

Enfermedad renal crónica de etiología desconocida: ¿una enfermedad relacionada con el calentamiento global?

Richard J. Johnson, Jason Glaser, Laura G. Sánchez-Lozada

La enfermedad renal crónica (ERC) es cada vez más común en todo el mundo, en gran parte debido a las crecientes epidemias de obesidad y diabetes. No solo son la nefropatía diabética y la hipertensión las dos causas más comunes de enfermedad renal en etapa terminal, sino que las personas con obesidad y síndrome metabólico también muestran con frecuencia los primeros signos de enfermedad renal mucho antes de que sean evidentes los de diabetes e hipertensión arterial. Por lo tanto, un aspecto importante ha sido la identificación de los mecanismos subyacentes por los cuales la obesidad y la resistencia a la insulina podrían predisponer al daño renal.

Mientras que la obesidad y la diabetes representan el “gran monstruo” en la habitación, hay zonas del mundo donde la ERC se ha incrementado abruptamente a pesar de que estas condiciones están casi ausentes. En América Central, por ejemplo, una epidemia de ERC está golpeando a las comunidades agrícolas desde Guatemala hasta Panamá; algunas de las zonas más afectadas están en las comunidades costeras del Pacífico de Nicaragua y El Salvador.

Un brote similar de ERC está ocurriendo entre los trabajadores de los arrozales del norte de Sri Lanka. Estos pacientes por lo general no son obesos, no tienen diabetes y tienen la presión arterial normal o sólo ligeramente elevada. Ellos no muestran evidencia de enfermedad glomerular, puesto que no son enfermos renales y, por lo general, no tienen células sanguíneas o cilindros en el sedimento urinario. Las biopsias renales, frecuentemente, muestran extensas cicatrices renales, principalmente túbulo-intersticiales y glomeruloesclerosis e isquemia glomerular secundaria.[1] Debido a que estos pacientes no parecen tener ninguna de las causas comunes de la enfermedad renal crónica, la enfermedad es descrita frecuentemente como de *etiología desconocida*, o llamada según la región en que viven, *nefropatía mesoamericana*.

Un gran esfuerzo está en marcha para identificar la causa de estas enfermedades misteriosas. El interés en el posible papel de toxinas tales como los agroquímicos, los pesticidas, la sílice, o los metales pesados en las epidemias actuales es estimulado por importantes descubrimientos relacionados con pasadas epidemias locales de ERC. Por ejemplo, ahora se reconoce a la *Aristolochia* como el agente etiológico de la nefropatía de los Balcanes y la nefropatía por hierbas chinas. La contaminación por cadmio del río Jinzu en Japón al inicio del siglo XX fue identificada como la causa del brote de la enfermedad itai-itai, asociada con la ERC, el daño tubular proximal y el raquitismo hipofosfatémico.

Aunque parece probable que las toxinas pudieran estar involucradas, nuestro grupo se ha centrado en otro potencial promotor, que creemos que es poco considerado, pero que pudiera jugar un papel activo, no sólo en estas epidemias emergentes, sino también “bajo el radar” en la ERC en general en todo el mundo. En concreto, existe evidencia creciente de que la

deshidratación recurrente puede conducir al daño renal. La evidencia de un mecanismo de este tipo se demostró recientemente en ratones, en los que la deshidratación recurrente causó lesiones túbulo-intersticiales leves con fibrosis.[2]

... existen crecientes evidencias de que la deshidratación recurrente puede conducir a daño renal

Más recientemente, el trabajo del laboratorio de Sánchez-Lozada también ha mostrado que incluso una deshidratación

recurrente sutil puede conducir al estrés oxidativo en el riñón y causar ligero daño tubular y glomerular (Sánchez-Lozada LG, comunicación personal). El mecanismo del daño parece ser consecuencia de aumentos recurrentes en la osmolaridad del suero que desencadenan la liberación de vasopresina y la activación de la vía de los polioles en el riñón. La vasopresina puede inducir daño renal por sus efectos hemodinámicos, así como por la capacidad de causar estrés oxidativo en las mitocondrias.[3] La activación de la aldosa reductasa en la vía de los polioles conduce a la generación local de fructosa, que luego es metabolizada por la fructoquinasa en el túbulo proximal, causando estrés oxidativo e inflamación local.[2] Resulta interesante que la rehidratación con refrescos parece exacerbar el daño renal en este modelo, probablemente al aportar un sustrato de fructosa que puede promover estas vías (Sánchez Lozada LG, comunicación personal).

En América Central, el grupo con mayor riesgo de enfermedad renal crónica parece ser el de trabajadores de la caña de azúcar y los datos laborales más confiables provienen de este grupo. Sus condiciones de trabajo son extremas; en una de las regiones más afectadas, el departamento nicaragüense de Chinandega, las temperaturas durante el período más intenso de la zafra azucarera son de 93 °F (33.9 °C).

El estudio de los derechos laborales y las investigaciones epidemiológicas han demostrado que los trabajadores tienen un promedio de pérdida de líquido de 2.4 kg al día y pueden estar sujetos a jornadas laborales de hasta 12 horas, donde algunos trabajadores no tienen acceso adecuado al agua, al descanso o a la sombra. Las bebidas de rehidratación, ya sean suministradas a los trabajadores o traídas por ellos a los campos, también tienen con frecuencia un alto contenido de azúcar, y algunos trabajadores mastican caña de azúcar durante la jornada laboral, ingiriendo más azúcar como un medio de obtener energía rápida. Los trabajadores también han informado sufrir agotamiento por calor durante la zafra.[4]

El mundo se está calentando progresivamente, y los trabajadores que realizan trabajos pesados en los climas más cálidos están expuestos a las altas temperaturas, donde la deshidratación es cada vez más probable. Las prácticas laborales no siempre permiten suficientes descansos para rehidratación. Al mismo tiempo, se ha producido en las últimas décadas un notable aumento en la ingesta de bebidas azucaradas, y si bien en

los EE.UU. se ha producido una estabilización en los últimos años, éstas aún representan un tercio de la ingesta de azúcar añadida en el país.

Creemos que la combinación de deshidratación recurrente, junto con una hidratación inadecuada, o una hidratación con soluciones azucaradas, probablemente sea un contribuyente principal no reconocido a la epidemia de ERC. Además, la deshidratación también predispone a la concentración de la orina, lo que aumenta el potencial para concentrar toxinas ambientales.

Es importante seguir investigando las toxinas, los metales pesados y otras posibles formas para explicar las epidemias de ERC que están apareciendo en todo el mundo. Sin embargo, parece probable que el calentamiento global y la hidratación inadecuada también son factores importantes. La atención también debe dirigirse hacia las prácticas laborales aplicadas por las empresas, que afectan la capacidad de los trabajadores para mantenerse hidratados. Proponemos ensayos de intervención dirigidos a mejorar las condiciones de trabajo, que incluyan un mayor número de descansos a la sombra, el suministro de una hidratación adecuada, y estimular el consumo de líquidos que no contengan grandes cantidades de azúcar o de jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (> 20 g por porción). En los Estados Unidos hay un precedente alentador para mejorar las prácticas de trabajo: la Campaña de Prevención de Enfermedades por Calor (Agua. Descanso. Sombra) de OSHA [siglas en inglés de la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional de EE.UU.—Eds.]. Esta propone la ingesta de agua cada 15 minutos bajo condiciones de

calor; consideramos que esta medida puede servir de base para una intervención evaluable que proteja a los trabajadores cañeros y otros grupos en situación de riesgo en las regiones afectadas. Si los resultados de estos ensayos son positivos, también pueden servir de estímulo para determinar si la deshidratación ligera o la hidratación con soluciones azucaradas igualmente pueden constituir factores de riesgo de la enfermedad renal crónica en la población general, incluidos los sujetos con obesidad o síndrome metabólico. 

1. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder CG, 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;62:908–18.
2. Roncal CA, Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int* 2013 Dec 11:1–9. DOI: 10.1038/ki.2013.492. [Epub ahead of print]
3. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:223–39.
4. Hutchinson Y, Glaser J. Sickly Sweet: Human Rights Conditions for Sugarcane Workers in Western Nicaragua. La Isla Foundation 2014.

Recibido: 29 de enero, 2014

Aprobado: 25 de febrero, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Autor para correspondencia: richard.johnson@ucdenver.edu

Citación sugerida: Johnson RJ, Glaser J, Sánchez-Lozada LG. Enfermedad renal crónica de etiología desconocida: ¿una enfermedad relacionada con el calentamiento global? Traducido de *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):79–80. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=361>

Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: A Disease Related to Global Warming?

Richard J. Johnson MD, Jason Glaser, Laura G. Sánchez-Lozada

Chronic kidney disease (CKD) is increasingly common throughout the world, largely due to the burgeoning epidemics of obesity and diabetes. Not only are diabetic nephropathy and hypertension the two most common causes of end-stage renal disease, but persons with obesity and metabolic syndrome also frequently show early signs of kidney disease well before diabetes and high blood pressure become apparent. Thus, a major focus has been on identifying the underlying mechanisms by which obesity and insulin resistance might predispose to kidney damage.

While obesity and diabetes represent the “big behemoth” in the room, there are areas of the world where CKD is rocketing yet these conditions are almost absent. In Central America, for example, an epidemic of CKD is striking agricultural communities from Guatemala to Panama, with some of the hardest hit areas being in Pacific coastal communities in Nicaragua and El Salvador.

A similar outbreak of CKD is occurring among workers in the rice paddies of northern Sri Lanka. These patients typically are not obese, do not have diabetes and have normal or only mildly elevated blood pressure. They do not show evidence of glomerular disease, as they are non-nephrotic and usually have no blood cells or cell casts in the urine sediment. Renal biopsies usually show extensive kidney scarring, primarily tubulointerstitial, and secondary glomerulosclerosis and glomerular ischemia.[1] Because these patients do not appear to have any of the common causes of CKD, their disease is often described as being of *unknown etiology*, or labeled for the region they live in, as in *Mesoamerican nephropathy*.

A major effort is now under way to identify the cause of these mysterious diseases. Important discoveries related to past local CKD epidemics have stimulated interest in the possible role of toxins such as agrochemicals, pesticides, silica, or heavy metals in the current epidemics. For example, *Aristolochia* is now recognized as the etiologic agent for Balkan nephropathy and for Chinese herbs nephropathy. Cadmium contamination of the Jinzu River in Japan in the early 1900s was identified as the cause of the outbreak of itai-itai disease, associated with CKD, proximal tubular injury and hypophosphatemic rickets.

While it seems likely that toxins may be involved, our group has focused on another potential driver, which we believe is underappreciated but may play an active role, not only in these emerging epidemics, but also “under the radar” in CKD generally throughout the world. Specifically, there is increasing evidence that recurrent dehydration may lead to kidney damage. Evidence for such a mechanism was recently shown in mice, in which recurrent dehydration resulted in mild tubulointerstitial injury with fibrosis.[2]

More recently, work from the Sánchez-Lozada laboratory has also shown that even subtle recurrent dehydration can result in oxidative stress in the kidney and low-grade tubular and glomeru-

lar injury (Sánchez-Lozada LG, personal communication). The mechanism of injury appears to be the consequence of recurrent increases in serum osmolarity that trigger release of vasopressin and activation of the polyol pathway in the kidney. Vasopressin may induce renal injury due to its hemodynamic effects as well as its ability to cause oxidative stress to the mitochondria.[3] Activation of aldose reductase in the polyol pathway leads to local generation of fructose, which then is metabolized by fructokinase in the proximal tubule, resulting in local oxidative stress and inflammation.[2] Interestingly, rehydration with soft drinks appears to exacerbate renal injury in this model, likely by providing fructose substrate that can feed these pathways (Sánchez-Lozada LG, personal communication).

...there is increasing evidence that recurrent dehydration may lead to kidney damage

In Central America, the group with highest CKD risk appears to be sugarcane workers, and the most reliable occupational data have come from this group. Their working conditions are extreme; in one of the most affected regions, Nicaragua's Chinandega Department, temperatures during the sugarcane harvest's most intense period average highs of 93 °F (33.9 °C).

Labor rights studies and epidemiological research have shown that workers have an average fluid loss of 2.4 kg a day and may be subject to workdays of up to 12 hours, with some workers having inadequate access to water, rest or shade. Rehydration drinks, either provided to workers or brought to the fields by them, are also often high in sugar, and some workers also chew sugarcane during the workday, ingesting more sugar as a means of providing quick energy. Workers have also reported heat exhaustion during the harvest season.[4]

The world is progressively warming, and workers involved in heavy labor in hotter climates are being exposed to high temperatures where dehydration is increasingly likely. Labor practices do not always allow for sufficient rehydration breaks. At the same time, a dramatic rise in intake of sugary beverages has occurred over the last decades, and while there has been a leveling off in the USA over the last few years, these still represent one third of added sugar intake in the country.

We believe that the combination of recurrent dehydration, coupled with inadequate hydration, or with hydration with sugary solutions, is likely an unrecognized major contributor to the CKD epidemics. Furthermore, dehydration also predisposes to urinary concentration, increasing potential for concentrating environmental toxins.

It is important to continue to investigate toxins, heavy metals and other potential ways to explain the CKD epidemics that are emerging throughout the world. However, it seems likely that global warming and inadequate hydration practices are also major factors. Attention must also be directed to labor practices enforced by companies that may impair the ability of

Viewpoint

workers to stay hydrated. We propose intervention trials aimed at improving working conditions, including increased number of breaks with access to shade, provision of adequate hydration, and encouraging consumption of fluids that do not contain large amounts (>20 g per serving) of sugar or high fructose corn syrup. There is an encouraging precedent for improving work practices in the United States' OSHA Heat Illness Prevention Campaign (Water.Rest.Shade). This proposes water intake every 15 minutes in hot conditions, which we believe provides the basis for an evaluable intervention to protect sugarcane workers and other at-risk groups in the affected regions. If results of these trials are positive, they may also provide a stimulus to determine if subtle dehydration and/or hydration with sugary solutions may also be risk factors for CKD in the general population, including subjects with obesity and/or metabolic syndrome. 

1. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder CG, 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;62:908–18.
2. Roncal CA, Ishimoto T, Lanasa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int* 2013 Dec 11:1–9. DOI: 10.1038/ki.2013.492. [Epub ahead of print]
3. Bankir L, Bouby N, Ritz E. Vasopressin: a novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:223–39.
4. Hutchinson Y, Glaser J. Sickly Sweet: Human Rights Conditions for Sugarcane Workers in Western Nicaragua. La Isla Foundation 2014.

Submitted: January 29, 2014

Approved for publication: February 25, 2014

Disclosures: None

Correspondence: richard.johnson@ucdenver.edu

MEDICC Review

Themes for Upcoming Issues

2014 - 2015

Genetics & Population Health

Cancer

Maternal & Child Health

Environment, Climate Change & Health

Global Health Cooperation

Health Across Borders

...and in every issue

- Original research by Cuban and international medical scientists and health professionals
- Exclusive features and interviews
- Viewpoints on hot topics in medicine and health in Cuba and the world