedad puede ser atribuida a factores ambientales.[25]

India. El Registro de ERC de India reportó la nefropatía diabética en 31.3% de 52 273 pacientes con ERC en el periodo 2006–2010, considerándola la causa principal de ERC; la ERCcd fue la segunda causa más frecuente y se encontró en el 16% de los pacientes con ERC. De acuerdo con el reporte, no hay información publicada sobre la ERCcd desde la década de 1990, cuando se supone que esta enfermedad comenzó a emerger. La ERCcd es más frecuente en jóvenes, de bajos ingresos, y está caracterizada clínicamente por la ausencia de hipertensión y proteinuria o valores bajos de ambas. Debido a que hay pocos síntomas, usualmente es diagnosticada en estadios avanzados.[26]

Otro estudio en la región costera de Udhanam (Distrito de Andhra Pradesh) reveló una prevalencia de proteinuria de 15.3% (54/354) en una comunidad agrícola dedicada principalmente al cultivo de coco, así como arroz, fruto del pan y anacardo —más elevada en hombres que en mujeres (20% vs. 12% respectiva-


mente). La prevalencia de ERC y la TFG disminuida aparecen en la Tabla 1. La proteinuria en los grupos de edades jóvenes fue de ligera a moderada. Los estudios de patología renal revelaron nefritis tubulointerstitial crónica. El autor consideró como la causa más probable la exposición a agentes tóxicos ambientales.[27]

Preguntas globales no resueltas En Sri Lanka, Egipto e India, la ERCcd tiene características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas similares a aquellas descritas en América Central, lo que sugiere un problema más generalizado. Sin embargo, si esta es una enfermedad global: ¿Cuándo comenzó en estos países? ¿Apareció en todos al mismo tiempo? ¿Hay países donde existe pero aún no ha sido detectada? De acuerdo con la información disponible, la enfermedad fue detectada primeramente en la década de 1990. Desde entonces, la población más seriamente afectada vive en áreas rurales con limitados recursos económicos y frecuentemente, con poco acceso a los servicios de salud, y es posible que la ERCcd haya estado presente con anterioridad a esa década, sin haber sido detectada. Las primeras alertas procedieron de los servicios de diálisis en algunos países, y tales servicios tienen limitada cobertura debido a sus altos costos. Por otra parte, si la enfermedad no estaba presente antes de la década de 1990, entonces ¿cuáles factores nuevos han sido introducidos, o cuáles de los factores ya existentes han cambiado que puedan promover su emergencia en comunidades específicas? Las respuestas a estas preguntas —aún no respondidas— pueden darnos importantes indicios sobre los posibles factores causales.

Perspectiva de la salud pública La comunidad científica y las organizaciones internacionales de salud reconocen la ERCcd como un urgente problema de salud.[28–32,35,46–49] Hasta aquí, conocemos que primordialmente afecta a grupos socialmente vulnerables en comunidades rurales, principalmente a hombres jóvenes agricultores. Suponemos que esta podría ser causada por una combinación de factores ambientales y ocupacionales, tales como la exposición a toxinas y a elevadas temperaturas, una inadecuada ingestión de líquidos y deshidratación.

Entre muchas recomendaciones hechas, se plantea insistentemente la necesidad de más investigación y de seguir un enfoque integral. Aunque la ciencia aún no ha dado respuestas concluyentes sobre la etiología, los factores causales sospechados son potencialmente prevenibles y hay una oportunidad para la acción intersectorial sobre las determinantes ambientales y sociales, la seguridad y la salud ocupacional, la promoción de salud a los niveles individual y comunitario, la detección temprana y el tratamiento oportuno. Además, es de importancia crítica el fortalecimiento de las redes de los servicios de salud, con modelos que aseguren la calidad del cuidado y la seguridad de los pacientes, así como la disponibilidad de recursos humanos, medicamentos, tecnologías de la salud y, de modo crítico, el financiamiento adecuado. Finalmente, los sistemas de vigilancia deben ser reforzados para evaluar las tendencias de la ERCcd y los impactos de las intervenciones.

CONCLUSIONES

Dado que las condiciones multifactoriales asociadas con el desarrollo de la ERCcd están presentes en comunidades agrícolas pobres de muchos países, es crucial coordinar esfuerzos para identificar los factores etiológicos así como desarrollar enfoques proactivos e integrales para prevenir y tratar la enfermedad. 

REFERENCIAS

1. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165–80.
2. 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 Jan;41(1):1–12.
3. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of Chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78–86.
4. Prevend Study. Assessing the Impact of Microalbuminuria. The Second Survey 2005 [Internet]. Groningen (NL): Trial Coordination Center of the University Medical Center Groningen. c2014 [cited 2013 Sep 9]. Disponible en: <http://www.prevend.org/index.php>
5. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S131–8.
6. Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Toirax X, Castellanos O, Bacallao J, et al. Estudio Epidemiológico en la comunidad de la enfermedad renal crónica, enfermedad cardio-cerebrovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Isla de la Juventud. Cuba. (Estudio ISYS). Premio Anual de la Salud. 32nd ed. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 41–9.
7. 2012 USRDS Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(Suppl 1).
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
9. Jha V, García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic Kidney Disease: global dimension and perspective. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
10. Jha V. End-stage renal care in developing countries: the India experience. *Ren Fail*. 2004 May;26(3):201–8.
11. Trabaino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Pública*. 2002 Sep;12(3):202–6.
12. García R, Domínguez J, Jansà JM, Oliver A. [Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors]. *Nefrología*. 2005;25(1):31–8.
13. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors in the Bajo Lempa Region of El Salvador. *Nefrolempa study*, 2009. *MEDDIC Rev*. 2011 Oct;13(4):14–22.
14. Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531–40.
15. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP, et al. Epidemiological characterization of chronic kidney disease in agricultural communities in El Salvador. *MEDICC Rev*. 2014 Apr;15(2):23–30.
16. Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
17. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2798–805.
18. Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl*. 2005 Aug;(97):S31–3.
19. Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasivi PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary hospital: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J*. 2009 Mar;54(1):23–5.
20. Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1212–21.
21. Nanayakkara S, Komiya T, Ratuatunga N, Senewirathna ST, Harada KH, Hitomi T, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):213–21.
22. Johnson S, Soumya S, Sahu R, Saxena P. Environmental contamination and its association with Chronic Kidney Disease of Unknown etiology in North Central Region of Sri Lanka [Internet]. New Delhi: Centre for Science and Environment; 2012 Aug [cited 2013 Jul 21]. 37 p. Disponible en: http://www.cseindia.org/userfiles/sri_lanka_final_report.pdf
23. El-Minshawy O. End stage renal disease in El-Minia Governorate, Egypt: Data of the year 2007. *Nephro-Urol Monthly*. 2011 May;3(2):118–21.
24. Kamell EG, El-Minshawy O. Environmental Factors Incriminated in the Development of End Stage Renal Disease in El-Mina Governorate, Upper Egypt. *Int J Nephrol Urol*. 2010;2(3):431–7.
25. El-Minshawy O. End stage renal disease in the El-Mina Governorate. Upper Egypt: an epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Sep;22(5):1048–54.
26. Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, et al. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol*. 2012 Mar 6;13(10):2–8.
27. Machiraju RS, Yaradi K, Gowrishankar S, Edwards KL, Attaluri S, Miller F, et al. Epidemiology of Udhanam Endemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:643A.
28. Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; Pan American Health Organization. Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador. Recomendaciones del Primer Taller de Salud Renal al Ministerio de Salud y Asistencia Social de El Salvador [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2010 [cited 2013 Oct 21]. Disponible en: <http://nefrologia.elsalvador.com/wp-content/uploads/2013/05/DECLARACION-TALLER-SALUD-RENAL-160310.doc>
29. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2012 [cited 2013 Sep 25]. 255 p. Disponible en: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
30. Declaración de Roatán. Definiendo un Plan de Salud Renal para Centroamérica y el Caribe [Internet]. Roatán (HN): Latin American Society of Nephrology and Hypertension; 2013 Mar 6 [cited 2013 Sep 25]. 6 p. Disponible en: <http://www.sodonef.org/declaracion%20roatan.pdf>
31. Declaración de San Salvador. Abordaje Integral de la Enfermedad Túbulo-intersticial Crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2013 Apr 26 [cited 2013 Sep 20]. 6 p. Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicados2013/pdf/Declaracion_San%20Salvador_ERCnT_26042013.pdf
32. Pan American Health Organization. Document CE152/25PAHO. 152nd Session of the Executive Committee. Resolution 52nd Directing Council. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America [Internet]. Washington DC: Pan American Health Organization; 2013 [cited 2013 Sep 25]. 3 p. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8486%3A152nd-session-of-the-executive-committee-&catid=4877%3Agbo-152nd-session-of-the-executive-committee&Itemid=39950&lang=en
33. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease, evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.
34. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
35. Wanigasuriya J. Aetiological factors of chronic kidney disease in North Central Province of Sri Lanka: a review of evidence to-date. *J College Community Physicians Sri Lanka*. 2012;17(1):15–20.
36. Jayasumana MACS, Dahanayake KS, Samarasasinghe UDS, Wijewardane C. Report of the International Research Workshop on MeN [Internet]. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2012. Posters Abstracts. Histopathological features of Sri Lankan Agricultural Nephropathy; [cited 2013 Sep 25]. p. 193. Disponible en: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
37. Ministry of Health of Nicaragua. Norma y Protocolo para el Abordaje de la Enfermedad Renal Crónica [Internet]. Managua: Ministry of Health of Nicaragua; 2009 Mar [cited 2013 Sep 25]. Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/133044337/Norma-y-Protocolo-Para-La-Enfermedad-Renal-Cronica>
38. Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador. ¿De qué se mueren y enferman los salvadoreños? In Memoria de Labores 2009–2010 [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance (SV); 2010 [cited 2013 Sep 25]. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/index.php/servicios/descargas/documentos/Documentación-Institucional/Memorias-de-Labores/Memoria-de-Labores-2009-2010/Capitulo-II-De-que-se-enferma-y-muere-la-poblacion-salvadoreña/>
39. Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador. Memoria de Labores 2012–2013 [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2010 [cited 2013 Sep 25]. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/servicios/descargas/documentos/Documentación-Institucional/Memorias-de-Labores/Memoria-de-Labores-2012-2013/>
40. Leiva R, Leiva S, Trujillo L, Trujillo Z. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN [Internet]. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2012. Posters Abstracts. End stage renal disease in El Salvador: evidence of non-traditional risk factors; [cited 2013 Sep 25]. p. 189. Disponible en: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>

41. Brooks D. Final Scoping Study Report. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Nicaragua [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2009 Dec [cited 2013 Sep 25]. Disponible en: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/03H_BU_FINAL_report_scopestudyCRI_18.Dec.2009.pdf
42. Brooks D, McClean M. Summary report: Boston University investigation of chronic kidney disease in Western Nicaragua, 2009–2012 [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2012 Aug [cited 2013 Oct 25]. 18 p. Disponible en: http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU_SummaryReport_August122012.pdf
43. López-Marín L, Chávez Y, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):49–54.
44. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder GG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican Nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):908–18.
45. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):39–48.
46. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):481–4.
47. Mendis S. WHO Mission Report 6–8th June 2011. Chronic Kidney Disease of Uncertain Aetiology, Sri Lanka [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2014 Apr 11]. Disponible en: <http://www.lankaweb.com/news/items12/WHO%20final%20report%20on%20CKDu%20SL.pdf>
48. Ramírez O, McClean MD, Amador JJ, Brooks DR. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *J Epidemiol Community Health.* 2013 Jan;67(1):1–3.
49. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central America epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):504–11.

LOS AUTORES

Miguel Almaguer López (autor para correspondencia: nefoprev@infomed.sld.cu), nefrólogo. Profesor auxiliar e investigador titular de mérito, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba.

Raúl Herrera Valdés, nefrólogo. Profesor titular e investigador titular de mérito, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba.

Carlos M. Orantes Navarro, nefrólogo. Coordinador de investigaciones en salud renal, Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

Recibido: 13 de noviembre, 2013

Aprobado: 16 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Almaguer M, Herrera R, Orantes CM. Enfermedad renal crónica de causa desconocida en comunidades agrícolas. Traducido de *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):9–15. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=349>

Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Agricultural Communities

Miguel Almaguer MD, Raúl Herrera MD PhD DrSc, Carlos M. Orantes MD

ABSTRACT

In recent years, Central America, Egypt, India and Sri Lanka have reported a high prevalence of chronic kidney disease of unknown etiology in agricultural communities, predominantly among male farmworkers. This essay examines the disease's case definitions, epidemiology (disease burden, demographics, associated risk factors) and causal hypotheses, by reviewing published findings from El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Sri Lanka, Egypt and India. The range of confirmed chronic kidney disease prevalence was 17.9%–21.1%. Prevalence of reduced glomerular filtration (<60 mL/min/1.73 m² body surface area) based on a single serum creatinine measurement was 0%–67% men and 0%–57% women. Prevalence was generally higher in male farmworkers aged 20–50 years, and varied by community economic activity and altitude. Cause was unknown in 57.4%–66.7% of patients. The dominant histopathological diagnosis was chronic tubulointerstitial nephritis. Associations were reported with agricultural work, agrochemical exposure, dehydration, hypertension, homemade alcohol use and family history of chronic kidney disease. There is no strong evidence for a single cause, and multiple environmental, occupational and social factors are probably involved. Further etiological research is needed, plus interventions to reduce preventable risk factors.

KEYWORDS: Chronic kidney disease, prevalence, risk factors

CHRONIC KIDNEY DISEASE THREATENS RURAL COMMUNITIES

Chronic kidney disease (CKD) is a global public health problem due to its high prevalence in both initial and final (renal failure) stages, and to the high cost and poor results of treatment.[1] Epidemiological studies of the adult population in several countries report CKD prevalence of 9%–11%: USA 11% (NHANES III),[2] Spain 9.1% (EPIRCE),[3] and the Netherlands 10.6% (PREVEND).[4] These studies used albuminuria (a renal damage marker) or glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m² body surface area to diagnose CKD. Higher prevalences were seen in studies that added hematuria as a third criterion: Australia 16% (AusDiab Kidney Study)[5] and Cuba 20.8% (ISYS).[6] Prevalence of GFR <60 mL/min/1.73 m² is 4.9% in USA,[2] 6.8% in Spain,[3] 5.5% in the Netherlands,[4] and 1.1% in Cuba.[6] In general, prevalence is higher in women than men: USA 5.3% and 3.5%, respectively,[2] and Spain 7.7% and 6.2%, respectively.[3] CKD prevalence increases with age, and is highest at ages >60 years.[2–6] Main CKD causes reported in US predialysis patients include diabetes (49.1%), hypertension (28%) and glomerulonephritis (4.7%).[7] Diabetes is also the main cause of CKD (58%–60%) in new renal replacement therapy (RRT) patients in Malaysia, Morelos and Jalisco (Mexico), Thailand, New Zealand, Hong Kong, Japan, USA and other countries.[7] CKD mortality rates have been increasing globally, from 9.6 per 100,000 population in 1999 to 11.1 per 100,000 in 2010.[8]

Nevertheless, there is substantial regional variation in CKD prevalence, patient demographics and associated risk factors.

Historically, the main causes of CKD are diabetes and hypertension, associated with aging and obesity in developed countries, and now in some developing countries. In addition to these “traditional” causes, glomerular and tubulointerstitial diseases due to infections, nephrotoxic drugs and herbal medications, environmental toxins and occupational exposure to pesticides—the so-called “nontraditional” causes—contribute to CKD burden in developing countries.[1,9,10] From the 1990s, an increase in CKD prevalence[2–4] and emergence of a CKD of unknown etiology (CKDu) was observed in several countries: El Salvador,[11–15] Nicaragua,[16,17] Costa Rica,[18] Sri Lanka,[19–22] Egypt[23–25] and India.[26,27] This new disease has different epidemiological characteristics than traditional CKD—most notably its predominance in young male farmworkers—and has become an important health problem. The purpose of this essay is to examine CKDu's case definition(s), epidemiology and causal hypotheses in reports of CKDu epidemics in agricultural communities globally.

APPROACH

We conducted a MEDLINE search using the following terms: chronic kidney (renal) disease, chronic renal failure, chronic kidney disease of unknown origin, epidemiology, prevalence, risk factors. Supplementary sources were obtained from bibliographies of retrieved articles selected. Publications and workshop reports on CKDu from scientific societies, health ministries and national and international organizations and from regional workshops on CKDu were also reviewed, notably:

- Recommendations from the First Workshop on Renal Health of the Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador, 2010[28]
- Report from the First International Research Workshop on Mesoamerican Nephropathy (MeN), 2012[29]
- Declaration of Roatán, Honduras, 2013 (Nephrology Societies of Central America and the Caribbean)[30]
- San Salvador Declaration: Comprehensive Management of Chronic Tubulointerstitial Kidney Disease of Central America (CTKDC) that Predominantly Affects Agricultural Communities, El Salvador, 2013 (Ministers of Health of Central America and the Dominican Republic)[31]
- Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America, 2013 (PAHO Document CE152/25. 152nd Session of the Executive Committee)[32]

Publications on CKDu are limited in some countries and the available information comes from documents and reports in the grey literature that usually do not provide details on study methods. For this reason, we pooled all available information, selecting those that provided evidence and used internationally accepted CKD diagnostic criteria: presence of structural or functional kidney alterations for ≥3 months. CKD is classified in stages by glomerular filtrate rate (GFR, in mL/min/1.73 m² body surface area): stage 1, ≥90 with renal damage markers; stage 2, 60–89, with renal damage markers; stage 3a, 45–59; stage 3b, 30–44; stage 4, 15–29; and stage 5, <15.[33,34] All articles were reviewed that provided pertinent information, according to their methodologies (such as

population-based epidemiological studies, clinical descriptive studies and case-control studies).

FINDINGS

Case definition As yet, there is no consensus on a case definition for CKDu; diagnosis is by exclusion. In general, such diagnosis is presumed when patients fulfilled CKD criteria.[33,34] without evidence that it is due to diabetes, hypertension, glomerular proteinuric disease, polycystic kidneys, obstructive uropathy or other recognized causes. In Sri Lanka it is defined as CKD in the absence of past history of diabetes, chronic or severe arterial hypertension, snake bite, glomerulonephritis or other urinary tract disease; and with normal glycosylated hemoglobin (<6.5%) and blood pressure <160/100 mmHg in untreated patients or <140/90 mmHg in patients receiving up to 2 antihypertensive drugs.[35] A case definition for Mesoamerican nephropathy was proposed at the 2012 workshop: abnormal renal function by international standards in persons who live in Mesoamerica and have no known CKD cause.[29] In general, CKDu patients belong to agricultural communities in specific high-prevalence areas and are mainly young male farmworkers (women are also affected). Levels of proteinuria and albuminuria tend to be low.[11–17]

Nomenclature Different terms have been used to label CKDu in the medical literature: chronic kidney disease of unknown origin; chronic kidney disease of uncertain origin; chronic kidney disease of unknown etiology. In some cases, it is named for the region or country where it appears: Central American nephropathy;[28] Salvadoran agricultural nephropathy;[13] Mesoamerican epidemic nephropathy;[29] chronic tubulointerstitial kidney disease of Central America;[31] Udhanam endemic nephropathy (India);[27] or Sri Lankan agricultural nephropathy.[36]

Epidemiology of CKDu in agricultural communities We examined reports of CKDu from El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, Sri Lanka, Egypt and India to determine whether the epidemiologic pattern is local or global.[11–27]

Central America Growing numbers of CKD patients and increased CKD mortality have been observed in this region over the last two decades, particularly in Nicaragua and El Salvador.[37,38] PAHO has reported CKD-specific mortality (deaths per 100,000 population associated with CKD stages 3a, 3b, 4 and 5) in the region: Nicaragua (42.8), El Salvador (41.9), Guatemala (13.6) and Panama (12.3).[32] CKD mortality rates in Nicaragua and El Salvador are 4 times global CKD mortality rates[8] and 17 times the lowest CKD mortality reported in the Americas region. Mortality rates in men are three times those of women.[32]

El Salvador. The Salvadoran Ministry of Health's (MINSAL) 2012–2013 annual report cited “genitourinary disease, mainly end-stage renal disease (ESRD),” as first cause of hospital mortality overall, and first cause of hospital deaths in men. Mortality rates per 100,000 population for CKD increased in most of the country's departments compared to 2011, with rates of 6.7–28 for the 14 departments; the highest rates were observed in the departments of Usulután (28.8), San Miguel (25.6), La Unión (19.9) and La Paz (16.3). Hospital case fatality was 12.6%.[39] An RRT study found prevalence of 12.5 per 100,000 population nationally, with highest in La Paz (25.3), San Miguel (18.1), San Vicente (18), San Salvador (15.4) and Usulután (12.7). Prevalence was higher in men than women (18.1 vs. 7), and most

patients were aged 20–60 years; 67% reported no previous pathology at time of CKD diagnosis.[40]

One of the first publications to sound the alarm on CKDu was a hospital study of 205 new dialysis patients (1999–2000). For 135 of these, CKD cause was unknown; it was unassociated with diabetes, hypertension, primary glomerular diseases or obstructive uropathy. Patients were predominantly men (118/87.4% vs. 17/12.6% women); mean age was 51±16.1 years; 63% worked in agriculture; and 73.3% had been exposed to agrochemicals. Authors suggested exposure to such toxic chemicals as a possible causal factor.[11]

Various methods have been used for population studies to analyze frequency and distribution of CKD and its risk factors. In one study of 291 men in two communities (one at low altitude on the Pacific coast, the other at higher altitude, 500 m), proteinuria prevalence was 45.7% and 12.9%, respectively (Table 1). Of patients with proteinuria and increased serum creatinine (≥ 1.5 mg/dL), 62.2% had no known cause of CKD. Living close to sea level was an important risk factor (OR 8.04), but no association was found between proteinuria and working in agriculture, pesticide exposure or alcohol use.[12]

Another CKD prevalence study was done in five communities at different altitudes and dependent on differing economic activities, to assess effects of occupational and environmental exposure and heat stress. A total of 664 adults aged 20–60 years were studied. Two communities were on the coast (altitude 0–50 m), one a rural community dedicated to sugarcane production, the other a semirural community producing sugarcane and providing services. In both, prevalence of reduced GFR (<60 mL/min/1.73 m²) was higher in men than in women (18.9% vs. 7.9% and 18.3% vs. 8.1%, respectively). [14]

Prevalence was much lower in the other three communities at higher altitudes: sugarcane community at >500 m (1.8% in men, 3.1% women); coffee-producing community at 1650 m (0% men, 1.2% women); and an urban community at 650 m (0% men, 2.4% women) (Table 1). Main findings were increased prevalence of reduced GFR in sugarcane-producing communities at lower altitudes (ergo with higher temperatures); and male predominance, but also measurable risk of reduced renal function in women. A long history of working in sugarcane or cotton increased risk in both sexes. No increased risk was seen in sugarcane workers at higher altitudes, hence the authors' suggestions that arduous work in hot environments, with repeated dehydration, may be associated with higher risk for reduced kidney function in both sexes.[14]

A 2009 study of CKD and CKDu prevalence and risk factors in adults in three agricultural communities involved 775 persons aged ≥ 18 years (343 men, 432 women[13]). High CKD prevalences were reported: 17.9% overall, 25.7% in men and 11.8% in women (Table 1). For both sexes, CKDu prevalence was higher than that of CKD associated with traditional causes; 54.7% of those with CKD had no diabetes, hypertension or primary glomerular disease. Prevalence of GFR <60 mL/min/1.73 m² was also high, at 9.8% (men 17%, women 4.1%). An early decline in renal function was seen, and associations were found between CKD and age, male sex, hypertension, and family history of CKD. Authors suggested that male farmworkers bear a multiple burden of risk factors, traditional and nontraditional, occupational

and environmental, that might act synergistically to damage the kidneys. Exposure to agrochemicals had a significant effect in univariate but not multivariate analysis.[13] Other studies in the communities of Bajo Lempa, Guayapa Abajo and Las Brisas

reported CKD prevalences of 15.4%, 20.5% and 21.1% respectively; and reduced GFR prevalences of 8.8%, 13.3% and 13.3% respectively (Table 1); in 51.9% of CKD patients, traditional causes did not explain their diagnosis.[15]

Table 1: Prevalence of CKD in rural adults, by geographical distribution

Country	Community	Urinary renal damage markers prevalence (%)			Reduced ^b GFR prevalence (%)			CKD prevalence (%)		
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
El Salvador ^a [12]	Jiquilisco: 8 agricultural communities, coastal, low altitude (n = 291)	(133/291) 45.7	—	(133/291) 45.7	—	—	—	—	—	—
	Sesori: 3 agricultural communities, high altitude (n = 62)	(8/62) 12.9	—	(8/62) 12.9	—	—	—	(8/62) 12.9	—	(8/62) 12.9
El Salvador ^a [13]	Bajo Lempa (Jiquilisco): 3 agricultural communities, Lempa River zone, low altitude (n = 775)	(-/343) 22.6	(-/442) 10.6	(-/775) 15.8	(58/343) 16.9	(18/442) 4.1	(76/775) 9.8	(88/343) 25.7	(51/432) 11.8	(139/775) 17.9
El Salvador ^c [14]	Coastal agricultural community (sugarcane), altitude 0–50 m (n = 129)	(3/53) 5.7	(5/76) 6.6	—	(10/53) 18.9	(6/76) 7.9	—	—	—	—
	Semirural community (sugarcane and services), coastal, altitude 0–50 m (n = 159)	(5/60) 8.3	(9/99) 9.1	—	(11/60) 18.3	(8/99) 8.1	—	—	—	—
	Rural community (sugarcane), altitude 500 m (n = 120)	(2/56) 3.6	(3/64) 4.7	—	(1/56) 1.8	(2/64) 3.1	—	—	—	—
	Rural community (coffee), altitude 1650 m (n = 124)	(0/40) 0.0	(5/84) 6.0	—	(0/40) 0.0	(1/84) 1.2	—	—	—	—
	Urban community, altitude 650 m (n = 132)	(0/47) 0.0	(2/85) 2.4	—	(0/47) 0.0	(2/85) 2.4	—	—	—	—
El Salvador ^a [15]	Bajo Lempa (Jiquilisco): agricultural communities, Lempa River, low altitude (n = 1215)	(91/534) 17.0	(56/681) 8.2	(147/1215) 12.1	(85/534) 15.9	(22/681) 3.2	(107/1215) 8.8	(122/534) 22.8	(65/681) 9.5	(187/1215) 15.4
	Guayapa Abajo: agricultural communities (sugarcane), western coastal (n = 595)	(47/269) 17.5	(33/336) 9.8	(80/595) 13.4	(58/269) 21.6	(21/336) 6.3	(79/595) 13.3	(75/269) 28.9	(47/336) 14.0	(122/595) 20.5
	Las Brisas (San Miguel Dept.): semiurban communities, eastern region, near toxaphene storage depot (n = 578)	(21/183) 11.5	(50/395) 12.7	(71/578) 12.3	(24/183) 13.1	(53/395) 13.4	(77/578) 13.3	(37/183) 20.2	(85/395) 21.5	(122/578) 21.1
Nicaragua ^c [16]	Agricultural (subsistence) and mining community, altitude 200–300 m (n = 382)	(-/158) 15.9	(-/224) 12.0	—	(-/158) 18.5	(-/224) 4.9	—	—	—	—
	Agricultural community (bananas, sugarcane), altitude 100–200 m (n = 331)	(-/155) 18.1	(-/176) 16.5	—	(-/155) 17.1	(-/176) 4.0	—	—	—	—
	Fishing community, altitude 0–100 m (n = 166)	(-/76) 14.5	(-/90) 3.3	—	(-/76) 10.5	(-/90) 2.2	—	—	—	—
	Services community, altitude 0–100 m (n = 140)	(-/50) 16.0	(-/90) 13.3	—	(0/50) 0.0	(0/90) 0.0	—	—	—	—
	Agricultural community (coffee), altitude 200–675 m (n = 77)	(-/40) 7.5	(-/37) 5.4	—	(-/40) 7.5	(0/37) 0.0	—	—	—	—
Nicaragua ^a [17]	Quezalguaque municipality: 22 communities, Pacific coast (n = 771)	—	—	—	(60/298) 20.1	(38/473) 8.0	(98/771) 12.7	—	—	—
Sri Lanka ^a [20]	Medawachchiya, North Central Province (n = 2600)	—	—	(130/2600) 5.0	—	—	—	—	—	—
	Yatinuwara, Central Province (n = 709)	—	—	(68/709) 9.6	—	—	—	—	—	—
	Hambantota, South Province (n = 2844)	—	—	(66/2844) 2.3	—	—	—	—	—	—
India ^c [27]	Udhanam: agricultural community (coconut, rice, jackfruit, cashews) (n = 354)	(-/-) 20.0	(-/-) 12.0	(54/354) 15.2s	(-/-) 67.0	(-/-) 57.0	(-/-) 61.0	—	—	—

— Data not provided in source article

CKD: chronic kidney disease

GFR: glomerular filtration rate

^aDiagnosis confirmed after 3 months

^b<60 mL/min/1.73 m² body surface area

^cSingle sample, without diagnostic confirmation

Nicaragua. A 2009 review of CKD epidemiology in Nicaragua found mortality associated with CKD rose from 4.5 to 10.9 per 100,000 habitants between 1992 and 2005, with greatest increases in León and Chinandega departments. Prevalences reported ranged from 0 to 13.1% (median 8.7%), with prevalence >8% in communities growing sugarcane and bananas, and in mining areas. Young men were the most affected (prevalence 3.1%–38.1%). Prevalence was lower in coffee-growing communities and those providing services. The studies reported positive associations between CKD and agricultural work, pesticide exposure, dehydration, hypertension, drinking *lija* (homemade alcohol) and a family history of CKD.[41]

A 2007 study of 1096 persons aged 20–60 years was conducted in 5 small towns in northeastern Nicaragua, located at different altitudes and dependent on different economic activities. The prevalence of GFR<60 mL/min/1.73 m² was higher in men than in women in the towns dedicated to gold mining and subsistence farming (altitude 200–300 m); banana and sugarcane cultivation (altitude 100–200 m); fishing towns (altitude 0–100 m); and coffee cultivation (altitude 200–675 m). Neither sex had reduced GFR in the sea-level service town (Table 1). The authors stressed as new findings the high prevalence of reduced renal function in male small-scale production workers, construction workers and miners, and in female farmworkers. Since there was no increase in renal pathology in service towns at 0–100 m, authors concluded that low altitude was not a risk factor for CKD. The weak association found between reduced renal function and the conventional risk factors led authors to hypothesize that work overload at high temperatures produces chronic dehydration and kidney damage.[16]

Another prevalence study was done in a sample of 771 residents aged >18 years in Quetzalguaque, a Pacific coastal municipality with 22 communities in León Department. Some 80% of participants lived at <500 m, of whom 13% (98) had reduced GFR. The median age of CKD patients was 57 years, and prevalence in men was 2.6 times that in women. No association was found with diabetes.[17]

Boston University researchers reported results from CKD studies in western Nicaragua in 2009–2012. Urine levels of NGAL and NAG, markers of tubulointerstitial damage, were determined in 248 workers aged 20–59 years—some from the San Antonio sugar plantation and others who had never worked in sugar, but rather in other industries (mining, construction and ports). Results suggested that primary renal damage was tubulointerstitial. Prevalence of CKD stages 3 and 4 was 8% in dockworkers, 6% in miners, 6% in cane cutters and 3% in construction workers, all higher than expected in a population of young men. Increased NGAL and NAG were significantly associated with reduced GFR. The authors concluded that workers in these and other industries suffer tubulointerstitial injury that may increase CKD risk.[42]

To determine if renal damage preceded occupational exposure, the same researchers studied 200 adolescents (aged 12–19 years) from 4 schools in areas located at different altitudes and with different CKD mortality rates. Investigators assessed urinary markers of tubular damage (NGAL, NAG, IL-18) and glomerular damage (albumin/creatinine ratio, ACR). There was no evidence of glomerular damage. High IL-18 values were detected in all age groups and both sexes, consistent with CKD involving tubu-

lar damage, which authors inferred was the central pathology of the epidemic. Girls had higher levels of all markers than boys. Researchers concluded that renal damage occurred at early ages, but did not draw final conclusions, because the study was preliminary and sample size small.[42]

Costa Rica. A CKD epidemic has been reported in Guanacaste, in northern Costa Rica, in which the disease did not follow traditional epidemiological patterns found in the rest of the country. The disease appeared in men aged 20–40 years who worked for long periods on sugarcane plantations. Clinical presentation and histopathology were compatible with chronic interstitial nephritis and authors suggested exploring the work environment for possible associated risk factors.[18]

In summary, in Central America, the most important new findings regarding CKD's epidemiological behavior have come from studies in El Salvador, Nicaragua and Costa Rica; we found no related publications from other countries in the region. Population prevalence studies have relied on different criteria, with prevalences ranging from 17.9% to 21.1% when diagnosis was confirmed at 3 months.[13,15] Prevalence of GFR <60 mL/min/1.73 m² in a single sample varies between 0% and 20.1% in men and from 0% to 8.1% in women (Table 1),[12,14,16,17] higher than reported internationally for CKD of traditional causes (men 3.5%–6.2%, women 5.3%–7.7%).[2,3] In agricultural communities at low altitudes, mainly sugarcane-growing areas, prevalence in men was 16.9%–20.1% and in women 4%–8.1%, lower at higher altitudes: 0%–7.5% in men and 1.2%–5.4% in women. In service communities at lower altitudes and an urban community at higher altitude, CKD was not seen in men, and prevalence in women ranged from 0% to 2.4%. [13,14,16,17] In 57.4%–66.8% of patients, the cause remained unknown.[11,13]

CKDu in Central America affects mainly young men, between the third and fifth decades of life, working in agriculture (mainly sugarcane or other agricultural activities at lower altitudes and consequent higher temperatures). Women are less affected than men, but CKDu prevalence in women is higher than CKD prevalence seen in international studies.[2,3] Further research is needed on CKDu in women who do not work in agriculture,[15] as well as in adolescents before entering the workforce, who nevertheless present evidence of tubular damage.[42]

Clinically, CKDu is characterized by minor or no proteinuria or albuminuria; patients are identified late, mainly by reduced GFR without other urinary markers of renal damage. Clinical data suggest chronic interstitial nephropathy, which has been corroborated by renal biopsies in Costa Rica[18] and more recently in El Salvador.[43] Another study of eight patients with CKDu in the same country, however, found lesions in both structures, glomerular and tubular.[44]

Although CKDu etiology in Central America remains unclear, it appears to be multicausal. Two hypotheses have emerged. One identifies the trigger as exposure to agrochemicals—whether higher in farmworkers and associated with other occupational risk factors such as exhaustion and dehydration, or contaminating the physical environment, water and food, possibly explaining CKDu's occurrence in women and adolescents not working in agriculture. This hypothesis also includes negative social determinants in these disadvantaged populations.

A study of 46 CKDu patients in El Salvador found additional extrarenal manifestations (such as reflex abnormalities and sensorineural hearing loss) from early CKD stages, not explicable by uremia observed in ESRD. This suggests generalized toxicity affecting different organs and systems, with renal damage just one element in a systemic pathology. The kidney is hit doubly hard because of the concentration of renally-excreted toxins, a situation that may worsen further with dehydration in situations of profuse sweating and low fluid intake in hot working environments.[45]

A second hypothesis emphasizes the critical effect of heat stress, complicated by strenuous labor and insufficient fluid intake, triggering repeated episodes of acute subclinical renal injury that could lead to chronic kidney damage. CKDu in miners—who work in exhausting conditions at low altitudes and are exposed to high temperatures—supports this hypothesis. Several authors nevertheless do not rule out agrochemicals as a cofactor.[14,16,46]

Other countries **Sri Lanka.** CKD is an important health problem in some regions of Sri Lanka, where it was first detected in the 1990s in North Central Province. A retrospective study (2000–2002) of 492 CKD patients in 2 hospitals reported CKD unassociated with traditional risk factors in 54% and 82% of patients, respectively. Most patients were young men of low socioeconomic status from agricultural communities in North Central Province.[19]

In another study of 6153 persons aged >19 years in 3 regions of Sri Lanka, morning urine samples were analyzed for proteinuria by dipstick.[20] Cases were identified as proteinuric CKD when 2 of 3 samples taken at ≥ 3 -week intervals over 3 months were +1 or higher (≥ 30 mg/dL), with confirmation of proteinuria by sulfosalicylic test. Serum creatinine was analyzed and GFR calculated in positive cases. CKD prevalences are displayed in Table 1. Regression analysis of pooled data from the three regions yielded as risk factors age >60 years, agricultural work, family history of CKD and exposure to agrochemicals. However, upon analysis by region, the proportion of CKD patients with CKDu in Medawachchiya, North Central Province (84%), was substantially higher than in Hambantota (9.1%) and Yatinawara (2.9%), located in South and Central provinces respectively. In Medawachchiya, a high proportion of CKDu patients were young male farmworkers, and both young age and agricultural work were independently associated with CKDu.[20] Renal biopsy was performed on 26 Medawachchiya patients (19 in CKD stages 1–3) and revealed chronic tubulointerstitial nephritis.[20] Another study of renal biopsies from 57 CKDu patients also concluded that the primary renal pathology was tubulointerstitial.[21]

Several environmental contaminants have been studied by Sri Lanka's Ministry of Health in collaboration with WHO and Sri Lanka's National Science Foundation, searching for etiological agents. Findings showed a 15% prevalence of CKDu in the population aged 15–70 years in North Central and Uva provinces, with men most affected. Patients' urine contained high levels of arsenic and cadmium, both of which, plus lead, were found in agrochemicals sampled. It was hypothesized that the population could be exposed to these contaminants through food and drinking water, and that water hardness could play a

role. Thus, it has been proposed that such routes of environmental exposure to combinations of nephrotoxic agents (rather than just a single substance), acting with predisposing factors, could lead to development of CKDu.[20,35]

Egypt. Between 2002 and 2007, ESRD prevalence increased from 250 to 367 per million population in Egypt's El Minia Governorate, the cause unknown in 27% of patients.[23,24] A case-control study of ESRD patients found an association with rural residence (76% vs. 57% nonrural, $p < 0.001$), unsafe drinking water (72% vs. 48%, $p < 0.001$), family history of CKD (10% vs. 4%, $p < 0.001$), pesticide exposure (52% vs. 14%, $p < 0.001$), and medicinal plant use (34% vs. 6%, $p < 0.001$). The authors concluded that the disease may be attributed to environmental factors.[25]

India. India's CKD registry reported diabetic nephropathy in 31.3% of 52,273 CKD patients in 2006–2010, making it the leading cause of CKD; CKDu, found in 16% of CKD patients, was second. According to the report, there is no published information about CKDu from the 1990s, when it is surmised that the disease began to emerge. CKDu is most frequent in young, low-income patients, and is characterized clinically by no or mild hypertension and proteinuria. Since there are few symptoms, it is usually diagnosed at advanced stages.[26]

Another study in the Udhanam coastal region (Andhra Pradesh District) revealed proteinuria prevalence of 15.3% (54/354) in an agricultural community dedicated primarily to cultivating coconuts, as well as rice, jackfruit and cashews—higher in men than women (20% vs. 12% respectively). Prevalences of CKD and reduced GFR are displayed in Table 1. Proteinuria in younger age groups was mild to moderate. Renal pathology studies revealed chronic tubulointerstitial nephritis. The author considered environmental exposure to toxic agents the most likely cause.[27]

Unresolved global questions In Sri Lanka, Egypt and India, CKDu has similar epidemiological, clinical, and histopathological characteristics as those described in Central America, suggesting a more generalized problem. However, if it is a global disease: When did it begin in these countries? Did it appear in all at the same time? Are there countries where it exists but has not yet been detected? According to available information, the disease was first detected in the 1990s. Since the populations most seriously affected live in rural areas with limited economic resources and often little access to health services, it may be that CKDu was present well before detected. The first alerts came from dialysis services in some countries, and such services have limited coverage because of their high cost. On the other hand, if the disease was not present before the decade of the 90s, then what new factors have been introduced, or what existing factors have changed that might promote emergence in specific communities? Responses to these as-yet unanswered questions should provide important clues to possible causal factors.


Public health perspective The scientific community and international health organizations recognize CKDu as an urgent health problem.[28–32,35,46–49] Thus far, we do know that it primarily affects socially vulnerable groups from rural communities, mainly young male farmworkers. We surmise that it might be caused by a combination of environmental and occupational

factors, such as exposures to toxins and high temperatures, inadequate fluid intake and dehydration.

Common themes among the many recommendations made are the need for more research, and for a more comprehensive approach to addressing CKDu. Although science has not yet provided conclusive answers to etiology, the hypothesized causal factors are potentially preventable, and there is scope for intersectoral action on social and environmental determinants, workplace health and safety, health promotion at individual and community levels, early detection and timely treatment. Furthermore, it is critically important to strengthen health service net-

works, with models that ensure quality of care and patient safety, as well as availability of human resources, medications, health technologies and, critically, adequate financing. Finally, surveillance systems must be reinforced, in order to assess CKDu trends and intervention impacts.

CONCLUSIONS

Since the multifactorial conditions associated with CKDu development are already present in many countries' poor agricultural communities, it is crucial to coordinate efforts to identify etiological factors as well as to develop proactive and comprehensive approaches to prevent and treat the disease. 

REFERENCES

- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165–80.
- 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 Jan;41(1):1–12.
- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of Chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78–86.
- Prevend Study. Assessing the Impact of Microalbuminuria. The Second Survey 2005 [Internet]. Groningen (NL): Trial Coordination Center of the University Medical Center Groningen. c2014 [cited 2013 Sep 9]. Available from: <http://www.prevend.org/index.php>
- Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S131–8.
- Herrera R, Almaguer M, Chipi J, Toirax X, Castellanos O, Bacallao J, et al. Estudio Epidemiológico en la comunidad de la enfermedad renal crónica, enfermedad cardio-cerebrovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Isla de la Juventud. Cuba. (Estudio ISYS). Premio Anual de la Salud. 32nd ed. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 41–9. Spanish.
- 2012 USRDS Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(Suppl 1).
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
- Jha V, García G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic Kidney Disease: global dimension and perspective. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
- Jha V. End-stage renal care in developing countries: the India experience. *Ren Fail*. 2004 May;26(3):201–8.
- Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Pública*. 2002 Sep;12(3):202–6. Spanish.
- García R, Domínguez J, Jansà JM, Oliver A. [Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors]. *Nefrologia*. 2005;25(1):31–8. Spanish.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors in the Bajo Lempa Region of El Salvador. *Nefrolempa study*, 2009. *MEDICC Rev*. 2011 Oct;13(4):14–22.
- Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531–40.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP, et al. Epidemiological characterization of chronic kidney disease in agricultural communities in El Salvador. *MEDICC Rev*. 2014 Apr;15(2):23–30.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
- O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2798–805.
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl*. 2005 Aug;(97):S31–3.
- Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasivi PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary hospital: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J*. 2009 Mar;54(1):23–5.
- Athuraliya NT, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1212–21.
- Nanayakkara S, Komiya T, Ratuatunga N, Senewirathna ST, Harada KH, Hitomi T, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):213–21.
- Johnson S, Soumya S, Sahu R, Saxena P. Environmental contamination and its association with Chronic Kidney Disease of Unknown etiology in North Central Region of Sri Lanka [Internet]. New Delhi: Centre for Science and Environment; 2012 Aug [cited 2013 Jul 21]. 37 p. Available from: http://www.cseindia.org/userfiles/sri_lanka_final_report.pdf
- El-Minshawy O. End stage renal disease in El-Minia Governorate, Egypt: Data of the year 2007. *Nephro-Urol Monthly*. 2011 May;3(2):118–21.
- Kamell EG, El-Minshawy O. Environmental Factors Incriminated in the Development of End Stage Renal Disease in El-Mina Governorate, Upper Egypt. *Int J Nephrol Urol*. 2010;2(3):431–7.
- El-Minshawy O. End stage renal disease in the El-Mina Governorate, Upper Egypt: an epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011 Sep;22(5):1048–54.
- Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, et al. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol*. 2012 Mar 6;13(10):2–8.
- Machiraju RS, Yaradi K, Gowrishankar S, Edwards KL, Attaluri S, Miller F, et al. Epidemiology of Urdhanam Endemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:643A.
- Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; Pan American Health Organization. Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador. Recomendaciones del Primer Taller de Salud Renal al Ministerio de Salud y Asistencia Social de El Salvador [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2010 [cited 2013 Oct 21]. Available from: <http://nefrologia.elsalvador.com/wp-content/uploads/2013/05/DECLARACION-TALLER-SALUD-RENAL-160310.doc>. Spanish.
- Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2012 [cited 2013 Sep 25]. 255 p. Available from: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
- Declaración de Roatán. Definiendo un Plan de Salud Renal para Centroamérica y el Caribe [Internet]. Roatán (HN): Latin American Society of Nephrology and Hypertension; 2013 Mar 6 [cited 2013 Sep 25]. 6 p. Available from: <http://www.sodonef.org/declaracion%20roatan.pdf>. Spanish.
- Declaración de San Salvador. Abordaje Integral de la Enfermedad Túbulo-intersticial Crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2013 Apr 26 [cited 2013 Sep 20]. 6 p. Available from: http://www.salud.gob.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicados2013/pdf/Declaracion_San%20Salvador_ERCnT_26042013.pdf. Spanish.
- Pan American Health Organization. Document CE152/25PAHO. 152nd Session of the Executive Committee. Resolution 52nd Directing Council. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America [Internet]. Washington DC: Pan American Health Organization; 2013 [cited 2013 Sep 25]. 3 p. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8486%3A152nd-session-of-the-executive-committee-&catid=4877%3Agbo-152nd-session-of-the-executive-committee&Itemid=39950&lang=en
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease, evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1–266.

34. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
35. Wanigasuriya J. Aetiological factors of chronic kidney disease in North Central Province of Sri Lanka: a review of evidence to-date. *J College Community Physicians Sri Lanka.* 2012;17(1):15–20.
36. Jayasumana MACS, Dahanayake KS, Samarasinghe UDS, Wijewardane C. Report of the International Research Workshop on MeN [Internet]. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2012. Posters Abstracts. Histopathological features of Srilankan Agricultural Nephropathy; [cited 2013 Sep 25]. p. 193. Available from: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
37. Ministry of Health of Nicaragua. Norma y Protocolo para el Abordaje de la Enfermedad Renal Crónica [Internet]. Managua: Ministry of Health of Nicaragua; 2009 Mar [cited 2013 Sep 25]. Available from: <http://www.scribd.com/doc/133044337/Norma-y-Protocolo-Para-La-Enfermedad-Renal-Cronica>. Spanish.
38. Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador. ¿De qué se mueren y enferman los salvadoreños? In Memoria de Labores 2009–2010 [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance (SV); 2010 [cited 2013 Sep 25]. Available from: <http://www.salud.gob.sv/index.php/servicios/descargas/documentos/Documentacion-Institucional/Memorias-de-Labores/Memoria-de-Labores-2009-2010/Capitulo-II-De-que-se-enferma-y-muere-la-poblacion-salvadoreña/>. Spanish.
39. Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador. Memoria de Labores 2012–2013 [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2010 [cited 2013 Sep 25]. Available from: <http://www.salud.gob.sv/servicios/descargas/documentos/Documentacion-Institucional/Memorias-de-Labores/Memoria-de-Labores-2012-2013/>. Spanish.
40. Leiva R, Leiva S, Trujillo L, Trujillo Z. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN [Internet]. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2012. Posters Abstracts. End stage renal disease in El Salvador: evidence of non-traditional risk factors; [cited 2013 Sep 25]. p. 189. Available from: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
41. Brooks D. Final Scoping Study Report. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Nicaragua [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2009 Dec [cited 2013 Sep 25]. Available from: http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/03H_BU_FINAL_report_scopestudyCRI_18.Dec.2009.pdf
42. Brooks D, McClean M. Summary report: Boston University investigation of chronic kidney disease in Western Nicaragua, 2009–2012 [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2012 Aug [cited 2013 Oct 25]. 18 p. Available from: http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU_SummaryReport_August122012.pdf
43. López-Marín L, Chávez Y, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):49–54.
44. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder GG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican Nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):908–18.
45. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):39–48.
46. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):481–4.
47. Mendis S. WHO Mission Report 6–8th June 2011. Chronic Kidney Disease of Uncertain Aetiology, Sri Lanka [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2014 Apr 11]. Available from: <http://www.lankaweb.com/news/items12/WHO%20final%20report%20on%20CKDu%20SL.pdf>
48. Ramírez O, McClean MD, Amador JJ, Brooks DR. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *J Epidemiol Community Health.* 2013 Jan;67(1):1–3.
49. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central America epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):504–11.

THE AUTHORS

Miguel Almaguer López (Corresponding author: nefroprev@infomed.sld.cu), nephrologist. Associate professor and distinguished researcher, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

Raúl Herrera Valdés, nephrologist. Full professor and distinguished researcher, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

Carlos M. Orantes Navarro, nephrologist. Renal health research coordinator, National Health Institute, San Salvador, El Salvador.

Submitted: November 13, 2013

Approved for publication: April 16, 2014

Disclosures: None



Educación Médica para el Siglo XXI:
Hacia la Equidad en Salud

Medical Education for the 21st Century:
Teaching for Health Equity

2nd International Conference on Medical Education for the 21st Century:

The Role of Medical
Sciences Universities
in Population Health

September 30-October 3, 2014

International Conference Center, Havana, Cuba

AMONG THE SPONSORS & ORGANIZERS

Cuban Ministry of Public Health
Medical Sciences University of Havana
National School of Public Health
Union of Latin American Universities (UDUAL)
Latin American Social Medicine Association
Canadian Public Health Association
Training for Health Equity Network (THEnet), Belgium

Languages: Spanish and English

Abstract deadline: June 30, 2014

For details: conferenciasiglo21.sld.cu

Send abstracts in English to: siglo21ingles@infomed.sld.cu

FOR US TRAVELERS:

Full-time health or related professionals may legally participate in this international conference in Cuba. For further information and all travel arrangements, contact Marazul (licensed by the US Dept. of the Treasury for travel to Cuba): malonso@marazul.com