



Nefropatía de los trabajadores agrícolas de Centroamérica o nefropatía mesoamericana

Dra. Zulma Cruz de Trujillo

DEFINICIÓN

Es una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC), por causas aún no completamente claras, que parece afectar principalmente a hombres jóvenes, que realizan trabajos extenuantes, a altas temperaturas. Es mayormente descrita entre trabajadores de la agricultura que viven en la costa del Pacífico mesoamericano, con algunos reportes que incluyen al sur de México, Guatemala y Costa Rica; la mayoría de reportes proviene de El Salvador y Nicaragua.

Los estudios iniciales de esta nefropatía se caracterizan por:

- 1) Evidenciar la falta de recursos para investigación.
- 2) Ser, la mayoría, de diseño transversal.
- 3) Utilizar, principalmente, cuestionarios para obtener información médica, ocupacional y medioambiental, lo cual tiene mayor potencial de errores y sesgos; sin embargo, estos estudios han permitido tener información sobre la prevalencia de ERC en esas comunidades, independientemente de las variaciones regionales, así como aportar evidencia sobre ciertas hipótesis acerca de las posibles causas.
- 4) Utilizar la determinación de la creatinemia para estimar la tasa de filtrado glomerular (eTFG), y sólo medir una determinación (no los tres meses requeridos para clasificar un caso como ERC): asimismo, han utilizado la determinación de albuminuria como marcador de daño renal.

La primera publicación se realizó en El Salvador en el año 2000, con hallazgos diferentes a los reportados en la literatura, y fue reforzada por posteriores investigaciones de El Salvador, Nicaragua y Costa Rica, que informan sobre la alta frecuencia de esta nefropatía en la región.

INVESTIGACIONES SOBRE LA NEFROPATÍA DE LOS TRABAJADORES AGRÍCOLAS DE CENTROAMÉRICA

Guatemala:

- **Año 2015:** se publicó un artículo, con 3.105 pacientes con ERC terminal (ERCT), en hemodiálisis y diálisis peritoneal y se encontró un discreto incremento en el género masculino (51,2% contra 48,8% de mujeres). Este estudio no mencionó la etiología de la ERCT, pero hizo énfasis en que la región sur de Guatemala (zona de la Costa Pacífica) se



caracteriza por ser particularmente pobre, y es donde se ubica la principal zona de cultivo de caña de azúcar y donde se reportan las temperaturas más altas del país.

El Salvador:

- **Año 2000:** se estudiaron 205 pacientes en tratamiento de reemplazo renal del principal hospital del país, de los cuales 135 (68%) no tenían una causa identificable de ERCT, 74% eran hombres, 65% tenía entre 40 y 59 años, y 49% trabajaba en la agricultura.
- **Año 2003:** se realizó un estudio transversal conducido por la Organización Panamericana de la Salud/Red de Hospitales, en el que se incluyó 830 pacientes. La etiología de la ERCT fue desconocida en el 67% de los casos, hubo predominio del sexo masculino (71%), y la mayor mortalidad se encontró en pacientes con edades comprendidas entre 50 y 59 años. Los tres departamentos con mayor tasa de prevalencia eran de la zona costera del país: La Paz (25 x 100 000), San Miguel (18 x 100 000) y San Vicente (18 x 100 000).
- **Año 2005:** una investigación transversal, en población general, comparó dos zonas del país en busca de casos de ERC (definida como una creatinina sérica >1,5 mg/dl): una ubicada a <500 m sobre el nivel del mar (snm) (n=291) y otra a >500 msnm (n=62). Se encontró 37 pacientes con ERC, todos los cuales vivían a <500 msnm, con presencia de microalbuminuria en el 81% de los casos. En el análisis multivariado, los principales factores de riesgo fueron el vivir en zona costera a <500 msnm (OR [odds ratio]: 8,04), la edad entre 40 a 60 años (OR: 4,28) y >60 años (OR: 5,82) (p <0,0005). El ser agricultor, la exposición a pesticidas y el etilismo frecuente resultaron características muy comunes, pero no predictores ni asociados a la presencia de proteinuria o elevación en la creatinina sérica.
- **Año 2009:** el Ministerio de Salud realizó una investigación en la región del Bajo Lempa, incluyendo 775 sujetos, de los cuales 139 tuvieron diagnóstico de ERC; de esos últimos pacientes, 88 eran hombres, y en el 86% la etiología no fue diabetes ni hipertensión arterial (HTA). Los tres factores de riesgo más importantes para ERC fueron: historia de infecciones previas (parásitos y malaria), consumo de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y consumo de plantas medicinales. En el análisis multivariado para identificar factores de riesgo de ERC, se encontró que sólo el género masculino (p <0,05) y tener HTA (p <0,03) fueron variables predictoras significativas.
- **Año 2012:** se estudiaron cinco comunidades, que fueron clasificadas según la actividad laboral que desempeñaba la población y su ubicación en msnm. Las primeras dos comunidades se ubicaban a <500 msnm y trabajaban en el cultivo de la caña de azúcar; la tercera comunidad también trabajaba en la caña de azúcar, pero estaba ubicada a >500 msnm; la cuarta comunidad se dedicaba al cultivo del café a 1.650 msnm, y la quinta era una zona urbana no dedicada a la agricultura, ubicada a 650 msnm. Los resultados revelaron que una creatinina >1,2 mg/dl estaba presente en un 60% de los hombres que trabajan en el cultivo de la caña de azúcar a nivel del mar (p <0,001), así como una eTFG,



por MDRD, $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, en el 37%, y por CKD-EPI, en el 28% (sin proteinuria, en la mayoría de los casos). Los principales factores significativos para predecir una elevación de la creatinina sérica fueron el residir en las zonas bajas de la costa, el cultivar caña de azúcar en zonas costeras y haber trabajado tanto en cultivo de algodón, en el pasado, y cultivo de azúcar, en la actualidad.

- **Año 2014:** en un segundo estudio del Ministerio de Salud, en tres comunidades del país: Bajo Lempa, Guayapa Abajo y Las Brisas ($n=2.388$, mayores de 18 años), la prevalencia de pacientes con ERC fue 18%. La etiología de la ERCT fue desconocida en el 52%, descartándose diabetes e HTA como causa. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de ERC fueron el consumo de AINE (84%), el contacto con agroquímicos (49%) y trabajar en la agricultura (31%).

Nicaragua:

- **Año 2010:** se realizó un estudio transversal en 1.096 sujetos (479 hombres y 617 mujeres), con edades entre 20 a 60 años. Se evaluó la disminución de la eTFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en cinco villas con distintas actividades. En la primera, la población laboraba en minería y cultivo de subsistencia, y el porcentaje de sujetos con disminución del filtrado glomerular fue, en su mayoría, hombres, 18% vs. 5% de mujeres ($p < 0,001$). La segunda villa trabajaba en el cultivo de banana y caña de azúcar, y fue la que mostró la mayor prevalencia ERC, en 22% de hombres vs. 6% de mujeres ($p < 0,001$). El tercer grupo fue de pescadores, su prevalencia de ERC fue 13% en hombres vs. 4% de mujeres. La cuarta población se desempeñaba en servicios varios, y en ella no se encontró ningún paciente con ERC, mientras que la quinta población fue de trabajadores del cultivo del café, y en ella se encontró 7% de los hombres con ERC y ninguna mujer afectada. El grupo etario de mayor riesgo fue el de 50 a 60 años, y no se encontró una causa etiológica clara.
- En la región de Quezalguaque se estudió transversalmente a 771 sujetos, entre los cuales el 13% tenía una eTFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (la mayoría se encontraba en los estadios 3 y 4 de ERC) y, de ellos, el 88% residía en zonas de baja altitud ($<500 \text{ msnm}$), la mayoría era de hombres (60% vs. 38% de mujeres) y la edad fue 55 ± 17 años. En este estudio, se demostró una alta prevalencia de ERC en los pobladores de Quezalguaque, comparados con población de la misma edad y género de EEUU, primordialmente, en hombres entre 42 a 57 años.
- En otro estudio, se evaluaron 424 individuos, 151 de los cuales trabajaban en la agricultura. La prevalencia de eTFG $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ fue 42% en hombres vs. 10% en mujeres (relación 4:3; $p < 0,0001$). La etiología no se asoció a diabetes, consumo de AINE o HTA, y la presencia de microalbuminuria fue muy baja ($<10\%$, $p < 0,0001$). Dentro de los factores de riesgo para desarrollar ERC en estas comunidades agrícolas, el más importante fue el incremento de días en la corta de caña de azúcar, en época seca (OR 5,86, IC [intervalo de



confianza] 95%: 2,45-14,01), inhalación involuntaria de pesticidas (OR: 3,31; IC 95%: 1,32-8,31), y masticar caña de azúcar (OR: 3,24; IC 95%: 1,39-7,58).

- En otro estudio transversal, en el Departamento de León, que incluyó 2.493 personas, se encontró 493 (20%) sujetos con eTFG de 60-90 ml/min/1,73m² y 208 (8%) con eTFG <60 ml/min/1,73 m². Los factores de riesgo significativos para predecir ERC fueron la edad entre 50-59 años, provenir del área rural, baja escolaridad y tener más de 15 años de trabajar en la agricultura (p <0,0001).

Costa Rica:

- En un estudio del año 2000, la prevalencia de esta zona fue de 193 pmp (por millón de población), y las principales causas fueron nefropatía diabética e HTA. Por el contrario, en la provincia de Guanacaste, entre 1995 y 2000, el número de casos con ERCT ha alcanzado proporciones epidémicas; la mayoría de los afectados son hombres jóvenes, con edades entre 20 y 40 años, y tienen un patrón histopatológico compatible con nefritis túbulo intersticial. La mortalidad por ERCT se ve aumentada, en Guanacaste, en edades alrededor de 29 años, incrementándose de 5,8 x 100 000 habitantes, en 1970, a 75 x 100 000 habitantes, entre 2007 y 2012.

MORTALIDAD

Centroamérica ha presentado durante las últimas dos décadas un desconcertante aumento de la ERCT, la que es causante de miles de muertes. De acuerdo con los datos disponibles, la mayor mortalidad por insuficiencia renal crónica (CIE-10 N18 [Clasificación Internacional de Enfermedades; glomerulonefritis esclerosante difusa]) corresponde, en orden decreciente, a Nicaragua (43 x 100 000 habitantes), El Salvador (42 x 100 000), Perú (19 x 100 000), Guatemala (14 x 100 000) y Panamá (12 x 100 000). Canadá y Cuba han notificado las tasas más bajas de mortalidad de la región; así, 17 veces mayor, fue la mortalidad en Nicaragua y El Salvador comparada con Cuba, triplicando, además, en varones comparados con mujeres.

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO

- Trabajo físico extenuante y clima cálido en zonas costeras a <500 msnm.
- Trabajar en la agricultura, especialmente en cultivos de caña de azúcar, banana, cultivo de subsistencia, arroz, maíz, frijol.
- Género masculino.
- Edades entre 50 y 59 años.
- Pobreza y bajo nivel socioeconómico.
- Uso de AINE y medicina herbaria.
- Exposición a pesticidas u otros agroquímicos.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Esta patología no presenta síntomas o síntomas específicos; es una enfermedad que pasa inadvertida, y muchos de los pacientes ingresan a los hospitales por alteraciones electrolíticas. Los pacientes consultan, principalmente, a los dependientes de farmacia o médicos generales, quienes indican, frecuentemente, AINE, antibióticos (sin confirmar el diagnóstico de infección) o diuréticos. Otros pacientes se automedican con medicina herbaria tradicional, para aliviar sus síntomas.

Los síntomas más frecuentes incluyen: espasmos musculares, calambres, artralgias, síndrome disúrico, nicturia, náuseas, vómitos, mareos, cefalea, astenia, diaforesis profusa, disnea, dolor lumbar, edema de manos y pies. Los signos más frecuentes son: normotensión o hipertensión leve, en los estadios avanzados. El peso es variable, ya que algunos estudios demuestran peso normal, y otros, sobrepeso u obesidad.

Los hallazgos de laboratorio y gabinete incluyen: hiperuricemia, hipokalemia, hiponatremia, hiperfosfatemia e hipermagnesemia. A veces, pueden encontrarse marcadores de daño tubular, como NAG, NGAL, IL-18 o beta 2 microglobulina. Frecuentemente, se observa deterioro de la función renal, con aumento de la creatinina sérica y disminución de la TFG, y microalbuminuria. El ultrasonido renal, frecuentemente, muestra riñones pequeños.

PATOGÉNESIS

La primera hipótesis se dio con las primeras biopsias renales realizadas en El Salvador, en las que se encontraron datos de isquemia glomerular, por lo que se planteó la posibilidad de eventos repetidos de deshidratación, en sujetos que realizan trabajo físico extenuante en un clima cálido y húmedo. En la actualidad, existe evidencia de que la injuria renal aguda (IRA) puede llevar a ERC y ERCT, pero el mecanismo de cómo ese proceso se desarrolla es poco claro. La causa del daño renal, en esta nefropatía, puede ser la presencia de episodios únicos o repetidos de IRA secundaria a deshidratación, consumo frecuente AINE, rhabdomiólisis o una combinación de estos factores; lo anterior puede tener una evolución subclínica que, por no ser diagnosticado oportunamente, puede llevar a ERCT.

Recientemente, se han descrito síntomas y signos de estrés térmico en trabajadores de la caña de azúcar en Costa Rica y El Salvador. Por otro lado, una investigación en Brasil reportó IRA en cinco de 28 sujetos sanos, al final de la zafra, con presencia de deshidratación y depresión de volumen en los trabajadores, aumento de la creatinfosfoquinasa (CPK), asociado a rhabdomiólisis, datos de inflamación sistémica y estrés oxidativo, con elevación significativa de malondialdehído. En modelos animales, hay dos hipótesis de lesión renal: una, asociada a hiperuricemia por el metabolismo de la fructuosa, en la que se produce hipoperfusión glomerular, y la otra, por activación del paso del polirol, lo que incrementa los niveles de fructuosa en la corteza renal durante



los episodios de deshidratación, causando pérdida de energía en el túbulo proximal, estrés oxidativo e inflamación. Hay otras hipótesis, pero la del estrés térmico es la que hasta el momento tiene mayor apoyo en evidencia.

Debe recalcar, sin embargo, que se necesitan más estudios para conocer los mecanismos involucrados en la patogenia de esta enfermedad.

HISTOPATOLOGÍA

Se han realizado tres estudios, con biopsias renales, dos en El Salvador y uno en Nicaragua (en total 76 pacientes). Los principales hallazgos reportados son:

- *Túbulointersticial*: atrofia y fibrosis tubular, e infiltración de monocitos leve a moderada, en los estadios avanzados.
- *Glomérulos*: glomeruloesclerosis, hipertrofia e isquemia glomerular, con presencia de engrosamiento de la cápsula de Bowman y corrugaciones de la membrana basal glomerular. Expansión de la matriz mesangial, sin aumento de células mesangiales.
- *Lesiones vasculares*: mínimas lesiones de los vasos, con engrosamiento de la media y vacuolización.
- *Inmunofluorescencia*: negativa.

CRITERIOS PARA CONFIRMAR UN CASO DE ERC NO TRADICIONAL

Los criterios que se han acordado para confirmar un caso de ERC no tradicional, como el de la nefropatía de los trabajadores agrícolas de Centroamérica son:

- TFG <60 ml/min/1,73 m² confirmada y persistente por, al menos, tres meses.
- Ausencia de proteinuria nefrótica, sólo proteinuria subnefrótica o microalbuminuria o microhematuria persistente, >tres meses.
- Ecografía renal que demuestre dos riñones morfológicamente simétricos, sin datos de obstrucción o anomalías estructurales.
- Edad entre 10 y 59 años.
- Se debe descartar cualquier causa tradicional de ERC, como diabetes *mellitus*, HTA, uropatía obstructiva, enfermedades renales hereditarias, etc.

RECOMENDACIONES

- Ante la sospecha de un caso, el paciente debe ser referido al nefrólogo, para completar el estudio etiológico y diagnóstico (que debe incluir biopsia renal).
- El tratamiento debe ajustarse a las Guías de ERC en estadios 1-4, de SLANH o KDIGO.
- Fomentar la vigilancia epidemiológica de esta entidad en Latinoamérica.



- El manejo debe ser holístico, mejorando las condiciones sanitarias, comunitarias, económicas, educativas y laborales.
- Debe manejarse la hiperuricemia y las alteraciones electrolíticas crónicas, implementarse medidas dietéticas, y evitar el consumo de nefrotóxicos (p. ej.: AINE, aminoglucósidos, medicina herbaria tradicional de efecto no científicamente comprobado). En estadios avanzados, se debe ofrecer terapias dialíticas óptimas, con acceso a trasplante (por tratarse de una población joven), y acompañarse del manejo adyuvante apropiado (de la anemia, del metabolismo mineral, etc.).

REFERENCIAS

1. Mesoamerican nephropathy Technical Series SALTRA Program for Work, Environment and Health in Central America (SALTRA). www.salta.una.ac.cr
<http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>

2. La enfermedad renal crónica de las comunidades agrícolas de Centroamérica OPS/OMS, 152ª sesión del comité ejecutivo/ 2013.
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D22777

3. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:506.

4. Wijkström J, Leiva R, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:908.