

Actualización sobre enfermedad renal crónica de etiología desconocida en la zona seca norte-central de Sri Lanka

Kamani Wanigasuriya

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Este manuscrito actualiza una revisión previamente publicada en una revista local en el 2012, sobre una nueva forma de enfermedad renal crónica de causa desconocida que ha surgido hace más de dos décadas en la zona seca norte central de Sri Lanka, donde las causas subyacentes parecen ser indeterminadas. La carga de la enfermedad es más elevada en esta área, particularmente en la provincia norte central y afecta a una población rural y socialmente desventajada involucrada en el cultivo de arroz. En las últimas décadas algunos de los estudios se han encaminado a estimar la prevalencia e identificar factores determinantes de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida.

OBJETIVO Resumir la evidencia disponible sobre la prevalencia, el perfil clínico y los factores de riesgo de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida.

MÉTODOS La búsqueda en PubMed localizó 16 manuscritos que se publicaron en revistas arbitradas. De las presentaciones en las conferencias científicas nacionales se incluyeron tres resúmenes arbitrados.

RESULTADOS La prevalencia de la enfermedad fue de 5.1%–16.9%, y fue mayor en los hombres que en las mujeres. Los pacientes en estadios de la enfermedad de ligero a moderado fueron asintomáticos o tuvieron síntomas inespecíficos; el sedimento urinario fue claro; la excreción de proteína en orina en 24 horas fue <1 g;

y el ultrasonido demostró riñones pequeños. La fibrosis intersticial fue la característica patológica principal en la biopsia renal. Se consideró la posibilidad etiológica de toxinas medioambientales sobre un grupo poblacional vulnerable en un área geográfica específica. Se detectaron residuos de pesticidas en orinas de pacientes afectados y micotoxinas en alimentos que estaban por debajo de los límites máximos legales. En regiones endémicas predominó el tipo de agua bicarbonatada con altas concentraciones de fluoruro. Los niveles significativamente elevados de cadmio en la orina de los pacientes, en comparación con los controles, así como la respuesta de la enfermedad relacionada con estos niveles, ha llamado la atención sobre este elemento como un posible factor contribuyente. La agrupación familiar de los pacientes sugiere un patrón de herencia poligénica, esta asociación es comparable con las que se presentan en las enfermedades de etiología multifactorial.

CONCLUSIONES

La base de datos disponible sugiere que la enfermedad renal crónica de etiología desconocida es una enfermedad medioambiental adquirida pero hasta ahora no se han identificado factores causales definitivos. La distribución geográfica y los hallazgos de la investigación sugieren una etiología multifactorial.

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica, etiología desconocida, prevalencia, perfil clínico, factores de riesgo, comunidades rurales, agricultores de algodón, enfermedad adquirida medioambiental, Sri Lanka

INTRODUCCIÓN

La mortalidad y la morbilidad debida a la enfermedad renal crónica (ERC) se ha elevado por más de dos décadas en la zona seca norte central de Sri Lanka.[1,2] La carga de la enfermedad es más pronunciada en la Provincia Norte Central (PNC) y está también presente en menor medida en Uva y en las provincias del noroeste. En el pasado, esta zona fue un terreno fértil para las enfermedades infecciosas tales como la malaria y la encefalitis japonesa;[3,4] actualmente, la ERC es el principal problema de salud pública de la zona. Se ha debatido si se trata de una entidad nueva en la que no se ha encontrado asociación con factores de riesgo convencionales. Se denominó enfermedad renal crónica de etiología desconocida (ERCd). Un estudio de emergencia de ERCd basado en estadísticas hospitalarias mensuales, que abarcó desde 1999 hasta 2004, mostró un incremento del número de pacientes con ERC desde 1980 hasta 2002.[5] La principal causa de fallo renal no fue identificada en 82% de pacientes con ERC atendidos en la clínica renal del hospital universitario de la PNC.[6]

La PNC se extiende por 10530 km² y se subdivide administrativamente en 30 divisiones. El clima seco prevalece la mayor parte del año, el promedio anual de precipitación es 1000–1500 mm durante los dos períodos monzónicos.[7,8] Una extensa red de embalses riega los arrozales de esta provincia. La PNC es el área principal de cultivo de arroz de dos áreas administrativas, Anuradhapura y Polonnaruwa, y contribuyen al 19%–23% de la producción de arroz total del país.[9]

La ERCd afecta a agricultores de arroz de una población rural y pobre.[5] Durante las últimas décadas, algunos estudios se han interesado en identificar factores de riesgo y en descubrir su etiología.[1] Todos han incluido la provincia norte central debido a la alta prevalencia de ERCd. En el 2008, la OMS, junto al ministro de Salud y Nutrición de Sri Lanka, implementó un programa de investigación (Equipo de Proyecto de Investigación Nacional de ERCd), principalmente para estimar la prevalencia e identificar determinantes.[10]

En esta revisión se resume la evidencia actualizada disponible sobre la prevalencia de ERCd, el perfil clínico y los factores de riesgo en la zona seca norte-central de Sri Lanka.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en PubMed para identificar todas las publicaciones potencialmente relevantes hasta agosto de 2013. Se emplearon las siguientes palabras clave: enfermedad renal crónica de origen desconocido, ERCd, enfermedad renal crónica, enfermedad renal y provincia norte central de Sri Lanka. Las listas de referencias bibliográficas de los trabajos originales y los artículos de revisión también se revisaron para identificar artículos relacionados. La búsqueda localizó 16 manuscritos que se publicaron en revistas arbitradas: 11 se revisaron por el autor en el año 2012 para una publicación local previa (se tuvo cuidado en evitar autocitaciones),[1] 5 nuevos artículos se publicaron pos-

Artículo de Revisión

teriormente[11–15] y 3 resúmenes de presentaciones en conferencias científicas nacionales.[5,16,17]

RESULTADOS

Prevalencia Algunos estudios de base poblacional permiten estimar la prevalencia de la ERCd. En 2011, Athuraliya encontró 5.1% (95% CI 4.2–5.9, n = 2600) en una población de ≥ 20 años de edad en Medawachchiya, cuando la albuminuria persistente se detectó tres veces por tira reactiva y se confirmó a través de ácido sulfosalicílico, en el que se usó una herramienta de pesquizado.[18] La prevalencia de ERCd fue más elevada en los hombres que en las mujeres pero la diferencia no fue significativa en la regresión logística múltiple. En un estudio de base comunitaria en 2011 en Medawachchiya, Padaviya y Rajanganaya, se evaluaron los factores de riesgo para microalbuminuria en 425 mujeres y 461 hombres. La prevalencia de la microalbuminuria para la muestra total fue de 8.6% en los hombres y de 6.3% en las mujeres.[19]. Para identificar pacientes con ERC, un estudio realizado por el Equipo de Proyecto de Investigación Nacional empleó el índice albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g en una muestra de orina inicial que se confirmó en una visita repetida. El estudio reportó una prevalencia estandarizada por edades de ERCd más elevada en las mujeres: 16.9% (95% CI = 15.5%–18.3%) que en los hombres: 12.9% (95% CI = 11.5%–14.4%), pero notó que los estadios más avanzados de ERCd se vieron más en los hombres (en el estadio 3, en los hombres, 23.2% y en las mujeres, 7.4%; en el estadio 4, en los hombres 22% y en las mujeres, 7.3%; $p < 0.001$).[11]

Perfil clínico La ERCd es una condición progresiva, lenta, que parece comenzar en edades tempranas de la vida pero casi nunca se detecta hasta los estadios avanzados. En una cohorte de pacientes de Senevirathna, la proporción de ERCd en estadios iniciales fue mayor en el grupo de pacientes jóvenes, mientras que las proporciones más elevadas de ERCd avanzadas se vieron en el grupo de mayor edad.[12] No se encontraron pacientes en el estadio 4 de la ERCd (tasa de filtración glomerular de 15–29 ml/min/1.73 m²) en los grupos más jóvenes (<20 años), mientras que casi el 40% de los pacientes en el grupo de edad más avanzado (60–69 años) estaban en el estadio 4. La tasa de mortalidad en el mismo estudio de cohorte de ERCd fue de 5.3 por 100 pacientes por año y la hipertensión se identificó como el determinante que conllevó a la progresión de la enfermedad. Para los pacientes en estadios del 1–4, la hipertensión arterial autorreportada fue un predictor significativo ($p=0.05$) de la progresión de la enfermedad con una proporción de riesgo de 3.38 determinada por análisis del modelo multivariado proporcional de Cox.[12] Esto fue mostrado previamente en pacientes con estadios de ligero a moderado de la ERCd, que estaban asintomáticos o tenían síntomas inespecíficos tales como dolor lumbar o disuria.[6] La orina de los pacientes no tenía depósitos activos, la excreción de proteínas en orina de 24 horas fue < 1 g y por ultrasonido se observaron riñones de pequeño tamaño.[6]

Nanayakkara encontró que la excreción de alfa1-microglobulina en orina se elevó en los pacientes con ERCd en estadios iniciales en comparación con los controles de primera generación que residían en la misma comunidad y con los controles japoneses, lo que indica que el daño tubular renal ocurre en los estadios muy iniciales de ERCd. En un análisis retrospectivo de la histología renal, Wijetunga reportó fibrosis intersticial como la característica patológica principal en las biopsias renales de

pacientes con ERCd, que se realizaron en 2011. Otros hallazgos como inflamación intersticial y atrofia tubular estuvieron presentes en grados variables pero fueron menos frecuentes. Los autores concluyeron que estos cambios fueron inespecíficos para un agente etiológico único.[14]

Factores de riesgo El estudio de Jayatilake concluyó que el sexo femenino y pacientes de > 39 años, incrementaban el riesgo de ERCd. Sin embargo cuando se hizo regresión logística por separado de cada riesgo potencial, solo la ocupación fue significativa; los agricultores de *chena* (vegetales y otros cultivos) incrementaron el *odds ratio* a 19.5% y los que trabajaban en arrozales comparados con los del cultivo de *chena* disminuyeron el *odds ratio* a 26.8%. Así, los autores reportaron una historia familiar de ERC en padres o hermanos en 20% de los individuos con ERCd.[11] Nanayakkara identificó la presencia de agrupamiento familiar de los pacientes lo que sugiere un patrón de herencia poligénico comparable al asociado con otras enfermedades multifactoriales.[13]

En un estudio de casos y controles efectuado en el 2007, se atendieron 183 pacientes con ERCd en la clínica renal del Hospital Docente de Anuradhapura (hospital universitario principal de la provincia), se compararon con un grupo control del mismo hospital. Los factores de riesgo que se evaluaron como el trabajo agrícola ($p < 0.001$), el uso de pesticidas ($p < 0.001$), la ingestión de agua potable en casa ($p < 0.001$) y en el campo ($p = 0.036$), el antecedente familiar de ERC ($p = 0.001$) y el uso en el pasado de medicina tradicional ($p < 0.001$) se asociaron con la ERCd. En un análisis de regresión logística multivariada, el antecedente familiar de ERC y el uso de medicina tradicional fueron predictores significativos de ERCd.[19] La mayoría de las preparaciones tradicionales no están estandarizadas y pueden contener sustancias tales como el ácido aristolóquico, una conocida nefrotoxina.

Wanigasuriya argumentó que dado el amplio uso de las preparaciones tradicionales en la mayoría del país, es difícil de explicar por este solo factor la alta prevalencia de ERC en PNC. Por tanto, el uso prologado de sustancias analgésicas se evaluó en un estudio comunitario por los mismos investigadores. Se encontró que no hay asociación con la ERCd.[19] De acuerdo con la base de datos publicada recientemente por Jayatilake, 0.4% de los pacientes con ERCd reportó un uso prolongado de plantas medicinales, 1.8% reportó el uso prolongado de aspirina y 0.6% de pacientes con ERCd, uso de antiinflamatorios no esteroideos.[11]

Atendiendo al perfil clínico de la ERCd y con la intención de determinar los factores etiológicos, se han considerado las toxinas ambientales como causantes de afectación de grupos vulnerables en áreas geográficas específicas. La exposición a varias toxinas medioambientales tales como pesticidas, toxinas microbianas y metales pesados ha sido explorada como causa potencial de daño renal.

Pesticidas En el 2006 se llevó a cabo un estudio transversal por Peiris-John para determinar la asociación potencial entre el fallo renal crónico (FRC) y la exposición a bajas concentraciones de pesticidas organofosforados. La acetilcolinesterasa eritrocitaria es inhibida por los organofosforados por lo que fue utilizada como marcador de exposición; sus niveles en agricultores que se expusieron a pesticidas fue significativamente más bajo que en los controles que no se expusieron ($p < 0.05$). Entre los pacien-

tes con FRC los niveles de acetilcolinesterasa eritrocitaria fueron más bajos en los que se expusieron a pesticidas que en los no expuestos ($p < 0.05$). [20] Las evidencias adicionales aportadas por Jayatilake en el estudio del equipo del proyecto de investigación nacional en ERCd, apuntan a la participación de la exposición a pesticidas nefrotóxicos [11] Los residuos de pesticidas se detectaron en orina en individuos con ERCd ($n = 57$). La frecuencia de la detección de 2,4-D, 3,5,6-tricloropiridinol, p-nitrofenol, 1-naftol, 2-naftol, glifosato, y AMPA fue de 33%, 70%, 58%, 100%, 100%, 65% y 28% respectivamente. Las concentraciones de isopropoxifenol, de 2,4,5-triclorofenol y pentaclorofenol, en orina estaban por debajo de los límites detectados. [11]

Toxinas microbianas La ocratoxina A es una toxina fúngica con propiedades nefrotóxicas y carcinogénicas que aparece de forma natural. Es producida fundamentalmente por una especie de *aspergillus* en climas tropicales y está presente como contaminante en muchos alimentos. [21] Los niveles de ocratoxina A se probaron en 98 muestras de alimentos de dos tipos principales de cereales (maíz y arroz) y cinco tipos de legumbres que se cultivaron y consumieron por residentes de la PNC. [22] Los resultados indicaron que la ocratoxina A fue un contaminante natural de cereales y legumbres que se cultivaron en estas áreas pero se detectaron niveles por debajo de los límites legales recomendados por las autoridades de seguridad de alimentos europeas (5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en granos de cereales crudos, que incluye el arroz). [23] Sin embargo, el estudio de Desalegn realizado en el 2011, en la PNC demostró tasas elevadas de ocratoxinas en orina de pacientes con ERC y en familiares no afectados, en comparación con los controles japoneses, lo que sugiere que la exposición resulta frecuente en la provincia. El pequeño tamaño de la muestra (31) impidió la evaluación de asociaciones. [24]

Las toxinas producidas por cianobacterias pueden causar toxicidad dérmica, hepática y neural en humanos y nefrotoxicidad en animales. [25] Las cianobacterias también conocidas como algas verde-azules crecen en aguas tranquilas ricas en nutrientes, y sus floraciones se hallan comúnmente en embalses de áreas endémicas de ERCd de Sri Lanka. Dissananyake observó necrosis tubular aguda en ratones alimentados durante una semana con extractos de cianobacterias que se aislaron en dos embalses de áreas endémicas [16] En otro estudio, con el uso del sistema de información geográfica y el sistema de mapeo de posición geográfica, Jayasekara demostró que la mayoría de los pobladores afectados en Medawachchiya y Padaviya se encontraban río abajo de los embalses y canales de irrigación. [15] Los autores debatieron la posibilidad de filtración de agua contaminada de los canales y embalses a los pozos superficiales. Basados en estas observaciones, los autores identificaron toxinas de cianobacterias como otro nefrotóxico medioambiental potencial presente en áreas endémicas de ERCd. [15, 16]

Fluoruro e ingestión de aguas duras En áreas endémicas, el agua para beber y cocinar se obtiene fundamentalmente de pozos tanto profundos como superficiales mientras que los embalses son la fuente principal de irrigación de los arrozales. Wanigasuriya concluyó que los sujetos que tomaron agua potable en el campo tuvieron aproximadamente 2.5 veces más microalbuminuria que aquellos que no lo hicieron. [26] Se encontró baja prevalencia de ERCd en comunidades donde el agua para consumo humano provenía de manantiales naturales (un pequeño poblado de Kebithigollawa en el área endémica). [15]

Chandrajith estudió profundamente las propiedades geoquímicas del agua. La conductividad eléctrica, la alcalinidad y los niveles de fluoruro se midieron en muestras de agua potable de áreas endémicas de ERCd (Giradurukotte, Nikawewa, Medawachchiya y Padaviya) y de áreas no endémicas (Wellawaya). [27] Las muestras de agua también se tomaron de Huruluwewa, un poblado no endémico en la PNC, donde se obtiene el agua potable de manantiales naturales. La media del contenido de fluoruro en áreas endémicas de ERCd de Girandurukotte, Nikawewa, Medawachchiya y Padaviya fue de 0.66, 1.21, 1.03 y 0.62 mg/L respectivamente. En Huruluwewa y Wellawaya, la media del contenido de fluoruro fue 1.42 y 1.05 mg/L respectivamente. El contenido de fluoruro de agua potable tanto en áreas endémicas como no endémicas fue 0.6 mg/L, por encima de los niveles recomendados por la OMS. El tipo de agua bicarbonatada predominó en áreas endémicas de ERCd mientras que el tipo de agua anión Na-K no dominante es común en áreas no endémicas. Estas observaciones llevaron a Chandrajith a proponer que las propiedades citotóxicas de fluoruro podrían ser realizadas por una elevación del índice $\text{Ca}^{2+}\text{-Na}^{+}$ en agua potable. [28]

Metales pesados Bandara reportó elevadas concentraciones de metales pesados —tales como cadmio, hierro y plomo— en cinco embalses en áreas endémicas de ERCd. [29] Los niveles de cadmio en agua que se reportaron (0.03–0.06 mg/L) fueron más elevados que los niveles máximos contaminantes de 0.005 mg/L o 5 ppb que recomendó USEPA. [30] Sin embargo, estos hallazgos han sido cuestionados por los últimos estudios. De acuerdo con Jayatilake, el cadmio, el plomo y los niveles de uranio en fuentes de agua que consumieron individuos con ERCd ($n = 99$) estaban dentro de los límites aceptables. El arsénico estuvo en el límite o elevado en cuatro muestras (9.9 $\mu\text{g}/\text{L}$, 10.2 $\mu\text{g}/\text{L}$, 10.5 $\mu\text{g}/\text{L}$, 13.4 $\mu\text{g}/\text{L}$), pero la repetición de los análisis reportó niveles normales. [11] Los hallazgos de Chandrajith también indicaron que el cadmio, el arsénico y los niveles de uranio en embalses y en agua potable de pozos fueron más bajos que los niveles máximos de contaminante que recomendó USEPA, lo que excluye la posibilidad de contaminación del agua potable del área, por cadmio, arsénico y uranio. [27, 28]

Bandara reportó un alto contenido de cadmio en rizomas de loto, arroz y tabaco, y concluyó que la ingestión semanal tolerable provisional de cadmio basada en la exposición extrema a través del arroz y el pescado fue alta en esta área. [31] Otros estudios también mostraron una media más elevada de niveles de cadmio en rizomas de loto y tabaco en áreas endémicas que en las no endémicas (loto: endémicas 0.413 mg/kg vs. 0.023 mg/kg en no endémicas; tabaco: endémicas 0.351 mg/kg vs. 0.316 mg/kg en no endémicas. [11] Sin embargo en otros dos estudios se demostró que los niveles de cadmio en el arroz tanto en áreas endémicas como no endémicas estaban por debajo de los límites permitidos, de 0.2 mg/kg. [11, 15]

El cadmio y el arsénico en orina son indicadores de carga corporal y los estudios hasta el momento han dado resultados divergentes. El estudio más completo de ERCd en Sri Lanka, realizado por Jayatilake, encontró que el cadmio en orina fue significativamente más elevado en casos de ERCd que en los controles, tanto en áreas endémicas como no endémicas. [11] La media de cadmio en orina en casos con ERCd fue de 1.039 $\mu\text{g}/\text{g}$ creatinina (mediana 0.695, variación 0.005–8.93), con valores en los controles de áreas endémicas de 0.646 (mediana 0.18,

Artículo de Revisión

rango 0.005–5.13) y en los controles de áreas no endémicas de 0.345 (mediana 0.265, rango 0.005–2.079). Las concentraciones fueron significativamente elevadas en casos con ERCd comparados con los controles de áreas endémicas ($p < 0.001$) y áreas no endémicas ($p < 0.05$). La sensibilidad y la especificidad para concentraciones de cadmio en orina fueron de 80% y 53.6%, respectivamente (área por debajo de la curva ROC 0.682, 95% CI 0.61–0.75, valor de corte ≥ 0.23 $\mu\text{g/g}$). El análisis de la relación entre dosis y respuesta mostró que la exposición al cadmio es un factor de riesgo para el desarrollo de ERCd ($p = 0.019$ para el estadio 3 y $p = 0.024$ para el estadio 4).

En el mismo estudio, no se observaron diferencias significativas en niveles de arsénico en orina en casos con ERCd (media 45.447 $\mu\text{g/g}$ creatinina, mediana 26.3, rango 0.4–616.6), en comparación con los controles de áreas endémicas (media 92.443, mediana 6.99, rango 0.2–966.29), y con los controles de áreas no endémicas (media 56.572, mediana 42.025, rango 5.38–350.28). [11] Además, los autores reportaron bajos niveles de selenio en orina de pacientes con ERCd. Las concentraciones en orina de sodio, potasio, calcio, magnesio, cobre, zinc y titanio en casos con ERCd, estaban dentro de los límites normales. Los estudios previos por Chandrajith sobre un número pequeño de pacientes no pudieron demostrar concentraciones elevadas de cadmio y de otros elementos en la orina de pacientes con ERCd y en la de los sujetos controles. [27] Wanigasuriya estimó el nivel de metales pesados en orina en agricultores afectados con ERCd de la PNC y agricultores sanos de la provincia del oeste y no encontró diferencias significativas en las concentraciones de creatinina en orina, así como de cadmio, manganeso, cobre, níquel y plomo entre los dos grupos. [17]

DISCUSIÓN

El estimado de la prevalencia de ERCd varía en estudios llevados a cabo en la zona seca norte-central, en parte por la diferencia del método de pesquizado empleado. La prevalencia de 5.1% que se reportó según la albuminuria determinada en tira reactiva, parece estar subestimada porque la prueba con tira reactiva no es sensible a bajos niveles de albúmina. En estudios más recientes, donde los criterios de pesquizado fueron dos índices albúmina-creatinina ≥ 30 mg/g, se reportó una cifra alarmantemente alta de 6.9%. [11] Las proteínas de bajo peso molecular en orina, tales como la alfa1-microglobulina, podría ser usada como una herramienta de investigación para identificar la ERCd en estadios iniciales. La falta de criterios distintivos de diagnóstico de ERCd fue un problema en la interpretación de resultados de varios estudios. Con el fin de superar esto, en el 2008 el Comité Científico del Programa Nacional de ERCd desarrolló criterios para definir la ERCd: ausencia de antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión severa o crónica, mordida de serpiente, glomerulonefritis o enfermedad urológica; con HbA1C normal ($< 6.5\%$) y presión sanguínea $< 160/100$ mmHg sin tratamiento o $< 140/90$ mmHg con uno o dos medicamentos antihipertensivos. [32]

La excreción aumentada de alfa1-microglobulina en estadios iniciales de la enfermedad indica que el daño tubular y la disfunción epitelial aparecen desde el inicio, en la enfermedad en progresión. [13] Aunque las características histológicas que se observaron en la biopsia renal no indican el agente etiológico específico, la fibrosis intersticial puede representar una exposición a un tóxico a bajo grado.

En general, la prevalencia de la ERCd no diabética es más elevada en mujeres que en hombres, en todas las categorías de edad y grupo étnico. [33] Esto también ha sido encontrado en estudios en Sri Lanka, pero se ha visto con mayor frecuencia en los hombres en estadios más avanzados de la ERCd. [11] Esto es consistente con el metanálisis de Neugarten de progresión de la ERC en no diabéticos que indica que el sexo masculino se asoció con un deterioro más rápido de la función renal y de peor evolución. [34] Los hombres de áreas endémicas de ERCd en Sri Lanka también tienen elevada prevalencia de otros factores de riesgo tales como el hábito de fumar, el alcohol y el trabajo en condiciones extremas a altas temperaturas que pueden haber contribuido a la progresión de la enfermedad; se necesitan otros estudios para explorar esta posibilidad.

Aunque los bajos niveles de acetilcolinesterasa en sangre en casos con ERCd y los residuos de pesticidas detectados en la orina no son suficientes para establecer una asociación etiológica, la exposición prolongada a los pesticidas podría jugar un papel importante en la demostración de la causa o en la progresión de la enfermedad.

El antecedente familiar de ERC que se observó en ERCd no sugiere necesariamente un solo defecto genético pero se podría explicar por las exposiciones medioambientales compartidas en individuos predispuestos genéticamente. La nefropatía endémica de los Balcanes tiene algunas características similares a la ERCd, que incluyen el predominio de la enfermedad en agricultores, la agregación familiar de casos y la nefropatía tubulointersticial que se observó en las biopsias. [35,36] Sin embargo la incidencia incrementada de tumores de pelvis renal y uréter en la nefropatía endémica de los Balcanes no se detectó en pacientes con ERCd de Sri Lanka. La exposición a medicinas tradicionales podría aumentar la preocupación acerca de la nefropatía del ácido aristolóquico [37] debido a que la *Aristolochia indica*, una enredadera que se encuentra en Sri Lanka y la India, se ha empleado como medicina verde en las farmacias tradicionales. Sin embargo, la planta no abunda en PNC y la contaminación del arroz es poco probable.

Las toxinas de cianobacterias están presentes en embalses de agua pero la contaminación del suelo y del agua de pozos profundos y superficiales no ha sido demostrada hasta ahora. A pesar de la elevación de ocratoxinas en orina que se observó en la zona, [24] la ocratoxina A se encontró por debajo de los límites máximos legales, en muestras de alimentos que se cultivaron y se consumieron por personas que habitaban en áreas en las que prevalecía la ERCd lo que indica que es improbable que esta toxina sea un factor de riesgo. [22]

Los estudios geoambientales realizados en áreas endémicas por Chandrajith ilustraron un posible mecanismo para el daño renal mediado por fluoruro. Chandrajith notó que el tipo de agua bicarbonatada predominó en áreas endémicas de ERCd mientras que el tipo de agua anión Na-K no dominante es común en áreas no endémicas. Los autores postularon que el agua bicarbonatada predominante en áreas endémicas eleva la citotoxicidad por fluoruro. [28] El fluoruro está ampliamente distribuido en el medioambiente pero no es una nefrotoxina conocida. Hay pocos estudios en humanos sobre el daño renal inducido por fluoruro, pero los estudios en animales han mostrado varios cambios histológicos en el riñón. [38,39]

El cadmio y el arsénico han sido probables candidatos etiológicos desde el inicio. Los niveles significativamente elevados de cadmio en orina de casos con ERCd en comparación con los controles y la relación dosis-respuesta reportada por Jayatilake, apoya el papel contribuyente del cadmio. Los niveles de arsénico no fueron significativos en las dos poblaciones.


La nefropatía por cadmio se reportó en personas consumidoras de agua contaminada con cadmio y en trabajadores expuestos a niveles elevados de cadmio.[40] Algunos estudios sugieren incluso que los bajos niveles de exposición incrementan el riesgo.[41,42] Además, el agua y el suelo fértil son fuentes reconocidas de exposición a cadmio así como los vegetales contaminados, el aire ambiental en zonas industrializadas y el humo del cigarro. En Sri Lanka se han visto niveles elevados de cadmio en raíces de loto, pescado y tabaco, pero no han sido significativos en el arroz. El fertilizante superfosfato está propuesto como la fuente más probable de cadmio y vegetales.[29]

El hábito de fumar 20 cigarrillos al día podría causar un promedio de inhalación diaria de 3.6–6 µg de cadmio.[43] En áreas de prevalencia de ERCd, en ausencia de la contaminación industrial y del agua, los niveles significativos de cadmio en orina observados pueden sugerir que el hábito de fumar y los vegetales contaminados son factores responsables de bajos niveles de

exposición al cadmio. En una revisión que se centró en los estudios de prevalencia de disfunción renal relacionada con el cadmio en poblaciones de áreas contaminadas por este metal en China, se identificó una relación dosis-respuesta entre el cadmio urinario y los marcadores de daño renal como la beta 2microglobulina, N-acetil beta-D-glucosaminidasa y la albúmina.[44]

Esta revisión pone de relieve las limitaciones de la epidemiología para establecer la causa de esta enfermedad. La relación entre dosis y respuesta que se observó con el cadmio apoya una relación causal; todavía, hay muchas preguntas sin responder.[45] Mientras los científicos se esfuerzan para aclarar el misterio, el incremento continuado de ERCd sobrecarga el sistema de salud y afecta familias de áreas endémicas.

CONCLUSIONES

Aunque esta revisión estuvo limitada por la heterogeneidad de definiciones y metodologías en los estudios que se evaluaron, no ha emergido información desde las revisiones previas que contradigan la conclusión de que la etiología de la ERCd en el norte-centro de Sri Lanka es multifactorial, que implica a uno o más agentes medioambientales y la posibilidad de una predisposición genética en poblaciones vulnerables. Mientras que la causa definitiva no se conozca, el peso de la evidencia sugiere que la exposición medioambiental es la clave. 

REFERENCIAS

1. Wanigasuriya K. Aetiological factors of chronic kidney disease in the North Central Province of Sri Lanka: a review of evidence to-date. *J Coll Comm Physicians Sri Lanka*. 2012;17(1):15–20.
2. Hittarage A. Chronic renal disease in North Central Province of Sri Lanka. *Anuradhapura Med J*. 2004;2:3–5.
3. Fernando P. History of Malaria and its control in Sri Lanka with emphasis on 50 years following the eradication attempt. WHO Sri Lanka health repository. Geneva: World Health Organization; 2009 Sep 16.
4. Peiris JS, Amerasinghe FP, Amerasinghe PH, Ratnayake CB, Karunaratne SH, Tsai TF. Japanese encephalitis in Sri Lanka; the study of an epidemic. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 1992 May–Jun;86(3):307–13.
5. Dissanayake DM, Jayasekera JM, Ranasinghe AV. Epidemiology of CKDu. Proceedings of the Research Symposium on Chronic Kidney Disease of Unknown Aetiology (CKDu). Lionel Memorial Auditorium; 2012; Wijerama House, Colombo, Sri Lanka.
6. Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasiri PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J*. 2009 Mar;54(1):23–5.
7. Average annual rainfall in Sri Lanka 1961 to 1990 [Internet]. Los Angeles: The Sri Lanka Consulate; [cited 2013 Dec 20]; [about 1 p.]. Disponible en: <http://www.srilankaconsulatela.com/Rainfall.htm>
8. Department of Agriculture (LK). Agro-ecological map of Sri Lanka [Internet]. The Netherlands: European Digital Archive of Soil Maps; c2013 [cited 2013 Dec 20]. Disponible en: http://eusoiils.jrc.ec.europa.eu/esdb_archive/eudasm/asia/maps/LK2001_CL.htm
9. Agriculture and Environmental Statistics Division (LK). Maha and Yala Seasons [Internet]. Colombo: Department of Census of Statistics (LK); 2008 [cited 2013 Dec 16]. Disponible en: <http://www.statistics.gov.lk/agriculture/Paddy%20Statistics/PaddyStats.htm>
10. Ministry of Health Care and Nutrition, Epidemiology Unit (LK). Weekly Epidemiol Report [Internet]. 2009 Nov 28–Dec 4 [cited 2013 Dec 16];36(49). Disponible en: http://www.epid.gov.lk/web/pdf/wer_2009/vol_36_no_49_english.pdf
11. Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR; CKDu National Research Project Team. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol*. 2013 Aug 27;14:180.
12. Senevirathna L, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, et al. Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain etiology: a cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):191–8.
13. Nanayakkara S, Senevirathna ST, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, et al. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2012 Mar;17(2):109–17.
14. Wijetunge S, Ratnatunga NV, Abeysekera DT, Wazil AW, Selvarajah M, Ratnatunga CN. Retrospective analysis of renal histology in asymptomatic patients with probable chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Dec;58(4):142–7.
15. Jayasekara JM, Dissanayake DM, Adhikari SB, Bandara P. Geographical distribution of chronic kidney disease of unknown origin in North Central Region of Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Mar;58(1):6–10.
16. Dissanayake DM, Jayasekera JM, Ratnayake P, Wickramasinghe W, Radella YA. The Short Term Effect of Cyanobacterial Toxin Extracts on Mice Kidney. Proceedings of the Peradeniya University Research Sessions; 2011 Nov 24; Peradeniya (LK): University of Peradeniya (LK). p. 13.
17. Wanigasuriya K, Ranasinghe P, Jayawardene I, Amarasiwardena C, Wright RO, Vaidya V, editors. Evaluation of urinary biomarkers and environmental metal exposure in patients with chronic kidney disease of unknown aetiology from the North Central Province of Sri Lanka. Proceedings of the 45th Annual Academic Sessions; 2012; Ceylon College of Physicians, Sri Lanka.
18. 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.
19. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka: an environmentally induced disease. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg*. 2007 Oct;101(10):1013–7.
20. Peiris-John RJ, Wanigasuriya JK, Wickremasinghe AR, Dissanayake WP, Hittarage A. Exposure to acetylcholinesterase-inhibiting pesticides and chronic renal failure. *Ceylon Med J*. 2006 Mar;51(1):42–3.
21. Hope JH, Hope BE. A review of the diagnosis and treatment of ochratoxin A inhalational exposure associated with human illness and kidney disease including focal segmental glomerulosclerosis. *J Environ Public Health*. 2012;2012:835059. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/835059>
22. Wanigasuriya KP, Peiris H, Ileperuma N, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Could ochratoxin A in food commodities be the cause of chronic kidney disease in Sri Lanka? *Trans Royal Soc Tropical Med Hyg*. 2008 Jul;102(7):726–8.
23. European Food Safety Authority [Internet]. Parma: European Food Safety Authority; c2014 [cited 2014 Jun 1]. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/aboutefsa.htm>
24. Desalegn B, Nanayakkara S, Harada KH, Hitomi T, Chandrajith R, Karunaratna U, et al. Mycotoxin detection in urine samples from patients with chronic kidney disease of uncertain etiology in Sri Lanka. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2011 Jul;87(1):6–10.

25. Rymuszka A, Sieroslawska A. The immunotoxic and nephrotoxic influence of cyanotoxins to vertebrates. *Centr Eur J Immunol*. 2009;34(2):129–36.
26. Wanigasuriya KP, Peris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol*. 2011 Jul 5;12:32.
27. Chandrajith R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TN, Dissanayake CB, Abeysekera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environ Geochem Health*. 2011 Jun;33(3):267–78.
28. Chandrajith R, Dissanayake CB, Ariyaratna T, Herath HM, Padmasiri JP. Dose-dependent Na and Ca in fluoride-rich drinking water—another major cause of chronic renal failure in tropical arid regions. *Sci Total Environ*. 2011 Jan 15;409(4):671–5.
29. Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: trojan horse of the green revolution. *Toxicol Letters*. 2010 Sep 15;198(1):33–9.
30. United States Environment Protection Agency (USEPA). Basic information about cadmium in drink water [Internet]. Washington, DC: United States Environment Protection Agency; [updated 2013 Oct 13; cited 2014 Feb 2]; [about 3 screens]. Disponible en: <http://water.epa.gov/drink/contaminants/basicinformation/cadmium.cfm>
31. Bandara JM, Senevirathna DM, Dasanayake DM, Herath V, Bandara JM, Abeysekera T, et al. Chronic renal failure among farm families in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia). *Environ Geochem Health*. 2008 Oct;30(5):465–78.
32. Ministry of Health (LK). Circular No. Epid/392/2008/25. Colombo (LK): Ministry of Health (LK); 2009 Feb 10.
33. Zhang Qiu-Li, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Pub Health*. 2008 Apr 11;8:117.
34. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Feb;11(2):319–29.
35. Batuman V. Fifty years of Balkan endemic nephropathy: daunting questions, elusive answers. *Kidney Int*. 2006 Feb;69(4):644–6.
36. De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(6):513–5.
37. Arlt VM, Pfohl-Leschowicz A, Cosyns J, Schmeiser HH. Analyses of DNA adducts formed by ochratoxin A and aristolochic acid in patients with Chinese herbs nephropathy. *Mutat Res*. 2001 Jul 25;494(1–2):143–50.
38. Zager RA, Iwata M. Inorganic fluoride. Divergent effects on human proximal tubular cell viability. *Am J Pathol*. 1997 Feb;150(2):735–45.
39. Zhan XA, Wang M, Xu ZR, Li JX. Toxic effects of fluoride on kidney function and histological structure in young pigs. *Fluoride*. 2006 Jan–Mar;39(1):22–6.
40. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Kido T, Nakagawa H. Influence of drinking and/or cooking with Jinzu River water on the development of Itai-itai disease. *Biol Trace Elem Res*. 2009 Summer;129(1–2):46–57.
41. Järup L, Hellström L, Alfvén T, Carlsson MD, Grubb A, Persson B, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med*. 2000 Oct;57(10):668–72.
42. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Pub Health*. 2010 Jun 3;10:304.
43. Galazyn-Sidorczuk M, Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Estimation of Polish cigarettes contamination with cadmium and lead, and exposure to these metals via smoking. *Environ Monit Assess*. 2008 Feb;137(1–3):481–93.
44. Nordberg GF, Jin T, Wu X, Lu J, Chen L, Lei L, et al. Prevalence of kidney dysfunction in humans - relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors. *Biochimie*. 2009 Oct;91(10):1282–5.
45. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med*. 1965 May;58(5):295–300.

EL AUTOR

Kamani Wanigasuriya (autor para correspondencia kamaniw@sltnet.lk), médico especialista en medicina interna, profesor de medicina, facultad de ciencias médicas y de ciencias de la medicina, universidad de Sri Jayewardenepura, Gangodawilla, Nugegoda, Sri Lanka.

Recibido: 1 de octubre, 2013

Aprobado: 20 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Wanigasuriya K. Actualización sobre enfermedad renal crónica de etiología desconocida en la zona seca norte-central de Sri Lanka. Traducido de *MEDICC Rev*. 2014 Apr;16(2):61–65. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=356>