

Guatemala, 15 de octubre del 2018

Señor Director
Dr. Erwin Humberto Calgua Guerra
Director General de Investigación
Universidad de San Carlos de Guatemala

Señor Director:

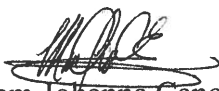
Adjunto a la presente el informe final correspondiente al proyecto **Enfermedad renal crónica de causa desconocida ¿Qué relación hay con leptospirosis?; número de partida presupuestaria 4.8.63.1.10**, coordinado por Dra. Miriam Johanna Canet Elgueta y avalado por la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.


Este informe final fue elaborado con base a la guía de presentación de la Dirección General de Investigación, el contenido del mismo, fue revisado en función del protocolo aprobado, por lo que esta unidad de investigación da la aprobación y aval correspondiente.

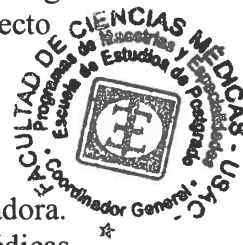
Así mismo, la coordinadora del proyecto (Miriam Johanna Canet Elgueta), se compromete a dar seguimiento y cumplir con el proceso de revisión y edición establecido por Digi del informe final y del manuscrito científico. El manuscrito científico debe enviarse, por el coordinador(a) del proyecto, para publicación al menos en una revista de acceso abierto (Open Access) indexada y arbitrada por expertos en el tema investigado.

Sin otro particular, suscribo atentamente.

“Id y enseñad a todos”


Dra. Miriam Johanna Canet Elgueta
Coordinadora de Proyecto


Dr. Luis Ruiz
Director, Unidad Avaladora.
Facultad de Ciencia Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala



Anexo: lo indicado.

**Universidad de San Carlos de Guatemala
Dirección General de Investigación
Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud –PUIIS-**

**Informe Final
Enfermedad renal crónica de causa desconocida ¿Qué relación hay con leptospirosis?**

Equipo de investigación

Miriam Johanna Canet Elgueta, Coordinadora
José Antonio Loaiza Espinales
José Vicente Sánchez Polo
Ever Cipriano

Guatemala, octubre de 2018

**Unidad Académica Avaladora
Facultad de Ciencias Médicas**

**Programa Universitario de Investigación
Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud –PUIIS-**

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Dr. Erwin Humberto Calgua Guerra
Director General de Investigación

Ing. Agr. MARN Julio Rufino Salazar
Coordinador General de Programas

Dra. Hilda Valencia de Abril
Coordinadora Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud

Miriam Johanna Canet Elgueta, Coordinadora del proyecto

José Antonio Loaiza Espinales
José Vicente Sánchez Polo
Ever Cipriano

Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, 2018. El contenido de este informe de investigación es responsabilidad exclusiva de sus autores.

Esta investigación fue cofinanciada por la Dirección General de Investigación de la Universidad de San Carlos de Guatemala a través de la Partida Presupuestaria **4.8.63.1.10** durante el año 2018 en el Programa Universitario de Investigación de Interdisciplinaria en Salud (PUIIS).

Financiamiento aprobado por Digi: **Q148,666.68**. Financiamiento ejecutado: **Q145,366.00**

Índice

Tema	Página
1. Resumen	1
2. Abstract	2
3. Introducción.....	3
4. Planteamiento del problema, preguntas de investigación y delimitación en tiempo y espacio	4
5. Marco Teórico.....	5
6. Estado del arte	12
7. Objetivos	13
8. Materiales y Métodos.....	13
9. Vinculación, difusión y divulgación.....	17
10. Resultados.....	18
11. Análisis y discusión	19
12. Conclusiones	21
13. Impacto Esperado.....	21
14. Referencias.....	22
15. Apéndice	25

Enfermedad renal crónica de causa desconocida ¿Qué relación hay con leptospirosis?

1. Resumen:

La enfermedad renal crónica de causa desconocida (ERCD) representa un desafío de salud pública con proporciones epidémicas. Las causas desencadenantes son aún inciertas, postulándose entre varias teorías la asociación con infecciones como leptospirosis, una enfermedad zoonótica reemergente. Estudios han demostrado que una proporción significativa de los pacientes que desarrollan lesión renal aguda secundaria a leptospirosis tienen una recuperación renal incompleta y progreso a ERC. Así mismo, se sabe que la colonización asintomática puede ser un riesgo para fibrosis renal. Se realizó un estudio de casos y controles para establecer la relación que existe entre ERCD y la presencia de infección crónica por *Leptospira*, definida por la positividad en serología IgG mediante metodología Elisa. Se determinó la seroprevalencia en pacientes con ERCD establecida (casos) y en individuos sanos de áreas endémicas. Se incluyeron 57 sujetos en ambos grupos siendo los dos similares en cuanto a características demográficas. La positividad global de leptospirosis fue de 46.49% (20/57 (35.08%) de los casos versus 33/57 (57.89%) de los controles; OR 0.39 (IC 95% 0.18-0.84). En el grupo control, no existe diferencia significativa entre los sujetos con anticuerpos anti *Leptospira* positivo y negativo en cuanto a los niveles de proteína/creatinina en orina (0.196 vs. 0.124, p 0.2035) y tasa de filtrado glomerular (117.91 vs. 121.56, p 0.691). Se requiere de estudios adicionales que ayuden a establecer si la infección por *Leptospira* desempeña algún papel en nefropatía mesoamericana.

Palabras clave: nefropatía mesoamericana, infección crónica, *Leptospira*

Abstract:

Chronic kidney disease of uncertain etiology (CKDu) represents a public health crisis with epidemic proportions. The triggering causes are still uncertain, postulating between several theories, the association with infections such as leptospirosis, a re-emerging zoonotic disease. There is evidence showing an increased risk of developing CKD after an episode of acute renal failure due to leptospirosis and association between chronic human exposure to leptospires and CKD. A case-control study was conducted to establish the relationship between CKDu and the presence of chronic infection with *Leptospira*, defined by positivity in IgG serology using Elisa methodology. The seroprevalence was determined in patients with CKDu (cases) and in health individuals from endemic areas, including 57 subjects in each group. Both groups were similar in demographic variables. The overall positivity of leptospirosis was 46.49% (20/57 (35.08%) cases versus 33/57 (57.89%) controls; OR 0.39 (95% CI 0.18-0.84)). In the control group, there was no significant difference between subjects with positive and negative anti-*Leptospira* antibodies in terms of protein / creatinine levels in urine (0.196 vs. 0.124, p 0.2035) and glomerular filtration rate (117.91 vs. 121.56, p 0.691). Additional studies are needed to establish if *Leptospira* infection plays a role in Mesoamerican nephropathy.

Key words: Mesoamerican nephropathy, chronic infection, *Leptospira*

2. Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud creciente con una prevalencia global estimada de hasta 13% (Jha et al., 2013), asociándose a una alta carga de morbilidad, mortalidad temprana, disminución en la calidad de vida y un alto costo económico (Hill et al., 2016).

Leptospirosis es una enfermedad zoonótica que actualmente está emergiendo como un problema de salud pública, estimándose mundialmente 1.03 millones de casos y 58,900 muertes anuales debidos a la enfermedad, siendo el grupo más vulnerable los hombres entre los 20-49 años de edad (Costa et al., 2015) con una alta incidencia en Asia, América Latina y el Caribe (Bandara, Ananda, Wickramage, Berger, & Agampodi, 2014).

En Centroamérica, principalmente en zonas costeras del Pacífico, ha surgido en las últimas décadas una epidemia de ERC de origen desconocido (ERCD), no relacionada a causas frecuentes como diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA), que afecta principalmente a varones jóvenes trabajadores agrícolas, reportándose un aumento de hasta 5 a 10 veces en el número de casos de personas sufren de ERC (Cusumano, Rosa-Diez, & Gonzalez-Bedat, 2016). En la actualidad las causas desencadenantes de esta forma de ERC son desconocidas, postulándose entre varias teorías aquellas que implican la asociación con enfermedades infecciosas como leptospirosis y hantavirus (Correa-Rotter, Wesseling & Johnson, 2014; Ferreiro et al., 2016).

Algunos estudios han demostrado que una proporción significativa de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda secundaria a leptospirosis tienen una recuperación renal incompleta y progreso a ERC, así mismo, se sabe que la colonización asintomática puede ser un riesgo para fibrosis renal (Tanaka, Tanabe, Nishii, Takiue, Sugiyama & Wada, 2017). Estudios han determinado que poblaciones endémicas con presencia de anticuerpos anti-*Leptospira* tienen una menor tasa de filtrado glomerular (Yang, 2018). En Nicaragua se encontró una mayor positividad de leptospirosis en cañeros así como biomarcadores de daño renal más elevados en comparación con sujetos seronegativos (Riefkohl et al., 2017).

La evidencia emergente sugiere que la exposición a *Leptospira* podría jugar un papel importante como causa de enfermedad renal primaria o como factor susceptible cuando hay lesiones secundarias como estrés por calor o deshidratación que puedan agravar el daño renal (Yang, 2018).

En este estudio se buscó establecer la relación que existe entre enfermedad renal crónica y la presencia de infección crónica por *Leptospira*, definida por la positividad en serología IgG. Para ello, se determinó la seroprevalencia de leptospirosis en pacientes con ERCD establecida y en individuos sanos provenientes de una región con alta prevalencia de ERCD y con riesgo elevado de leptospirosis.

3. Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica de origen desconocido ha sido una grave carga y una crisis de salud pública durante las últimas dos décadas, particularmente en zonas costeras del Pacífico en Centro América (Cusumano et al., 2016). En Guatemala, se sabe que la enfermedad renal crónica ha presentado un incremento acelerado con tasas elevadas particularmente en hombres entre 20-29 años provenientes del suroeste del país (Laux, Barnoya, Guerrero, & Rothstein, 2015).

Leptospirosis es una importante enfermedad zoonótica, diversos estudios han reportado que la prevalencia de la enfermedad en Guatemala varía entre 30% y 77%, según el grupo de estudio y la metodología diagnóstica utilizada (Barrios, 2010; García, Kestler, Castillo, Herrera, & Pérez, 2013; García, Pérez, & Herrera, 2011; Zelaya et al., 2008).

En los últimos años, varios estudios han establecido hipótesis que expliquen la causalidad de ERCD, no obstante, el origen y la causa de la enfermedad es aún desconocida, posiblemente debido al tamaño reducido de las muestras y a la utilización de métodos experimentales imprecisos. La mayoría de los estudios se ha centrado en factores ambientales, exposición a agroquímicos, toxinas, entre otros (Gamage & Sarathkumara, 2016). Algunos estudios han sugerido que infecciones como leptospirosis que se sabe que causa lesión renal aguda puede progresar a ERC (Correa-Rotter et al., 2014). Poco se conoce sobre la evidencia de afectación renal en aquellos con leptospirosis crónica o colonización asintomática. De allí, que las investigaciones están justificadas para evaluar si la leptospirosis, tanto clínicamente reconocida como en portadores, está asociada con ERC particularmente en los trabajadores de caña en América Central (Riefkohl et al., 2017).

Este estudio propone que la infección crónica por *Leptospira* está asociada al desarrollo de ERC. La infección pasada se evaluará mediante un estudio transversal para detectar la presencia de anticuerpos IgG en pacientes con enfermedad renal crónica e individuos sanos de la comunidad seleccionados de áreas endémicas. Se hará identificación de posibles factores de riesgo asociados.

4. Preguntas de investigación

En la presente propuesta se plantearon las siguientes preguntas de investigación. ¿Cuál es la seroprevalencia de *Leptospira* en pacientes con ERC? ¿Cuál es la seroprevalencia de *Leptospira* en individuos sanos de comunidades endémicas de ERC y con riesgo elevado de *Leptospira*? ¿Existe asociación entre enfermedad renal crónica y leptospirosis?

5. Delimitación en tiempo y espacio

El presente estudio se llevó a cabo durante el período comprendido de febrero a octubre de 2018. La investigación incluyó pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en tratamiento hemodialítico y son atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en las Unidades de Retalhuleu y Escuintla. Los controles fueron escogidos en trabajadores agrícolas de Retalhuleu y Escuintla.

6. Marco teórico

6.1. Enfermedad Renal Crónica

6.1.1. Epidemiología

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud creciente a nivel mundial asociándose a una alta carga de morbilidad, siendo un factor de riesgo independiente para las enfermedades cardiovasculares, mortalidad temprana, disminución en la calidad de vida y un alto costo económico (Hill et al., 2016).

En los últimos años, ha ido aumentando progresivamente el número de enfermos renales crónicos, lo cual es una consecuencia y un reflejo del cambio de perfil epidemiológico de la población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado la ERC como una pandemia, aproximadamente 500 millones padecen ERC, ocurren 35 millones de defunciones anuales y 1.4 millones está en hemodiálisis, 20% de los cuales se encuentran en países en vías de desarrollo. Se estima que por cada paciente en terapia de remplazo renal existen 100 personas con ERC en estadios del 1 al 4 (Radhakrishnan et al., 2014)

Estudios han determinado una prevalencia global de ERC estimada de hasta 13% (Jha et al., 2013). En una revisión sistemática en la que se incluyeron 100 estudios (6, 908,440 pacientes) se determinó la prevalencia de ERC globalmente, por etapa, ubicación geográfica, género y edad. La prevalencia media mundial de ERC en las 5 etapas fue 13.4% (11.7-15.1%; IC 95%), 10.6% entre las etapas 3 y 5, siendo la etapa con mayor prevalencia la etapa 3 (7.6%; IC95%). La estratificación geográfica de los resultados reveló que áreas desarrolladas como Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia presentaron tasas más altas de prevalencia de ERC en comparación con áreas donde la economía está creciendo, como África Subsahariana e India. De acuerdo a los análisis de regresión logística la prevalencia de ERC aumentó con la edad siendo la prevalencia en sexo masculino aproximada de 12.8% (IC95%) (Hill et al., 2016).

La información epidemiológica sobre la prevalencia de ERC en la población general en Latinoamérica es escasa y de baja calidad. Se sabe, sin embargo, que ésta constituye una alta carga en Centro América, donde una epidemia de ERC de origen desconocido, no relacionada a causas frecuentes como diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA), surgió durante las últimas 2 décadas, reportándose un aumento de hasta 10 veces en el número de casos de personas sufren de ERC (Cusumano et al., 2016). En Centro América las tasas de mortalidad atribuible a ERC son más altas en comparación con otras regiones, siendo tan alta como 89.1 por 100,000 habitantes (Ferreiro et al., 2016).

De acuerdo a los datos reportados por el Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal de (RLADTR, por sus siglas en inglés) para el año 2013, las tasas de prevalencia, incidencia y trasplante fueron 66.9, 14.9 y 1.94 por 100,000 habitantes, respectivamente (González-Bedat et al., 2015).

En Guatemala, existen diversos centros dedicados a la atención de la ERC entre los que se incluyen la red de hospitales del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

(MSPAS), Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico (Unaerc) e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (Igss).

En Guatemala, la enfermedad renal crónica cobra cada vez más importancia. Según datos del MSPAS, la tasa de ERC para 2015 fue de 7 por 100,000 habitantes, con un incremento de 52% respecto al período de 2008. En 2014; los departamentos con tasas más elevadas (entre 16 a 31 por 100,000 habitantes) fueron Retalhuleu, Petén, Escuintla, Guatemala, Suchitepéquez e Izabal. La diferencia de riesgo de Retalhuleu y Petén comparado con la tasa nacional es 2 y 7 veces mayor, respectivamente. Por grupos de edad y sexo, se presenta incremento general de tasas entre 40-49 años para ambos sexos; en jóvenes entre 20 y 29 años, las tasas son más altas en el sexo masculino. La tasa de mortalidad por ERC (14 por 100,000 habitantes) tuvo un incremento del 18% del año 2008 al 2014. La mortalidad estimada por años de vida potencialmente perdidos entre 2008 y 2014 porcentualmente muestra que ERC representa 35% comparado con otros eventos vigilados (hipertensión arterial, diabetes mellitus, infarto agudo al miocardio y evento cerebrovascular isquémico). (MSPAS, 2015).

Unaerc (2015) reporta un total de 1736 pacientes nuevos en 2015 (577 en diálisis peritoneal, 864 en hemodiálisis y 295 en pre diálisis). Para 2016 la cohorte total de pacientes activos era de 3958 con una mortalidad en 2015 de aproximadamente 43 fallecidos por mes.

El Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, de acuerdo a datos proporcionados por el jefe de la Unidad de Nefrología y Trasplante, JV Sánchez Polo, éste tiene una cohorte aproximada de 6000 pacientes; 2558 en consulta externa, 1958 en hemodiálisis, 508 en diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA), 867 trasplantados; esto sumado a los pacientes que requieren ingreso hospitalario para atención de diversas patologías renales, así como complicaciones de las mismas. La tasa de mortalidad ajustada es de 11.52% y 9% para pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, respectivamente (comunicación personal, mayo 2017).

6.1.2. Definiciones y Clasificación

La ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal por más de 3 meses. Los criterios diagnósticos de ERC serán los denominados marcadores de daño renal (albuminuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, electrolíticas, estructurales, histológicas, en pruebas de imagen y trasplante renal) o la reducción del filtrado glomerular (FG) por debajo de $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (Gorostidi et al., 2014).

Tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de FG y albuminuria según se indica en la siguiente tabla:

Categorías del FG		
Categoría	FG	Descripción
G1	>90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderado a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	<15	Falla renal
Categorías de albuminuria		
Categoría	Cociente Albúmina / Creatinina	Descripción
A1	<30	Normal o ligeramente elevado
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	>300	Muy elevada

La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido del FG > 5 ml/min/1,73 m² al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5), siempre que este se acompañe de una pérdida de FG ≥ 5 ml/min/1.73 m² (Gorostidi et al., 2014).

Las causas tradicionales de ERC reportadas mundialmente son la diabetes mellitus (30% a 40%) y la hipertensión arterial (25% a 30%), relacionadas con otros factores de riesgo asociados al estilo de vida y el envejecimiento (> 60 años) (Hill et al., 2016).

6.1.3. Enfermedad renal crónica de causa desconocida (ERCD)

Durante los últimos 20 años se ha descrito un incremento de ERC en la población de varios países en América Central, principalmente en zonas costeras del Pacífico, de hasta 5 a 10 veces mayor que la frecuencia esperada para la edad. Estudios han demostrado que la ERCD probablemente estaba presente en la década de 1970 en Costa Rica, con un aumento neto de la prevalencia de casi 10 veces en hombres y 4 veces en mujeres para 2010. En algunas áreas de Centroamérica la ERCD ha alcanzado proporciones epidémicas siendo un desafío de salud pública (Ferreiro et al., 2016).

En Guatemala, respecto a la ERCD, en un estudio descriptivo transversal realizado en 242 pacientes en hemodiálisis del IGSS provenientes del sudoeste del país, se encontró que 45% (18,6% de los pacientes totales y 26,3% de los no diabéticos) carecían de factores de riesgo tradicionales de ERC. La historia de trabajo agrícola, tiempo de viaje mayor de 30 minutos y edad menor de 50 años se asociaron significativamente con ERCD (Laux et al., 2016).

Otro estudio publicado reportó que la matriculación a los programas de diálisis en Unaerc es más alta en el suroeste, encontrando diferencias en la cantidad de hombres afectados en esa región (57.8% en comparación a 49.3% en el resto del país; $p < 0.01$) (Laux et al., 2015)

Las características de la ERCD incluyen (Ferreiro et al., 2016):

1. ERC de acuerdo a la definición establecida por las guías internacionales
2. Afección principalmente a hombres jóvenes en la segunda o tercera década de la vida
3. Alta ocurrencia en individuos que viven en comunidades agrícolas y trabajan en la producción de caña de azúcar.
4. Ausencia de causas comunes relacionadas a ERC tales como diabetes, hipertensión, patología urológica, enfermedad hematológica, autoinmune, entre otras.
5. Cambios mínimos en el análisis de orina, ausencia o presencia en menor grado de proteinuria.
6. Hipocalemia, hiponatremia, hipermagnasemia e hiperuricemia.
7. Ausencia de edema periférico, normotensos o ligeramente hipertensos
8. Hallazgos histológicos de enfermedad túbulo intersticial con glomeruloesclerosis e isquemia crónica glomerular (Wijkström, J., González-Quiroz, M., Hernandez, M., Trujillo, Z., Hultenby, K., Ring, A., ... et al., 2017)

En la actualidad las causas desencadenantes de esta forma de ERCD, son desconocidas, sin embargo, se postulan algunas teorías respecto a los mecanismos que expliquen dicha entidad tales como golpe de calor, deshidratación y depleción de volumen, hiperuricemia, utilización de productos agroquímicos (pesticidas y fertilizantes), excesivo uso de antiinflamatorios no esteroideos, consumo de alcohol contaminado, metales pesados como el cadmio, plomo, mercurio o arsénico. Además, otras teorías implican la asociación con enfermedades infecciosas tales como leptospirosis y hantavirus (Correa-Rotter et al., 2014; Ferreiro et al., 2016).

6.2. Leptospiriosis

6.2.1. Generalidades

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de potencial epidémico, producida por una bacteria perteneciente al phylum Spirochaetes, orden Spirochaetales, familia Leptospiraceae del género *Leptospira*. *L. interrogans*, con más de 200 serovares, es

patogénica para los hombres y los animales (Zunino & Pizarro, 2007). Los huéspedes humanos comúnmente adquieren la infección a través de abrasiones cutáneas y superficies mucosas al entrar en contacto con agua o suelo contaminado con orina de roedores u otros mamíferos infectados. Las manifestaciones clínicas de la leptospirosis son variables y comprenden desde formas subclínicas hasta cuadros graves con afectación multisistémica siendo el periodo de incubación de dos a 26 días, promedio de 10 (Zunino & Pizarro, 2007).

6.2.2. Epidemiología

OMS estima que anualmente ocurren aproximadamente 873,000 casos y 48,000 muertes por leptospirosis, emergiendo como un problema de salud pública global, siendo los países con mayor incidencia ubicados en Asia, América Latina y el Caribe (Bandara et al., 2014). Se sabe que existe un sub registro en el reporte de datos enmascarando el verdadero impacto de la enfermedad; esto debido en gran parte, al amplio diagnóstico diferencial (dengue, chikungunya, zika, hantavirus, fiebre amarilla, fiebre tifoidea) y a la dificultad en el alcance de la metodología diagnóstica.

En una revisión sistemática se estimó que hay aproximadamente 1,03 millones de casos anuales (IC del 95%: 434.000-1.750.000) y 58,900 muertes (95% IC 23.800-95.900) debido a leptospirosis en el mundo. Se calcula que una gran proporción de casos (48%, IC del 95%: 40-61%) y muertes (42%, IC del 95%: 34-53%) se producen en varones entre los 20-49 años. Las mayores estimaciones de la morbimortalidad de la enfermedad se observaron en las regiones de Asia meridional y sudoriental, Oceanía, América Latina y El Caribe, así como África subsahariana oriental (Costa et al., 2015).

Estudios han descrito una alta prevalencia entre los marginados económicamente, siendo los tugurios urbanos y las comunidades agrícolas que trabajan en el arroz o en los campos de caña de azúcar los grupos de mayor riesgo. Otros grupos de riesgo ocupacional incluyen pescadores, trabajadores de alcantarillado, veterinarios y personal militar. El aumento de los viajes internacionales y el turismo ecológico ha dado lugar a cambios dramáticos en la epidemiología de la leptospirosis siendo la contribución de viajes asociados a la enfermedad hasta 41,7% en algunos países (Bandara et al., 2014).

En relación con los estudios de prevalencia reportados en Centroamérica, Suramérica y el Caribe se observaron prevalencias entre 1,2 casos por 100,000 habitantes en Perú y 22 casos por 100,000 habitantes en Trinidad & Tobago (Pulido-Villamarín, Carreño-Beltrán, Mercado-Reyes, & Ramírez-Bulla, 2014).

Colombia ha reportado seroprevalencias de 6%, 12.5%, 12.6%, 13.3%, 22.7% y 67.9% en Tolima, Barranquilla, Bogotá, Antioquía, Valle del Cauca y Córdoba, respectivamente (Pulido-Villamarín et al., 2014); se reporta una tasa de incidencia acumulada de 10.27 casos por 100,000 habitantes en el periodo de 2007 a 2011, siendo la frecuencia de detección significativamente mayor en los grupos etarios de 1 a 20 años y de 31 a 40 años combinados, en comparación con otros grupos de edad; y mayor en los varones (72,1%) en comparación con las mujeres (19,7%) ($P < 0,05$) (Bello et al., 2013).

En Guatemala se han realizado diversos estudios para determinar la prevalencia de la enfermedad. Según datos del Laboratorio Nacional de Salud (LNS) del MSPAS, de 1998 a 2005, se analizaron 447 muestras de casos sospechosos de leptospirosis, siendo el 5.6% (25/447) positivos para anticuerpos anti-*Leptospira* IgM (Díaz, Barrios y Menes, 2009).

Durante el año 2007, en la aldea El Milagro, Masagua, Escuintla se determinó, mediante Elisa IgG y MAT, 51.8%, 58%, 36% y 13.2% de seroprevalencia para *Leptospira* en personas mayores de 15 años, en caninos, suinos y bovinos, respectivamente. En el análisis de aguas comunitarias se encontró *Leptospira spp* en 4/7 muestras analizadas, 3 de las cuales fueron identificadas como *Leptospira interrogans* por medio de PCR (Zelaya et al., 2008).

Galindo en 2008 determinó que 18/140 muestras analizadas en donadores de sangre del Hospital San Juan de Dios fueron reactivas para *Leptospira* mediante la prueba de MAT, siendo los serogrupos más frecuentes *icterohaemorrhagiae*, *hebdomadis*, *serjoe*, *canicola* y *betavie*.

En un estudio realizado con 182 sueros de pacientes que presentaron sintomatología sospechosa de dengue en los dos hospitales nacionales de la ciudad capital, se determinó que el 38.5% (18/48) de los sueros con serología negativa para dengue (9.9% del total) presentaron anticuerpos anti-*Leptospira* por medio de MAT. Los serogrupos identificados principalmente fueron: *pyrogenes*, *canicola*, *hebdomadis*, *icterohaemorrhagiae* y *serjoe* (Barrios, 2010).

En el asentamiento 15 de enero, se determinó que el 30.3 % de 119 muestras analizadas presentaron anticuerpos anti *Leptospira* con MAT, con una correlación de 72% frente a IgG, siendo los serovares *australis* y *lanka* los más frecuentes, seguidos por *icterohaemorrhagiae*, *pomona* y *javanica* (García et al., 2011).

En otro estudio en el que se incluyeron habitantes de los asentamientos Santo Domingo “El Tuerto” (N: 90) y Manuel Colom Argueta (N: 43), se determinó una prevalencia de 74.4% y 77.78% con la prueba de MAT y de 79.0% y de 93.33% con ELISA, respectivamente (García et al., 2013).

6.2.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la leptospirosis son variables y comprenden desde formas subclínicas asintomáticas hasta cuadros graves con afectación multisistémica. La enfermedad suele tener curso bifásico: leptospirémica (3 a 7 días) e inmune (10 a 30 días) y manifestarse clínicamente en su forma anictérica e ictérica. El comienzo suele ser brusco en 75% de los pacientes. En su forma anictérica, la primera fase leptospirémica cursa con fiebre alta, escalofríos, cefalea, mialgias, tos no productiva, inyección conjuntival, vómitos y diarrea, pudiéndose también encontrar el microorganismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. Durante la fase inmune suelen encontrarse los mismos síntomas de la primera fase, pero con mayor intensidad, asociados a meningismo, manifestaciones oculares, hemorrágicas, pulmonares. En esta fase desaparece la *Leptospira* de sangre y LCR y aparece en orina. La enfermedad de Weil, o forma ictérica, se presenta en 10 a 15% de las personas infectadas, y se caracteriza por presentar compromiso multisistémico: hepático, renal,

hemorrágico, meníngeo, y eventualmente pulmonar, asociándose con mayor frecuencia a *L. icterohemorragica* alcanzando una mortalidad del 10-20% (Zunino & Pizarro, 2007).

6.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de laboratorio de la leptospirosis se basa en varios métodos: la serología, siendo la prueba estándar de referencia la aglutinación microscópica (MAT), detección del ADN del organismo mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y aislamiento del organismo a través de métodos de cultivo (Niloofa, Fernando, Silva, & Karunanayake, 2015).

A pesar de que MAT es la prueba serológica de elección, este método presenta algunas desventajas: requiere un alto nivel de experiencia técnica limitando su aplicación a laboratorios especializados, implica el mantenimiento y manipulación de cultivos vivos con los posibles problemas de contaminación y riesgo de infección. Los títulos de anticuerpos IgM detectables por MAT aparecen después del día 8 de la enfermedad y son persistentes por lo que no son un buen indicativo de infección reciente. MAT requiere la prueba de sueros pareados recogidos en intervalos de tiempo para una interpretación precisa de los resultados. Por lo tanto, si bien la prueba es de valor para análisis epidemiológicos existen fuertes limitaciones en su valor en el contexto clínico agudo (Niloofa et al., 2015) En Guatemala, la prueba de MAT se realiza en el Laboratorio Nacional de Salud (LNS) y en el laboratorio de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia.

Otros inmunodiagnósticos han sido evaluados como alternativas a MAT, como IgM-ELISA, ELISA de punto, hemaglutinación indirecta (IHA), ensayo de inmunofluorescencia (IFA), prueba de la tira reactiva de *Leptospira* y prueba de inmunocromatografía (Zunino & Pizarro, 2007).

En un estudio realizado en Sri Lanka (junio 2012-diciembre 2013) se incluyeron 919 pacientes diagnosticados clínicamente con leptospirosis. La positividad de MAT, IgM-ELISA y Leptocheck-WB fue 39,8%, 45,8% y 38,7%, respectivamente. El análisis mostró que IgM-ELISA y Leptocheck-WB tenían sensibilidades similares (86,0% y 87,4%), mientras que MAT en fase aguda tuvo la sensibilidad más baja (77,4%). MAT en fase aguda tenía alta especificidad (97,6%), mientras que IgM-ELISA y Leptocheck-WB mostró una especificidad similar pero menor (84,5% y 82,9%) (Niloofa et al., 2015).

Otro estudio en el cual se obtuvieron 207 muestras de sangre de pacientes sospechosos de leptospirosis se reportó que, en la fase aguda de la enfermedad, la positividad de Leptocheck-WB, IgM ELISA y MAT fue de 44%, 59% y 57%, respectivamente. En todos los casos al utilizar PCR la seropositividad aumento a 71%, 80% y 78%, respectivamente. La sensibilidad y la especificidad de la PCR en comparación con MAT (estándar de oro) fue de 52% y 79%, respectivamente (Mullan & Panwala, 2016).

7. Estado del arte: Relación entre leptospirosis y enfermedad renal crónica

La afectación renal es una complicación frecuente en la infección por *Leptospira*, siendo el mayor cambio histológico la nefritis túbulo intersticial, que se observa incluso en pacientes sin disfunción renal. La necrosis tubular aguda es también común siendo indicativa de insuficiencia renal aguda (IRA) (Tanaka et al., 2016).

Los pacientes con IRA secundaria a leptospirosis generalmente recuperan su función al rango normal. Sin embargo, recientes informes han sugerido que una proporción significativa de estos pacientes tienen una recuperación renal incompleta y progreso a ERC (Tanaka et al., 2016). Un estudio de 58 pacientes con IRA por leptospirosis demostró que, a los 90 días, el 63,8% de los pacientes recuperó completamente su función renal; sin embargo, la disfunción tubular persistente estaba presente en el 29,3% de estos sujetos y el 10,3% presentó insuficiencia renal leve persistente (Creatinina <250 mmol/l) (Covic, Goldsmith, Gusbeth-tatomir, Seica, & Covic, 2003). Otro estudio realizado en Sri Lanka en el que se dio seguimiento a 44 pacientes con IRA por leptospirosis determinó que 91% (40/44) recuperaron la función renal normal luego de 1 año de seguimiento, 61% de éstos al momento del egreso. 9% (4/44) de los pacientes mostraron al año función renal anormal consistente con la ERC de etapa temprana (estadio 3) (Herath et al., 2014). Uno de los mecanismos propuestos para dicha progresión es la inflamación renal sostenida después de la infección (Tanaka et al., 2016).

El primer estudio en demostrar que la exposición humana crónica a la leptospirosis puede conducir al deterioro función renal y que esta está asociada significativamente con la prevalencia y severidad de la ERC fue realizado en Taiwán. De 3045 participantes, los individuos con exposición previa a *Leptospira* (definidos por anticuerpos anti-leptospira por los títulos de la prueba de aglutinación microscópica (MAT)) revelaron un menor nivel de eTFG ($98,3 \pm 0,4$ vs $100,8 \pm 0,6$ ml / min por $1,73$ m², $p < 0,001$) y un mayor porcentaje de ERC, particularmente en estadio 3a-5 (14,4% vs 8,5%), que aquellos sin exposición a la *Leptospira*. El análisis de regresión lineal multivariable indicó la asociación entre infección por *Leptospira* y el eTFG más bajo (95% CI -4,15 a -1,93, $P < 0,001$). En el mismo estudio se dio seguimiento por 2 años a una cohorte de 88 pacientes provenientes de una población endémica de leptospirosis, los sujetos con un título de MAT >400 mostraron una disminución de la eTFG y una mayor razón KIM1/Cr en comparación con los que tienen títulos más bajos de MAT ($P < 0,05$) (Yang, Hung, Liu, Guo, Chen, & Ko, 2015). Este estudio arroja luz sobre la búsqueda de factores subyacentes en ERC de etiología desconocida. En otro estudio realizado para determinar la asociación entre *Leptospira* y nefropatía mesoamericana la proporción de individuos seropositivos (MAT ≥ 100) fue del 29% con una seroprevalencia mayor entre los cortadores de caña (59%). Hubo alguna indicación que la seropositividad se asoció con los niveles de biomarcadores renales elevados, pero los resultados fueron inconsistentes. Los trabajadores de la caña seropositivos tenían concentraciones más altas de NGAL (Media relativa: 1,28; IC del 95%: 0,94 a 1,75) en comparación con aquellos que fueron seronegativos. Estudios adicionales pueden ayudar a establecer si la infección por *Leptospira* juega algún papel en la ERC en los trabajadores de caña en América Central (Riefkohl et al., 2017).

8. Objetivos (general y específicos)

8.1. Objetivo general:

Establecer la presencia de anticuerpos anti-*Leptospira* en pacientes sanos y enfermos y su relación con enfermedad crónica de causa desconocida.

8.2. Objetivos específicos:

- 8.2.1. Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti-*Leptospira* en pacientes con enfermedad renal crónica de causa desconocida
- 8.2.2. Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti-*Leptospira* en trabajadores agrícolas sin enfermedad renal crónica conocida
- 8.2.3. Determinar si existe relación entre la presencia de anticuerpos de *Leptospira* y enfermedad renal crónica de causa desconocida

9. Hipótesis

Existe una relación entre ERCD e infección crónica por *Leptospira*; siendo la presencia de anticuerpos positivos mayor en el grupo de ERCD que en los pacientes sanos

10. Materiales y métodos

10.1. **Tipo de investigación:** cuantitativa, descriptiva, correlacional con estudio de casos y controles

10.2. **Muestreo y diseño del muestreo:**

10.2.1. **Tamaño de la muestra:** haciendo uso de la calculadora GRANMO, aceptando un nivel de significancia de .05 y un poder de 80% en un contraste unilateral, se precisan 57 casos para detectar un odds ratio mínimo de 2.5. Se asume que la tasa de expuestos en el grupo control será de .53. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Se ha utilizado la aproximación de Poisson.

10.2.2. **Criterios de Inclusión Casos y Controles:**

Caso: Paciente con ERCD establecida, edad >18 años, proveniente de la zona costera del país, trabajador agrícola

Control: Pareados 1:1 por edad, sexo, condición de trabajador agrícola, residente de la zona costera del país con ausencia de ERCD

10.3. **Recolección de Datos:**

Para la detección de casos se realizó un muestreo por conveniencia. Los casos fueron captados en las unidades de hemodiálisis de Escuintla y Retalhuleu, ambas pertenecientes al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Los controles fueron pareados 1:1 por edad, sexo, condición de trabajador agrícola y residencia en la zona costera del país. Para la detección de controles se realizaron jornadas a La Máquina, Retalhuleu y a Escuintla.

De todos los casos y controles captados, luego del consentimiento informado, se obtuvieron muestras de sangre y orina siguiendo el protocolo establecido.

En ambos grupos se realizó serología de IgG *Leptospira*. Para los controles se realizó además glucosa en ayunas, albúmina, creatinina, ácido úrico, hematología con velocidad de sedimentación, tira reactiva orina, micro albuminuria y relación proteína-creatinina en orina.

10.4. **Técnicas e instrumentos:**

10.4.1. **Boleta de recolección de datos:**

Se hizo uso de boleta de recolección de datos en la cual se incluyeron datos de información socio demográfica, factores de riesgo, factores epidemiológicos, hallazgos al examen físico y datos de laboratorio. La misma fue llenada por el investigador mediante la técnica de entrevista.

10.4.2. **Colecta de muestras de sangre y orina:**

Previo a la extracción de muestras de sangre y obtención de orina se dio lectura a el consentimiento informado de forma individual, tanto en pacientes caso como en controles, para la aceptación ser requirió de huella o firma. Una vez obtenido el mismo, para la extracción de sangre venosa se siguió la siguiente metodología:

- i.* Identificación de los tubos de recolección de la muestra con el número correlativo correspondiente (coincidente con el número de consentimiento informado).
- ii.* Preparación del brazo en posición extendida y con la ligadura cuatro dedos arriba del codo.
- iii.* Localización de la vena y asepsia adecuada con alcohol al 70%.

- iv. Venopunción e introducción del tubo de vacío para recolección de aproximadamente 10 mL de sangre venosa.
- v. Liberación de la ligadura y retiro del tubo homogenizando la muestra girando lentamente los tubos 4 veces.
- vi. Extracción cuidadosa de la aguja del brazo, colocando un trozo de algodón seco en el área de la punción.
- vii. Descarte de material utilizado en recipientes adecuados.

Los tubos correspondientes fueron colocados en gradillas dentro de hieleras con una temperatura aproximada de 4-8°C para su transporte al laboratorio.

Para el análisis de anticuerpos IgG de *Leptospira* se utilizó la metodología de Elisa. La sensibilidad y especificidad de la prueba es mayor del 90%. El procedimiento a seguir fue el indicado por el fabricante del kit comercial y el laboratorio responsable del análisis. La interpretación de los resultados es de tipo cualitativa (presencia o ausencia).

En el análisis de sangre se incluirá además prueba de glucosa, albúmina, creatinina, ácido úrico y hematología con velocidad de sedimentación siguiendo la metodología establecida por el laboratorio.

Para la obtención de la muestra de orina se entregará al paciente un frasco de orina no estéril en el cual deberá depositar al menos 10 mL de orina al azar. El mismo será identificado con el correlativo correspondiente al consentimiento informado y será transportado a laboratorio en hielera a temperatura de aproximada de 4-8°C. El análisis incluirá orina simple, microalbuminuria y relación proteína-creatinina.

10.5. Operacionalización de las variables:

Objetivos específicos	VARIABLES	Técnicas	Instrumentos	Medición
Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti- <i>Leptospira</i> en pacientes con enfermedad renal crónica de causa desconocida	Presencia de anticuerpos <i>Leptospira</i>	Test de detección de Elisa	Boleta de recolección de datos	Presencia o ausencia
Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti- <i>Leptospira</i> en trabajadores agrícolas sin enfermedad renal crónica conocida	Presencia de anticuerpos <i>Leptospira</i>	Test de detección de Elisa	Boleta de recolección de datos	Presencia o ausencia
Determinar si existe relación entre la presencia de anticuerpos de <i>Leptospira</i> y enfermedad renal crónica de causa desconocida	Presencia de anticuerpos <i>Leptospira</i> ERCD Función Renal Conservada	Test de detección de Elisa Paciente en tratamiento Hemodialítico que cumpla criterios ERCD Pacientes con creatinina normal, TFG menor de 60 o relación proteína-creatinina >0.20	Boleta de recolección de datos Tablas de contingencia	Presencia o ausencia ERCD o Función Renal Conservada

10.6. **Procesamiento de datos y plan de análisis:**

Los datos obtenidos mediante la boleta de recolección fueron tabulados en Excel. Luego de la tabulación se procedió a revisar y limpiar la base de datos para eliminar duplicados. Los datos fueron analizados en el programa XLStat.

Se realizó una descripción de frecuencias y porcentajes (variables categóricas) y de medias y desviación estándar (variables continuas). Se utilizó prueba de Ji cuadrado a un nivel de significancia de .05; el análisis bivariado y el cálculo de OR con su respectivo intervalo de confianza del 95%, permitieron establecer la asociación entre positividad de anticuerpos *Leptospira* y enfermedad renal crónica.

11. Vinculación, difusión y divulgación

El presente estudio está vinculado a la Unidad de Nefrología y Trasplante de Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. La principal estrategia de difusión se realizará mediante la publicación del artículo en revista indexada de la Digi. El resultado será presentado en formato poster en actividades científicas. Se hará difusión de resultados en la Asociación de Nefrólogos de Guatemala y Asociación Guatemalteca de Enfermedades Infecciosas.

12. Resultados

Objetivos	Resultados esperados	Resultados obtenidos
Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti- <i>Leptospira</i> en pacientes con enfermedad renal crónica de causa desconocida	Establecer el porcentaje de positividad de anticuerpos anti- <i>leptospira</i> en enfermos	20/57 (35.08%) de los casos con ERCD fueron positivos para la detección de IgG <i>Leptospira</i> mediante la metodología Elisa
Determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti- <i>Leptospira</i> en trabajadores agrícolas sin enfermedad renal crónica conocida	Establecer el porcentaje de positividad de anticuerpos anti- <i>leptospira</i> en población sana	33/57 (57.89%) de los controles fueron positivos para la detección de IgG <i>Leptospira</i> mediante la metodología Elisa
Determinar si existe relación entre la presencia de anticuerpos de <i>Leptospira</i> y enfermedad renal crónica de causa desconocida	Establecer la relación entre anticuerpos anti- <i>leptospira</i> y ERCD	Se determinó que el 46.49% de la población es positiva para la presencia de anticuerpos IgG para <i>Leptospira</i> mediante la metodología Elisa (35.08% casos vs. 57.89% controles; OR 0.39, IC 95% 0.18-0.84). No existe asociación entre la presencia de anticuerpos IgG <i>Leptospira</i> y enfermedad renal crónica de causa desconocida.

Se incluyeron 57 casos y 57 controles. No hubo diferencia estadísticamente significativa en relación a las variables demográficas (edad, sexo, etnia, condición de trabajador agrícola y escolaridad) (Tabla 1). Todos los pacientes proceden de la zona costera del país.

En relación a las características clínicas, ninguno de los pacientes incluidos tenía antecedente de hipertensión arterial o diabetes mellitus. Los casos mostraron cifras de presión arterial sistólica y diastólica mayor en comparación a los controles (145.49 ± 19.25 vs. 128.78 ± 10.688 , $p < 0.001$; 86.63 ± 14.07 vs. 78.965 ± 9.543 , $p 0.001$, respectivamente). De los casos, 64.91% tenían HTA II y 19.30% HTA I. No hubo diferencia significativa en relación al índice de masa corporal (IMC) en ambos grupos; 20/57 (35.15%) de los casos y 24/57 (42.1%) de los controles tenían un IMC por encima del valor normal.

El promedio de ácido úrico fue de 6.133 mg/dL y 6.47 mg/dL para el grupo de casos y controles, respectivamente. Con respecto a los controles, 31/57 (54.39%) tenían un ácido úrico mayor de 6, promedio de creatinina 0.94 y una relación proteína/creatinina en orina de 0.141 ± 0.198 .

Se determinó que 46.49% de la población estudiada es positiva para la presencia de anticuerpos IgG para *Leptospira* mediante la metodología Elisa. 20/57 (35.08%) de los casos versus 33/57 (57.89%) de los controles con un OR 0.39 (IC 95% 0.18-0.84) (Tabla 2).

En el sub análisis realizado en el grupo control, se documentó presión arterial elevada en 20/57 (35.09%); de éstos, 11/20 (55%) tenían un IMC normal, 13/20 (65%) presentaban anticuerpos anti *Leptospira* positiva y 9/20 (45%) ácido úrico mayor de 6 mg/dL.

No hubo diferencia significativa entre los sujetos con anticuerpos anti *Leptospira* positivo y negativo en cuanto a los niveles de proteína/creatinina en orina (0.196 vs. 0.124, p 0.2035) y tasa de filtrado glomerular (117.91 vs. 121.56, p 0.691) (Figura 1). 19/33 (57.57%) de los pacientes que mostraron anticuerpos positivos presentaban hiperuricemia.

13. Análisis y discusión de resultados

La enfermedad renal crónica de causa desconocida es una amenaza de salud pública causando una alta morbilidad y mortalidad en diversas regiones incluidas Mesoamérica, Sri Lanka, India, entre otras (Yang, 2018). Las mayores estimaciones de prevalencia de leptospirosis se observan en las regiones de Asia meridional y sudoriental, América Latina y El Caribe, así como África subsahariana oriental (Costa et al., 2015). Esta superposición geográfica, así como las similitudes entre ambas patologías (predominancia en áreas tropicales, afección a hombres jóvenes, exposición a trabajo agrícola y lesión renal caracterizada por nefritis tubulointersticial, ausencia de proteinuria e hipocalemia) han sugerido fuertemente que la leptospirosis podría desempeñar un posible papel en ERCD (Yang, 2018).

En Guatemala, se reporta un incremento del 52% en la tasa de ERC para 2015 respecto a 2008 con una mayor prevalencia en hombres jóvenes provenientes de la zona costera del país (MSPAS, 2015). Estudios en el país han mostrado una alta prevalencia de leptospirosis que varía entre 30 % y 77% según el grupo de estudio y la metodología diagnóstica utilizada (Barrios, 2010; García, Kestler, Castillo, Herrera, & Pérez, 2013; García, Pérez, & Herrera, 2011; Zelaya et al., 2008). En el presente estudio se determinó un porcentaje de positividad global de 46.49%. Comparativamente, en países donde se ha estudiado la posible causalidad de ERCD y leptospirosis, en Nicaragua la proporción de individuos seropositivos fue del 29% (Riefkohl et al., 2017) en tanto que en Taiwán se reportó 86.4% y 33.9% de positividad en una región endémica y no endémica, respectivamente (Yang et al., 2015), utilizando en ambos estudios MAT como metodología de diagnóstico.

A pesar de que MAT es la prueba serológica de elección, este método requiere un alto costo y elevado nivel de experiencia técnica relegando su aplicación a laboratorios especializados (Niloofa et al., 2015) no disponibles en el país al momento de la realización del estudio. Investigaciones realizadas en Guatemala han mostrado una buena correlación de IgG frente a MAT; en una población urbana, se determinó que el 30.3 % de 119 muestras analizadas presentaron anticuerpos anti *Leptospira* con MAT, con una correlación de 72% frente a IgG y un índice kappa de 0,36 (concordancia discreta, según *Landis y Koch*) (García et al., 2011). En otro estudio en el que se incluyeron habitantes de los asentamientos Santo Domingo “El Tuerto” (N: 90) y Manuel Colom Argueta (N: 43), se determinó una prevalencia de 74.4% y 77.78% con la prueba de MAT y de 79.0% y de 93.33% con ELISA, respectivamente. El 75.56 % de los resultados coincidieron en ambas pruebas (porcentaje de

acuerdo) con un índice kappa de 0.68 (concordancia buena, según *Landis y Koch*) (García et al., 2013).

El primer estudio en demostrar que la exposición humana crónica a la leptospirosis puede conducir al deterioro función renal y que esta está asociada significativamente con la prevalencia y severidad de la ERC fue realizado en Taiwán. De 3045 participantes, los individuos con exposición previa a *Leptospira* (definidos por anticuerpos anti-leptospira por los títulos de la prueba de aglutinación microscópica (MAT)) revelaron un menor nivel de eTFG ($98,3 \pm 0,4$ vs $100,8 \pm 0,6$ ml / min por $1,73$ m², $p < 0,001$) y un mayor porcentaje de ERC, particularmente en estadio 3a-5 (14,4% vs 8,5%), que aquellos sin exposición a la *Leptospira*. El análisis de regresión lineal multivariable indicó la asociación entre infección por *Leptospira* y el eTFG más bajo (95% CI -4,15 a -1,93, $P < 0,001$). En el mismo estudio se dio seguimiento por 2 años a una cohorte de 88 pacientes provenientes de una población endémica de leptospirosis, los sujetos con un título de MAT > 400 mostraron una disminución de la eTFG y una mayor razón KIM1/Cr en comparación con los que tienen títulos más bajos de MAT ($P < 0,05$) (Yang et al., 2015). Otro estudio en el que se demostró una seroprevalencia de *Leptospira* mayor entre los cortadores de caña (59%) reportó además que los sujetos seropositivos tenían concentraciones más altas de NGAL (Media relativa: 1,28; IC del 95%: 0,94 a 1,75) en comparación con aquellos que fueron seronegativos (Riefkohl et al., 2017).

En el presente estudio no se demostró una asociación entre leptospirosis crónica y ERCD. En el grupo control, no existió diferencia significativa entre los sujetos con anticuerpos anti *Leptospira* positivo y negativo en cuanto a los niveles de proteína/creatinina en orina (0.196 vs. 0.124, $p 0.2035$) y tasa de filtrado glomerular (117.91 vs. 121.56, $p 0.691$). Sin embargo, se debe recalcar que durante el tamizaje de controles se encontraron 12 sujetos con alteraciones en la función renal: 6/12 (50%) presentaban una creatinina > 1.30 mg/dL, 9/12 (75%) tenían una relación proteína/creatinina > 0.20 , 2/12 (16.67%) mostraron una TFG < 60 , excluidos del análisis en el estudio. De éstos, 10/12 pacientes (83.33%) tenía anticuerpos anti *Leptospira* positivos. La enfermedad renal crónica está asociada a otros factores como sobrepeso e hipertensión arterial, en el grupo control 24/57 (42.1%) tenían un IMC por encima del valor normal y 25/57 (43.86%) HTA grado I y II de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana del Corazón. Así mismo se encontró que 33/57 (57.90%) de ellos tenía un ácido úrico mayor de 6mg/dL, característica habitual en pacientes con ERCD. En el sub análisis realizado en aquellos controles con presión arterial elevada 20/57 (35.09%) se determinó que: 11/20 (55%) tenían un IMC normal, 13/20 (65%) presentaban anticuerpos anti *Leptospira* positiva y 9/20 (45%) ácido úrico mayor de 6 mg/dL. Estudios que permitan evaluar la asociación entre estos factores y el desarrollo temprano de enfermedad renal son necesarios.

El valor agregado de la prueba de MAT supone la identificación de serovares. Estudios previos en Guatemala han reportado dentro de los serovares circulantes *australis*, *lanka*, *pyrogenes*, *canicola*, *hebdomadis*, *icterohaemorrhagiae*, *pomona*, *javanica* y *serjoe* (Barrios, 2010), cada uno de ellos comúnmente asociados con reservorios animales particulares. En Nicaragua, donde estudiaron la seropositividad mediante MAT y su asociación con marcadores de daño renal se reportó una mayor presencia de *bratislava*,

canicola e icterohaemorrhagiae (Riefkohl et al., 2017), en Sri Lanka el serovar reportado fue *hebdomadis* y *rachmati* (Tanaka et al., 2016). En Taiwán el estudio fue conducido en una región endémica para el serotipo *Leptospira santarosai* serovar *shermani* (Yang et al., 2015).

Cabe destacar que los títulos más altos para un serovar no necesariamente representan el serovar infectante dado el número de reacciones paradójicas y cruzadas. Tian et al. (2011) demostraron que la proteína de la membrana externa de *Leptospira santarosai* serovar *Shermani* puede estimular la producción de matriz extracelular a través de una cascada asociada a TLR2, revelando los posibles mecanismos de fibrosis y enfermedad tubulointersticial luego de infección por *Leptospira*. Debe confirmarse de manera prospectiva si los distintos serovares ejercen diferentes efectos sobre el deterioro de la función renal (Yang, 2018).

Se propone que la infección por *Leptospira* debe ser estudiada a profundidad para entender los posibles mecanismos relacionados a ERCD. Es importante continuar con estudios que puedan definir la posible causalidad entre ERCD y leptospirosis en el país utilizando diversas metodologías entre ellas MAT y medición de biomarcadores, así como estudios de cohorte que permitan evaluar el deterioro renal en el tiempo de aquellos sujetos seropositivos.

14. Conclusiones

- 14.1. Se determinó que el 46.49% de la población estudiada es positiva para la presencia de anticuerpos IgG para *Leptospira* mediante la metodología Elisa. 20/57 (35.08%) de los casos versus 33/57 (57.89%) de los controles con un OR 0.39 (IC 95% 0.18-0.84).
- 14.2. No existe asociación entre la presencia de anticuerpos IgG *Leptospira* y enfermedad renal crónica de causa desconocida.
- 14.3. En el grupo control, no existe diferencia significativa entre los sujetos con anticuerpos anti *Leptospira* positivo y negativo en cuanto a los niveles de proteína/creatinina en orina (0.196 vs. 0.124, p 0.2035) y tasa de filtrado glomerular (117.91 vs. 121.56, p 0.691).

15. Impacto esperado

La información generada en este estudio permitió conocer datos sobre la posible causalidad entre ERCD y leptospirosis, hasta ahora desconocidas en el país. La información permite hacer comparaciones a nivel global de acuerdo a datos publicados por otras regiones. Se espera con los resultados poder impactar haciéndose énfasis en desarrollar una línea de investigación que responda a preguntas más profundas.

Las comunidades afectadas y los pacientes en quienes se detectó anomalías en su función renal serán sometidas a intervenciones médicas relacionadas con la enfermedad por el equipo de nefrólogos especialistas del seguro social.

16. Referencias

- Bandara, M., Ananda, M., Wickramage, K., Berger, E., & Agampodi, S. (2014). Globalization of leptospirosis through travel and migration. *Globalization and Health*, 10(1), 61.
- Barrios, J. (2010). Determinación de Anticuerpos anti *Leptospira* en pacientes con serología negativa para Dengue, referidos al Laboratorio Nacional de Salud en el año 2005 (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala.
- Bello, S., Rodríguez, M., Paredes, A., Mendivelso, F., Walteros, D., Rodríguez, F., & Realpe, M. E. (2013). Comportamiento de la vigilancia epidemiológica de la leptospirosis humana en Colombia, 2007-2011. *Biomédica*, 33(1), 153-160.
- Correa-Rotter, R., Wesseling, C., & Johnson, R. J. (2014). CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(3), 506-520.
- Costa, F., Hagan, J. E., Calcagno, J., Kane, M., Torgerson, P., Martinez-Silveira, M. S., ... Ko, A. I. (2015). Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), e0003898.
- Covic, A., Goldsmith, D. J., Gusbeth-Tatomir, P., Seica, A., & Covic, M. (2003). A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 18(6), 1128-1134.
- Cusumano, A. M., Rosa-Diez, G. J., & González-Bedat, M. C. (2016). Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World Journal of Nephrology*, 5(5), 389.
- Díaz, S., Barrios, J., & Menes, S. (2009). Reporte epidemiológico sobre la leptospirosis. Guatemala: Laboratorio Nacional de Salud.
- Ferreiro, A., Álvarez-Estévez, G., Cerdas-Calderón, M., Cruz-Trujillo, Z., Mena, E., Reyes, M., ... Ordúñez, P. (2016). Confirmed clinical case of chronic kidney disease of nontraditional causes in agricultural communities in Central America: A case definition for surveillance. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 40(5), 301-308.
- Galindo, S. (2008). Determinación de anticuerpos anti *Leptospira* en donadores de sangre del Hospital General San Juan de Dios (Tesis de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Guatemala.
- Gamage, C. D., & Sarathkumara, Y. D. (2016). Chronic kidney disease of uncertain etiology in Sri Lanka: Are leptospirosis and Hantaviral infection likely causes? *Medical Hypotheses*, 91, 16-19.
- García, M., L., Kestler, R., O., Castillo, L del C., Herrera, M., E., & Pérez, A., L. (2013). Prevalencia de anticuerpos anti *Leptospira* spp en la población de dos asentamientos de la ciudad de Guatemala (Inf-2012-33). Guatemala: Universidad de San Carlos de

Guatemala, Dirección General de Investigación, Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud.

- García, M., L., Pérez, A., L., & Herrera, M., E. (2011). Seroprevalencia de la leptospirosis humana en un asentamiento ubicado en la ciudad de Guatemala. (Inf-2011-43). Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Dirección General de Investigación, Programa Universitario de Investigación Interdisciplinaria en Salud.
- González-Bedat, M., Rosa-Diez, G., Pecoits-Filho, R., Ferreiro, A., García-García, G., Cusumano, A., ... Douthat, W. (2015). Burden of disease: prevalence and incidence of ESRD in Latin America. *Clinical Nephrology*, 83(7 Suppl 1), 3-6.
- Gorostidi, M., Santamaría, R., Alcázar, R., Fernández-Fresnedo, G., Galcerán, J. M., Goicoechea, M., ... Aranda, P. (2014). Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 34(3), 302-316.
- Herath, N. J., Kularatne, S. A., Weerakoon, K. G., Wazil, A., Subasinghe, N., & Ratnatunga, N. V. (2014). Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka. *BMC Research Notes*, 7(1), 398.
- Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S., & Hobbs, F. R. (2016). Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 11(7), e0158765.
- Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., ... Yang, C. W. (2013). Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet*, 382(9888), 260-272.
- Laux, T. S., Barnoya, J., Cipriano, E., Herrera, E., Lopez, N., Polo, V. S., & Rothstein, M. (2016). Prevalence of chronic kidney disease of non-traditional causes in patients on hemodialysis in southwest Guatemala. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 39(4), 186-193.
- Laux, T. S., Barnoya, J., Guerrero, D. R., & Rothstein, M. (2015). Dialysis enrollment patterns in Guatemala: evidence of the chronic kidney disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrology*, 16(1), 54.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2015). *Análisis de situación epidemiológico de enfermedades no transmisibles*. Guatemala: Autor.
- Mullan, S., & Panwala, T. H. (2016). Polymerase Chain Reaction: An Important Tool for Early Diagnosis of Leptospirosis Cases. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(12), DC08.
- Niloofo, R., Fernando, N., de Silva, N. L., Karunanayake, L., Wickramasinghe, H., Dikmadugoda, N., ... Rajapakse, S. (2015). Diagnosis of leptospirosis: comparison between microscopic agglutination test, IgM-ELISA and IgM rapid immunochromatography test. *PloS One*, 10(6), e0129236.
- Pulido-Villamarín, A., Carreño-Beltrán, G., Mercado-Reyes, M., & Ramírez-Bulla, P. (2014). Situación epidemiológica de la leptospirosis humana en Centroamérica,

- Suramérica y el Caribe. *Universitas Scientiarum*, 19(3), 247-264.
- Radhakrishnan, J., Remuzzi, G., Saran, R., Williams, D. E., Rios-Burrows, N., Powe, N., ... Hoy, W. E. (2014). Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. *Kidney International*, 86(2), 246-250.
- Riefkohl, A., Ramírez-Rubio, O., Laws, R. L., McClean, M. D., Weiner, D. E., Kaufman, J. S., ... Sánchez, J. M. (2017). Leptospira seropositivity as a risk factor for Mesoamerican Nephropathy. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. doi: 10.1080/10773525.2016.1275462.
- Tanaka, K., Tanabe, K., Nishii, N., Takiue, K., Sugiyama, H., & Wada, J. (2017). Sustained Tubulointerstitial Inflammation in Kidney with Severe Leptospirosis. *Internal Medicine*, 56(10), 1179-1184.
- Tian, Y. C., Hung, C. C., Li, Y. J., Chen, Y. C., Chang, M. Y., Yen, T. H., ... & Yang, C. W. (2011). Leptospira santarosai Serovar Shermani detergent extract induces an increase in fibronectin production through a Toll-like receptor 2-mediated pathway. *Infection and immunity*, 79(3), 1134-1142.
- Unidad Nacional Enfermo Renal Crónico (Unaerc). (2015). Estadísticas. Recuperado de <http://unaerc.gob.gt/>
- Wijkström, J., González-Quiroz, M., Hernández, M., Trujillo, Z., Hultenby, K., Ring, A., ... Wernerson, A. (2017). Renal Morphology, Clinical Findings, and Progression Rate in Mesoamerican Nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 69(5), 626-636.
- Yang, C. W. (2018). Leptospirosis renal disease: emerging culprit of chronic kidney disease unknown etiology. *Nephron*, 138(2), 129-136.
- Yang, H. Y., Hung, C. C., Liu, S. H., Guo, Y. G., Chen, Y. C., Ko, Y. C., ... Hsu, H. H. (2015). Overlooked risk for chronic kidney disease after leptospiral infection: a population-based survey and epidemiological cohort evidence. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(10), e0004105.
- Zelaya, B., García, M., Villagrán, C., Velásquez, M., Sikahall, S., Galindo, S. y Días, R. (2008). Prevalencia de Leptospira en la aldea El Milagro, Masagua, Escuintla (FODECYT No. 91.06). Guatemala: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Secretaria Nacional de Ciencia y Tecnología, Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Zunino, E., & Pizarro, R. (2007). Leptospirosis: Puesta al día. *Revista Chilena de Infectología*, 24(3), 220-226.

17. Apéndice

Tabla 1. Características demográficas

Variable	Casos N (%)	Controles N (%)	Valor <i>p</i>
Número Total	57	57	
Edad	34.035 ± 5.095	26.667 ± 6.139	1.24
Masculino	51 (89.47)	52 (91.23)	0.751
Etnia ladina	54 (94.77)	57 (100)	0.079
Trabajador agrícola	52 (91.23)	50 (87.72)	0.361
Escolaridad			0.41
Analfabeta	3 (5.26)	1 (1.75)	
Primaria	37 (64.91)	38 (66.67)	
Básicos	8 (14.04)	7 (12.28)	
Diversificado	7 (12.28)	11 (19.30)	
Universitario	2 (3.51)	0	

Tabla 2. Seroprevalencia de leptospirosis

Variable	Casos N (%)	Controles N (%)	Valor <i>p</i>
IgG Leptospira			
Negativo	37 (64.92)	24 (42.11)	
Positivo	20 (35.08)	33 (57.89)	0.015

Tabla 3. Características de acuerdo a positividad de anticuerpos

	LEPTOSPIRA +	LEPTOSPIRA –
Edad	27.32	25.86
Trabajador agrícola	29 (82.86%)	23 (95.83%)
Peso	70.32	69.07
PA sistólica/diastólica	128/79.83	129.91/78.71
Glucosa	94	91.83
Creatinina	0.99	0.93
Ácido úrico	6.73	6.36
Relación P/C orina	0.196	0.124
% >0.20	8 (22.86)	2 (8.33)
TFG	117.91	121.56

Figura 1. Diagrama de dispersión. a) seroprevalencia de *Leptospira* y relación proteína/creatinina en orina, b) seroprevalencia de *Leptospira* y tasa de filtrado glomerular

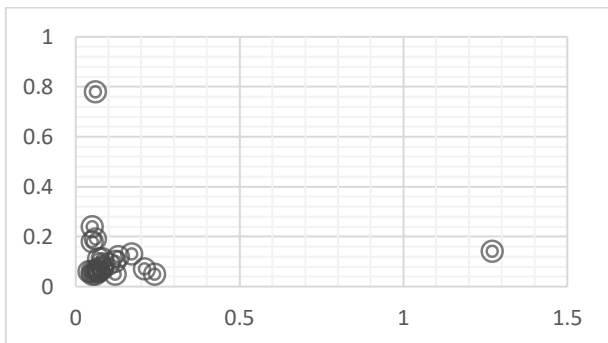


Figura 1a

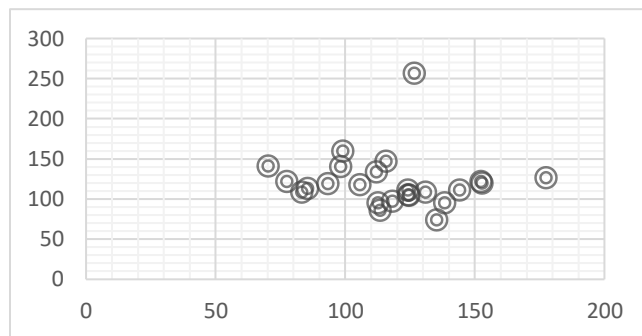



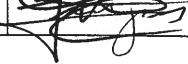


Figura 1b

Equipo de Investigación

Contratados por contraparte y colaboradores	
Nombre	Firma
Vicente Sánchez Polo	
Ever Cipriano	

Contratados por la Dirección General de Investigación					
Nombre	Categoría	Registro de personal	PAGO DIGI		Firma
			Si	No	
Miriam Canet	Coordinador	20160545	x		
José Loaiza	Investigador III	20180516	x		

Guatemala, 15 de octubre de 2018



Miriam Johanna Canet Elgueta
Coordinadora Proyecto de Investigación



Dra. Hilda Valencia de Abril
Coordinadora Programa Universitario de Investigación
Interdisciplinaria en Salud -PUIIS-



Ing. Agr. Julio Rufino Salazar
Vo. Bo. Coordinador General de Programas