

# Características clínicas de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas

Raúl Herrera, Carlos M. Orantes, Miguel Almaguer, Pedro Alfonso, Héctor D. Bayarre, Irma M. Leyva, Magaly J. Smith, Ricardo A. Cubias, Carlos G. Torres, Walter O. Almendárez, Francisco R. Cubias, Fabrizio E. Morales, Salvador Magaña, Juan C. Amaya, Edgard Perdomo, Mercedes C. Ventura, Juan F. Villatoro, Xavier F. Vela, Susana M. Zelaya, Delmy V. Granados, Eduardo Vela, Patricia Orellana, Reynaldo Hevia, E. Jackeline Fuentes, Reinaldo Mañalich, Raymed Bacallao, Mario Ugarte, María I. Arias, Jackelín Chávez, Nelson E. Flores, Claudia E. Aparicio

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** La enfermedad renal crónica es un serio problema de salud en El Salvador. Desde la década de 1990, allí ha habido un incremento de casos no asociados con factores de riesgo tradicionales. Es la segunda causa de muerte en hombres en edad > 18 años. En el 2009, fue la primera causa de muerte hospitalaria para los hombres y la quinta para las mujeres. La enfermedad no ha sido completamente estudiada.

**OBJETIVO** Caracterizar las manifestaciones clínicas (incluidas las extrarrenales) y la fisiopatología de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas.

**MÉTODOS** Se desarrolló un estudio clínico descriptivo en 46 participantes (36 hombres, 16 mujeres), identificados a través de un pesquaje poblacional de enfermedad renal crónica en 5 018 personas. Los criterios de inclusión fueron: edad 18–59 años, enfermedad renal crónica en estadios 2, 3a y 3b, o en estadios 3a y 3b con diabetes o hipertensión y sin proteinuria; examen de fondo de ojo normal; ausencia de anomalías estructurales en el ultrasonido y VIH-negativo. Los exámenes incluyeron determinantes sociales, evaluación psicológica, examen clínico por aparatos y sistemas, parámetros hematológicos y bioquímicos en sangre y orina, análisis del sedimento urinario, marcadores de daño renal, función glomerular y tubular, y las funciones de hígado, páncreas y pulmones. Se realizaron ultrasonido renal, prostático y ginecológico, Doppler ecocardiográfico y vascular periférico, y ultrasonido Doppler renal.

**RESULTADOS** La distribución de pacientes por estadios de enfermedad renal crónica: 2 (32.6%), 3a (23.9%), 3b (43.5%). La pobre-

za fue el principal determinante social observado. Prevalencia de factores de riesgo: exposición a agroquímicos (95.7%), trabajo agrícola (78.3%), sexo masculino (78.3%), sudoración profusa durante el trabajo (78.3%), malaria (43.5%), uso de AINES (41.3%), hipertensión (36.9%), diabetes (4.3%). Síntomas generales: artralgia (54.3%), astenia (52.2%), calambres (45.7%), desmayo (30.4%). Síntomas renales: nicturia (65.2%), disuria (39.1%), orina espumosa (63%). Marcadores de daño renal: macroalbuminuria (80.4%),  $\beta_2$  microglobulina (78.2%), NGAL (26.1%). Función renal: hipermagnesuria (100%), hiperfosfaturia (50%), hipernatriuria (45.7%), hiperpotasuria (23.9%), hipercalcemia (17.4%), poliuria electrolítica (43.5%), alcalosis metabólica (45.7%), hiponatremia (47.8%), hipocalcemia (39.1%), hipopotasemia (30.4%), hipomagnesemia (19.6%). Imágenes: el ultrasonido mostró hígado graso (93.5%) y el Doppler vascular mostró daño de las arterias tibiales (66.7%). Síntomas neurológicos: reflejos osteotendinosos anormales (45.6%), signo de Babinski y mioclonus (6.5%), hipoacusia neurosensorial (56.5%).

**CONCLUSIONES** Esta enfermedad renal crónica se comporta clínicamente como una nefropatía tubulointersticial crónica, pero con manifestaciones sistémicas no atribuibles a la enfermedad renal. Aunque los hombres agricultores predominaron, las mujeres y los adolescentes también estuvieron afectados. Los hallazgos apoyan una hipótesis de etiología multifactorial en la que juega un papel esencial la nefrotoxicidad por agentes del medioambiente.

**PALABRAS CLAVE** Enfermedad renal crónica, enfermedad ocupacional, nefropatía tubulointersticial, nefrotoxicidad, isquemia renal, determinantes sociales, El Salvador

## INTRODUCCIÓN

En América Central, desde los inicios de la década de 1990 se han reportado casos de enfermedad renal crónica no asociados con los factores de riesgo tradicionales (ERCnt), con afectación predominante en las comunidades agrícolas y en el hombre agricultor.[1] En el 2000, en Sri Lanka se hizo evidente que una ERC de causa desconocida estaba afectando a hombres agricultores cultivadores de arroz[2] y que sus características eran similares a la nefropatía endémica de los Balcanes.[3] Recientemente se han emitido reportes de casos similares de ERC en áreas rurales desde Egipto[4] e India, donde es conocida como nefropatía endémica de Udhanam.[5]

En América Central, un número de publicaciones han informado acerca de la enfermedad:

- En el 2002, el estudio de García-Trabanino sobre pacientes en diálisis en El Salvador (1999-2000), encontró que la causa de la enfermedad renal no pudo ser identificada en el 67% de los casos. Esto condujo a la sospecha de una relación con exposición ocupacional a insecticidas o plaguicidas.[6]

- En el año 2003, Domínguez analizó la prevalencia de ERC y los factores de riesgo en la costa del Pacífico del sur de México, Guatemala, El Salvador y Honduras, y encontró una asociación inversa entre la prevalencia de proteinuria y la altitud de los municipios. Entre los hombres con proteinuria en la costa (altitud  $\leq 200$ m), 71% no tenía signos de hipertensión (HT) o diabetes. El trabajo agrícola y el contacto con pesticidas fue común en las personas con ERC a todas las altitudes.[7]
- Las investigaciones realizadas por Sanoff en León y Chinandega, Nicaragua (2003), reportaron niveles endémicos de ERC en agricultores jóvenes, no relacionados con diabetes o hipertensión y asociados con exposiciones ambiental y ocupacional, condiciones de trabajo, consumo de alcohol casero (lijá) y la ingestión de >5 L de agua por día.[8]
- La prevalencia de terapia de reemplazo renal fue 12.5 casos por 100 000 habitantes en un estudio de pacientes en diálisis y trasplante renal efectuado en ocho hospitales salvadoreños de agosto a noviembre, 2003.[9]
- En el 2005, un estudio de García-Trabanino en comunidades agrícolas salvadoreñas detectó proteinuria en 45.7% de los residentes costeros versus 12.9% en aquellos que vivían en

altitudes elevadas. Los niveles elevados de glucosa en sangre fueron también más comunes en las áreas costeras que en las áreas  $\geq 500$  m por encima del nivel del mar (25% vs. 8%, respectivamente). La proteinuria no estuvo significativamente relacionada con el trabajo agrícola, los pesticidas o el consumo de alcohol.[10]

- Torres en el 2007 en un estudio transversal en la comunidad de ERC de causa desconocida en Nicaragua describió una prevalencia de niveles elevados de creatinina por encima del normal (definición:  $>1.2$  mg/dL en hombres y  $>0.9$  mg/dL en mujeres) de 31% en hombres y 24% en mujeres, todos trabajadores agrícolas en una comunidad a 100–300 m altitud.[11]
- De acuerdo con la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, en el 2008, El Salvador reportó que 531 pacientes recibieron terapia de reemplazo renal por millón de habitantes (pmh). De estos, 347 estaban en diálisis peritoneal, 121 en hemodiálisis y 63 habían recibido trasplantes renales, cifras por encima de la media de los países de Centro América con niveles similares de desarrollo económico.[12]

La ERC en El Salvador es un serio problema de salud y su epidemiología no es completamente conocida. En esa nación es la quinta causa de muerte en personas  $>18$  años y la segunda causa de muerte en los hombres. En el 2009, la prevalencia de terapia de reemplazo renal fue de 566 pmh.[13] De acuerdo con el Reporte Anual del Ministerio de Salud 2011–2012, la insuficiencia renal crónica (ERC en estadios 3–5) fue la tercera causa de muertes hospitalarias en adultos de ambos sexos (primera para los hombres y quinta para las mujeres), con una letalidad hospitalaria de 12%. [14]

Un estudio realizado en cinco comunidades agrícolas salvadoreñas —dos en la costa dedicadas al cultivo de la caña de azúcar, tres a 500 m de altitud con economías focalizadas en servicios y en cultivos no cañeros— encontró una prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) (tasa de filtración glomerular  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal) de 18% en la costa, comparado con 1% en comunidades a  $>500$  m. La proteinuria fue infrecuente, o de bajo grado, sin diferencias entre las comunidades. El estudio concluyó que el cultivo de la caña de azúcar en áreas costeras estuvo asociado con una disminución de la función renal en los pacientes estudiados, posiblemente relacionada con el trabajo extenuante en ambientes calientes con repetida depleción de volumen.[15]

El Estudio Nefrolempa (2009) en comunidades de la región del bajo Lempa reportó una prevalencia puntual en adultos de 17.9%, más elevada en hombres (25.7% vs. 11.8% en mujeres). La prevalencia de IRC (estadios 3–5), fue 9.8%, mayor en los hombres (17% vs. 4.1% en mujeres). Ni la diabetes ni la HT, ni alguna otra enfermedad renal primaria aconteció para la mayoría (54.7%) de los casos.[16] Otra investigación poblacional en El Salvador encontró una prevalencia de ERC en adultos de 15.4% (hombres 22.8%, mujeres 9.5%) y una prevalencia de IRC de 8.8% (hombres 15.9%, mujeres 3.2%). La prevalencia puntual de ERC observada varió de 13.3% a 21.1% (hombres: 13.1%–29%, mujeres: 13.4%–21.5%). La prevalencia puntual de IRC fue 13.3%, mayor en los hombres (22.4% vs. 3% en mujeres).[17]

Las consideraciones publicadas sobre la ERCcd en la región de la América Central concluyen que la enfermedad no ha sido completamente estudiada clínicamente o histopatológicamente.[1,18]

Este es el caso también de El Salvador, donde el conocimiento de su etiología, frecuencia y distribución tanto en la población general como en las comunidades agrícolas es incompleto, así como el conocimiento de su epidemiología, toxicoepidemiología, etiología, anatomía patológica y manifestaciones clínicas. El objetivo de este estudio fue caracterizar las manifestaciones clínicas (incluidas las extrarrenales) y la fisiopatología de la ERCcd en las comunidades agrícolas salvadoreñas.

### MÉTODOS

Se desarrolló un estudio clínico descriptivo en 46 participantes, identificados a través de un pesquijaje poblacional de ERC que abarcó 5 018 personas, en 11 comunidades agrícolas de cuatro regiones de El Salvador, de ellos, 2 388 tenían edad  $\geq 18$  años, de los cuales 431 tenían ERC, y de estos, 134 tenían edad  $<60$  años y en estadios 2, 3a y 3b de la enfermedad.[19] De estos pacientes, 60 dieron su consentimiento informado y 46 cumplieron con los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron: edades 18–59 años; ERCnt en estadios 2, 3a o 3b, o ERC en estadios 3a o 3b con diabetes o HT y sin proteinuria, reconfirmados previo a este estudio; examen de fondo de ojo normal; y ausencia de anomalías estructurales en el ultrasonido renal. Los criterios de exclusión fueron: ERC de causa conocida, VIH-positivo, y alguna condición clínica o social que impidiese su participación. Los pacientes estudiados residieron en cuatro departamentos: Usulután (28 pacientes), San Miguel (8 pacientes), Ahuachapán (7 pacientes) y Chalatenango (3 pacientes).

El período de estudio fue del 3 de marzo al 20 de abril, 2013. Los pacientes fueron hospitalizados en el Hospital Nacional San Juan de Dios en el Departamento de San Miguel. Participó un equipo de 70 investigadores de 22 especialidades biomédicas del Hospital Nacional de San Miguel y del Instituto Nacional de Salud, a solicitud del Ministerio de Salud de El Salvador y con la colaboración de la OPS y el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

**Variables estudiadas** Descritas en la Tabla 1.

**Colección de datos** El estudio fue concebido desde una perspectiva biopsicosocial. El estudio incluyó el análisis de los determinantes sociales, basado en una entrevista personal conducida por un sociólogo con un cuestionario diseñado a tales efectos que comprendía determinantes estructurales e intermedios de la vida de cada paciente. Esos componentes están referidos en la Tabla 1. A continuación de una historia clínica general e integral, los especialistas de diferentes disciplinas realizaron estudios detallados de los órganos y sistemas pertinentes a sus respectivas especialidades. Una psicóloga evaluó cada paciente, incluyendo rasgos de personalidad, patrones de conducta y respuesta psicológica a su enfermedad.

Para la evaluación nefrológica se diseñó un cuestionario específico; los análisis incluyeron citología de orina, cultivo de orina, exámenes de laboratorio de función renal y tubular, así como marcadores de daño renal. Se realizaron ultrasonidos de riñón, vejiga, próstata y ginecológico. La función cardiovascular fue evaluada por ECG, ecocardiografía Doppler, prueba ergométrica y ultrasonido Doppler de la vasculatura periférica. El sistema nervioso fue explorado por examen físico, suplementado por examen oftalmológico (incluidos fondo de ojo, tonometría y medición de la

Tabla 1: Variables estudiadas\*

Variable	Definición								
Edad (años)	Variable continua y por grupo de edades: 18-29; 30-39; 40-49; 50-59								
Sexo	Masculino, femenino								
Determinantes sociales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportado por el paciente durante la entrevista</li> <li>Acceso a los servicios de salud</li> <li>Educación completada (analfabeto, ciclos básicos, bachillerato, o universitario)</li> <li>Transportación (suficiente o insuficiente)</li> <li>Agua de consumo (potabilidad y procedencia)</li> <li>Energía eléctrica (casa electrificada o no)</li> <li>Ocupación (agricultor, pescador, ama de casa, técnico, profesional, estudiante, otra)</li> <li>Ingreso promedio económico mensual individual y familiar (bajo, medio, alto)</li> <li>Condiciones laborales (buenas, regulares y malas)</li> <li>Potencial contaminación del medio ambiente (ausencia de alcantarillado, botadero de basura cercano, pesticidas o fertilizantes de uso común en la comunidad, fábricas cercanas, temperatura ambiental alta y proximidad a fuentes de agua contaminadas)</li> <li>Vivienda (condiciones buenas, regulares, malas)</li> <li>Alimentación (adecuada o inadecuada)</li> </ul>								
Evaluación psicológica	Por entrevista con el paciente: rasgos globales de personalidad (extroversión, autocontrol, estabilidad, independencia); patrones conductuales Estado emocional (incluida reacción a la enfermedad:[20] depresión; ansiedad								
Enfermedad renal crónica[21]	Anormalidades estructurales o funcionales del riñón, presentes por > 3 meses, con implicaciones para la salud Criterios: Presencia de marcadores de daño renal o filtración glomerular <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>								
Enfermedad renal crónica de causas no tradicionales	ERC cuya causa no fuera atribuible a diabetes Mellitus, hipertensión arterial, causa urológica, enfermedad renal primaria o secundaria a otras enfermedades sistémicas								
Síntomas generales	Presente o ausente por aparatos y sistemas, referidos según su aparición en el tiempo								
Síntomas renales	Presente o ausente por aparatos y sistemas, referidos según su aparición en el tiempo								
Signos	Presente o ausente por aparatos y sistemas, detectados por el examen físico en el momento del estudio o en pruebas específicas								
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )[22]	<table border="0"> <tr> <td>Bajo peso</td> <td>&lt;18.5</td> </tr> <tr> <td>Normo peso</td> <td>18.5–24.9</td> </tr> <tr> <td>Sobrepeso</td> <td>25–29.9</td> </tr> <tr> <td>Obeso</td> <td>≥30</td> </tr> </table>	Bajo peso	<18.5	Normo peso	18.5–24.9	Sobrepeso	25–29.9	Obeso	≥30
Bajo peso	<18.5								
Normo peso	18.5–24.9								
Sobrepeso	25–29.9								
Obeso	≥30								
Factores de riesgo para la ERC	Sexo masculino Hábito de fumar Ocupación agricultor Historia familiar ERC Uso de AINES Uso de plantas medicinales Plantas nefrotóxicas (carambola/fruta estrellada), Contacto con agroquímicos, Dislipidemia Hipertensión arterial Diabetes mellitus Enfermedades infecciosas Obesidad Consumo frecuente de alcohol Sudoración profusa durante el trabajo Anemia Infecciones urinarias a repetición								
Sedimento urinario por cituria	Normal o patológico acorde a patrones de referencia internacional para leucocitos, hematíes, cilindros o cristales								
Morfología de los hematíes	Hematuria glomerular ≥14% Hematuria no glomerular <14%								
Cultivo de orina	Negativo o positivo acorde a patrones de referencia internacional								
Albuminuria[21]	Índice albúmina/creatinina: IAC (mg/g) <ul style="list-style-type: none"> <li>A1: &lt;30 normal a ligeramente incrementada</li> <li>A2: 30-300 moderadamente incrementada</li> <li>A3: &gt;300 severamente incrementada</li> </ul>								
Proteinuria (mg)	En orina de 24 horas: patológica >150mg								
Biomarcadores en orina	β2 microglobulina (normal: ≤132 µg/g de creatinina) NGAL proteína (normal: 17– 73 ng/g de creatinina)								
Creatinina sérica (mg/dL)	Normal: 0.53–1.2								

# Artículo Original

Variable	Definición
<b>Estadios ERC[21]</b>	1: presencia de marcadores de daño, TFG $\geq 90$ mL/min 2: presencia de marcadores de daño, TFG 89-60 mL/min 3a: TFG 59-45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 3b: TFG 44-30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 4: TFG 29-15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 5: TFG <15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> Insuficiencia renal crónica (IRC): Estadios 3-5
<b>Patrones imagenológicos por ultrasonografía renal, de vejiga, próstata y ginecológico. Ecodoppler renal.</b>	Normal o patológico según resultados de imágenes y mediciones realizadas en comparación con patrones de normalidad de referencia internacional
<b>Poliuria</b>	Flujo urinario >2 mL/min Poliuria electrolítica: Cosm-E > Cosm-NE Poliuria de solutos: Cosm > CH <sub>2</sub> O Poliuria mixta: Cosm-E = Cosm-NE
<b>Electrolitos en orina</b>	Elevado Magnesio Fracción de excreción de Mg (FeMg) $\geq 2.2\%$ Calcio $\geq 4$ mg/kg Potasio $\geq 30$ mEq/24 h Fósforo >550 mg/24 h Sodio Fracción de excreción de Na (FeNa) $\geq 2.2\%$ Cloro >125 mEq/L Ácido úrico >750 mg/24 h
<b>Electrolitos en sangre</b>	Normal Magnesio 1.8-2.4 mg/dL Calcio 8.5-10.1 mg/dL Potasio 3.5-5.1 mEq/L Fósforo 3.05-0 mg/dL Sodio 136-145 mEq/L Cloro 98-107 mEq/L Ácido úrico 2.0-6.5 mg/dL ( mujer) 3.0-7.2 mg/dL ( hombre)
<b>Osmolalidad en sangre (mOsm/kg)</b>	Normal: 285-295, Hipoosmolalidad: < 285 Hiperosmolalidad: >295
<b>Osmolalidad en orina (mOsm/kg)</b>	Hipoosmolalidad < 250
<b>Tensión arterial (mmHg)[23]</b>	Sistólica Diastólica Normal <120 y <80 Prehipertensión 120-139 o 80-89 Estadio 1 hipertensión 140-159 o 90-99 Estadio 2 hipertensión $\geq 160$ $\geq 100$
<b>Hipertensión</b>	Diagnosticada previamente por un médico o detectada durante el estudio
<b>ECG</b>	Normal o patológico
<b>Prueba ergométrica</b>	Capacidad física: excelente, buena, regular o mala
<b>Patrones imagenológicos por ecocardiografía y ultrasonido Doppler cardiovascular</b>	Normal o patológico según resultados de imágenes y mediciones realizadas en comparación con patrones de normalidad de referencia internacional
<b>Función del sistema nervioso</b>	Fondo de ojo, campimetría, tonometría y agudeza visual. Audiometría
<b>Función hepática</b>	Enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT, FA), bilirrubina: normal o patológica US hepático: normal o patológico según resultados de imágenes
<b>Función pancreática</b>	Enzimas pancreáticas (amilasa pancreática): Normal o patológica US páncreas: Normal o patológico según resultados de imágenes
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	Normal: 12.01-6.0
<b>Lípidos en sangre (mg/dL)</b>	Normal Colesterol 0-200 Triglicéridos 30-150 HDL 40-60 LDL 0-99 Se diagnosticó dislipidemia cuando una o más de las determinaciones anteriores estaban alteradas
<b>Glucosa en ayunas (mg/dL)</b>	Normal 74-106
<b>Hemoglobina glicosilada (%)</b>	Normal 4.8-6.0
<b>Diabetes mellitus</b>	Diagnosticada previamente por un médico o glicemia $\geq 126$ mg/dL
<b>Función respiratoria</b>	Espirometría: normal o patológica Rayos X de tórax: normal o patológico según resultados de imágenes
<b>Lesiones de la piel</b>	Presente o ausente

\* Excepto donde se ha notificado, todos los valores de referencia proceden de: Manual de normas, procedimientos y valores de referencia de laboratorio clínico. Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador[19]  
Cosm - E: aclaramiento osmolal de electrolitos;  
CH<sub>2</sub>O: aclaramiento de agua libre;  
Cosm - NE: aclaramiento osmolal libre de electrolitos;  
TFG: tasa de filtración glomerular (por la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease*)[21] Cosm: aclaramiento osmolal;

agudeza visual y campimetría). Se realizó prueba audiométrica. Para evaluar el aparato digestivo, se midieron enzimas séricas y se realizaron ultrasonidos hepáticos y pancreáticos. Otros exámenes de laboratorio incluyeron estudio de coagulación, determinación de grupo sanguíneo y serología viral. Se realizó examen dermatológico.

Los análisis de laboratorio se realizaron por el laboratorio clínico del Hospital Nacional San Juan de Dios, según sus propias normas y manual de procedimientos y como valores de referencia se consideraron los aceptados internacionalmente.[19]

Se utilizaron los siguientes equipos e instrumentos: autoanalizador bioquímico automatizado (Siemens Dimension), sistema de inmunoensayo (Triage Architec Biosite), analizador hematológico automatizado (Sysmex XT-1800), osmómetro (Advanced Instruments accuMET AB-150), CLINITEK Microalbumin 2 (Siemens), y analizador de gases sanguíneos (Nova Biomedical), todos producidos en los Estados Unidos.

**Ética** El estudio fue conducido a solicitud del Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) y el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Clínica de El Salvador del Consejo Superior de Salud Pública. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los participantes. El documento describió los objetivos del estudio, los beneficios y riesgos, la garantía de la confidencialidad de la información obtenida; y la seguridad de que el paciente podía retirarse en cualquier momento sin consecuencias para su tratamiento médico. Los participantes del estudio recibieron tratamiento médico de acuerdo con los hallazgos del estudio.

**Análisis de datos** Para la introducción y el almacenamiento de la información se utilizó la Plataforma Lime Survey (aplicación de una encuesta abierta en línea para la introducción y el análisis de información, instalada en el servidor del MINSAL), en la cual se diseñó una historia clínica y los instrumentos de medición para acceder a todos los datos obtenidos — individuales y agrupados. Los datos se filtraron con las herramientas de la plataforma y otras aplicaciones de propósito específico. El diseño incluyó los procedimientos para validar los datos antes de su entrada en la base de datos, la inclusión de imágenes y otros elementos binarios, así como la ubicación georreferenciada de la vivienda y el lugar de trabajo de la persona. La información incorporada a la base de datos se exportó al programa SPSS para el cálculo de frecuencias (estimaciones puntuales e intervalos de confianza al 95%) de las variables de interés.

## RESULTADOS

**Distribución por edad y sexo** La distribución de los pacientes por grupos de edades fue como sigue: 18–29 años, 2 pacientes (4.3%) (uno diagnosticado a la edad de 16 años); 30–39 años, 11 (23.9%); 40–49 años, 14 (30.4%); y 50–59 años, 19 (41.3%). Edad media: 45.4 años (95% CI 42.7–48.1). De los 46 pacientes estudiados, 36 (78.3%) fueron hombres y 10 (21.7%) fueron mujeres (Tabla 2).

**Determinantes sociales** El estudio sociológico encontró que el hábitat de las comunidades de los pacientes está caracterizada por pobreza, viviendas en malas condiciones, mala calidad del

**Tabla 2: Prevalencia de factores de riesgo en los pacientes salvadoreños con ERC (n= 46)**

Variable	n	%
Contacto con agroquímicos	44	95.7
Ocupación agricultor	41	89.1
Sexo masculino	36	78.3
Sudoración profusa	35	76.1
Antecedentes familiares de ERC	20	43.5
Anemia	20	43.5
Malaria	20	43.5
Uso de AINES	19	41.3
Dislipidemia	18	39.1
Historia de HT	17	36.9
Consumo de alcohol	16	34.8
Hábito de fumar	11	23.9
Infecciones urinarias recurrentes	9	19.6
Plantas nefrotóxicas	5	10.9
Antecedentes de diabetes	2	4.3

ERC: enfermedad renal crónica

agua de consumo, bajo nivel educacional, alimentación inadecuada, insuficientes servicios de salud y pobre electrificación doméstica. En adición, las condiciones de trabajo de los agricultores están caracterizadas por el uso indiscriminado de agroquímicos (varios combinados simultáneamente, algunos prohibidos, sin protección del agricultor y con la consiguiente contaminación del medio ambiente), así como por un trabajo físico intenso durante muchas horas, expuestos a elevadas temperaturas, y sudoración profusa sin adecuada hidratación.

**Caracterización psicológica** La evaluación de los rasgos de personalidad y los indicadores de la salud mental mostraron que la esfera psicológica y los patrones de comportamiento de estos pacientes estuvieron caracterizados por ansiedad, depresión, fase de negociación subsecuente a negar su enfermedad, violencia doméstica, consumo de alcohol y temor a fallecer.

**Síntomas generales** La artralgia fue reportada en 54.3% (25) de los casos (y desde las primeras etapas); astenia en 52.2% (24); disminución de la líbido en 47.8% (22); calambres en 45.7% (21); y desmayo en 30.4% (14).

**Síntomas renales** Los trastornos de la micción fueron los síntomas más comunes: nicturia en 30 pacientes (65.2%); disuria en 18 (39.1%); goteo postmiccional en 15 (32.6%); micción imperiosa en 9 (19.6%); y orina espumosa en 29 (63%). Todos los síntomas se observaron tempranamente desde el estadio 2 y manifestaron tendencia al incremento con el avance de la enfermedad. Algunos como el chorro fino, micción imperiosa y disuria fueron más evidentes desde el inicio.

**Índice de masa corporal** Bajo peso, 0%; peso normal, 21 (45.7%); sobrepeso, 22 (47.8%); y obeso, 3 (6.5%).

**Sistema genitourinario** Los factores de riesgo más comunes reportados fueron contacto con agroquímicos en 44 pacientes (95.7%), de ellos agricultores 41 (89.1%) y sexo masculino 36 (78.3%) y sudoración profusa durante el día de trabajo 35 (76%). Solo dos reportaron ser diabéticos. En la Tabla 2 se reporta la prevalencia de otros factores de riesgo.

**Marcadores de daño renal** El sedimento urinario no mostró anomalías trascendentes o eritrocitos dismórficos. Los cultivos de orina fueron negativos. El índice albúmina/ creatinina fue >300 mg/g en 37 pacientes (80.4%), 30–300 mg/g en 7 (15.2%), y <30 en 2 (4.3%). La proporción fue similar desde los estadios tempranos de la enfermedad. En un paciente (2.2%) se encontró proteinuria >1g; la  $\beta_2$  microglobulina estuvo elevada en 36 (78.2%); y NGAL estuvo incrementado en 12 pacientes (26.1%).

**Distribución de pacientes por estadio de ERC** La distribución fue como sigue: estadio 2: 15 pacientes (32.6%); estadio 3a, 11 (23.9%); estadio 3b, 20 (43.5%).

**Imagenología** El ultrasonido renal mostró el patrón tradicional con una prevalencia de ecogenicidad aumentada en 44 pacientes (95.7%), disminución de la relación córtico-medular en 38 (82.6%), y bordes irregulares en 35 (76.1%). El ultrasonido Doppler renal mostró que 44 pacientes (95.7%) tenían un flujo sanguíneo normal en las arterias renales, en las arterias segmentarias y en el parénquima renal. El ultrasonido vesical mostró engrosamiento de las paredes en 2 pacientes (4.3%), volumen residual aumentado en 5 (10.9%), y lesiones intravesicales no malignas en 4 (8.7%). El ultrasonido prostático encontró ecogenicidad normal en todos los pacientes; 10 (27.8%) tuvieron un volumen prostático aumentado; no se encontraron lesiones malignas. Los ultrasonidos ginecológicos fueron normales.

**Pruebas de función renal** La poliuria estuvo presente en 24 pacientes (52.2%), predominando la poliuria electrolítica en 20 (43.5%); un solo paciente (2.2%) exhibió una poliuria libre de solutos electrolíticos, y 3 (6.5%) presentaron una poliuria mixta. Todos los pacientes tuvieron hipermagnesuria, 23 (50%) presentaron hiperfosfaturia, 21 (45.7%) hipernatriuria, 11 (23.9%) hiperpotasuria, y 8 (17.4%) hipercalcemia. La fracción de excreción de magnesio estuvo incrementada en todos los pacientes y la de sodio en 18 (39.1%). Los electrolitos séricos reflejaron el exceso de excreción observado en la orina (Tabla 3).

La osmolalidad plasmática fue normal en todos los pacientes. La osmolalidad urinaria fue normal en 35 (76.1%); 5 (10.9%) presentaron hipoosmolalidad y 6 (13%) tuvieron orina hiperosmolal. El trastorno predominante del equilibrio ácido-base fue la alcalosis metabólica en 21 pacientes (45.7%). La acidosis metabólica estuvo presente solo en 2 pacientes (4.3%). Los trastornos electrolíticos y ácido-base en orina y en sangre aparecieron desde el estadio 2 de la ERC.

**Aparato cardiovascular** En 30 pacientes (65.2%), la frecuencia cardíaca fue 60–79, en 15 fue 80–89 (32.6%), y 1 (2.2%) presentó braquicardia. Al ingreso, 20 pacientes (43.5%) fueron normotensos, 16 (34.8%) tuvieron prehipertensión, 7 (15.2%) presentaron HT grado 1, y en solo 3 (6.5%) se detectó HT grado 2. La presión arterial sistólica media fue 116.5, (95% CI 111.1–121.9); la presión diastólica media, fue 74.1 (95% CI 70.7–77.5); y la presión arterial media fue 88.2 (95% CI 83.7–92.7). El ECG fue normal en 45 pacientes (97.8%). En la prueba de estrés cardíaco, 39 pacientes (84.8%) presentaron excelente capacidad física y 6 (13%) buena capacidad. La respuesta presora fue anormal en 5 casos (10.9%), El ecocardiograma (n = 45) fue normal en 23

**Tabla 3: Electrolitos en sangre y orina en pacientes salvadoreños con ERC (n = 46)**

Electrolito	Sangre						Orina			
	Normal		Bajo		Alto		Normal		Alto	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Magnesio	36	78.3	9	19.6	1	2.2	0	0.0	46	100.0
Calcio	26	56.5	18	39.1	2	4.3	38	82.6	8	17.4
Potasio	31	67.4	14	30.4	1	2.2	35	76.1	11	23.9
Fósforo	36	78.3	9	19.6	1	2.2	23	50.0	23	50.0
Sodio	24	52.2	22	47.8	0	0.0	25	54.3	21	45.7
Cloro	34	73.9	12	26.1	0	0.0	45	97.8	1	2.2
Ácido úrico	40	87.0	0	0.0	6	13.0	46	100.0	0	0.0

casos (51.1%) (1 paciente no pudo realizar la prueba ultrasonográfica); en 22 pacientes (48.9%) se detectó una disfunción diastólica ligera; en 7, una hipertrofia ventricular concéntrica; y en 1 paciente, una disfunción contráctil. El ultrasonido Doppler arterial periférico encontró pocas anomalías de las carótidas y de las arterias aortoiliacas y en 37.8% (17/45) de las arterias femorales, pero dos tercios de los pacientes (30/45) mostraron anomalías de las arterias tibiales. La lesión más común de las arterias tibiales fue irregularidad de la pared en 22 pacientes (48.9%), más común en estadio 3b (11/20, 55%), pero fue observada también en estadio 2 (6/14, 42.9%) (Tabla 4).

**Sistema nervioso** Se observaron anomalías neurológicas en 21 pacientes (45.7%). Tres (6.5%) tenían signo de Babinski y mioclonus. Las anomalías de los reflejos tendinosos se observaron tan tempranamente como en el estadio 2 (Tabla 5). La hipoacusia neurosensorial fue evidente en 35 casos (76.1%). La agudeza visual mostró los cambios típicos relacionados con la edad; el fondo de ojo, la presión intraocular y la campimetría fueron normales.

**Aparato digestivo** Todos los pacientes tuvieron enzimas hepáticas normales y serología viral negativa. El ultrasonido hepático encontró hígado graso en 43 pacientes (93.5%). La amilasa pancreática fue normal en 29 pacientes (63%), estuvo elevada en 15 (32.6%), y baja en un paciente (2.2%).

**Sistema hemopoyético** La hemoglobina media de los pacientes fue 14 g/dL (95% CI 13.5–14.4). Solo 6 tuvieron cifras de hemoglobina por debajo de los valores normales. No se detectaron anomalías de la coagulación.

**Metabolismo lipídico** La hipercolesterolemia estuvo presente en 24 pacientes (52.2%), con una media de colesterol sérico de 213.1 mg/dL (95% CI 199.0–221.2); hipertrigliceridemia en 24 (52.2%), media 192.0 (95% CI 153.4–230.6); LDL elevada en 38 (82.6%), media 137.7 (95% CI 125.4–150.0); y HDL normal en 25 (54.3%) y elevada en 9 (19.6%), media 50.7 (95% CI 43.5–57.9).

**Metabolismo de los carbohidratos** La glucemia fue normal en 43 pacientes (93.5%), elevada en 2 (4.3%) y baja en 1 (2.2%); la media de la glucosa en sangre en ayunas fue 92.2 mg/dL (95% CI 88.3–96.1). La hemoglobina glicosilada fue normal en 39 pacientes (84.8%) y elevada en 7 (15.2%); la cifra media de glucosa en sangre en ayunas fue 5.8% (95% CI 5.7–5.9).

**Aparato respiratorio** La espirometría y la radiografía de tórax fueron normales en todos los pacientes.

**Tabla 4: Ultrasonido Doppler de arterias periféricas en pacientes salvadoreños con ERC (n = 45<sup>a</sup>)**

Arteria	Imagen del ultrasonido Doppler			
	Normal		Anormal	
	n	%	n	%
Carótidas comunes	41	91.1	4	8.9
Carótidas internas	39	86.7	6	13.3
Carótidas externas	44	97.8	1	2.2
Aortoiliaco	40	88.9	5	11.1
Femorales	28	62.2	17	37.8
Tibiales	15	33.3	30	66.7

Ecodoppler de arterias tibiales por estadio de ERC								
Alteraciones	2 n = 14		3a n = 11		3b n = 20		Total n = 45	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	Irregularidad de la pared	6	42.9	5	45.5	11	55.0	22
Placas ateroscleróticas	1	7.1	5	45.5	7	35.0	13	28.9
Calcificaciones	0	0.0	0	0.0	2	10.0	2	4.4
Total <sup>b</sup>	7	50.0	9	81.8	14	70.0	30	66.7

<sup>a</sup> un paciente no pudo completar la investigación

<sup>b</sup> los pacientes podían tener más de una anormalidad

**Tabla 5: Anormalidades neurológicas en pacientes salvadoreños con ERC (n = 46)**

Anormalidad	Sí		No	
	n	%	n	%
Signo de Babinski	3	6.5	43	93.5
Mioclonus	3	6.5	43	93.5

Anormalidad de los reflejos				
Arreflexia	6	13.0	40	87.0
Hiporreflexia	7	15.2	39	84.8
Hiperreflexia	8	17.4	38	82.6

Anormalidades neurológicas por estadio de ERC								
Anormalidad	Estadio							
	2 n = 15		3a n = 11		3b n = 20		Total n = 46	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Signo de Babinski	2	13.3	1	9.1	0	0.0	3	6.7
Mioclonus	2	13.3	1	9.1	0	0.0	3	6.7
Anormalidad de los reflejos								
Arreflexia	1	6.7	3	27.3	2	10.0	6	13.0
Hiporreflexia	1	6.7	0	0.0	6	12.0	7	15.2
Hiperreflexia	4	26.7	1	9.1	3	6.0	8	17.4
Total	6	40.0	4	36.4	11	55.0	21	45.7

**Piel** No se detectaron lesiones dermatológicas específicas de daño por exposición a metales.

## DISCUSIÓN

El hecho de que los pacientes con ERCnt provengan de comunidades agrícolas, de que la mayoría sean hombres agricultores, y en menor escala mujeres y adolescentes, requiere un análisis de los factores contextuales relacionados con el lugar de trabajo y de vivienda de los participantes. Se identificaron tres condiciones generales que afectan a estos pacientes: pobreza con todas sus repercusiones; condiciones de trabajo insalubres; y un medio ambiente contaminado. Estos elementos vinculan la enfermedad con profundas raíces sociales. Las condiciones de vida de estas familias, asociadas al sentimiento de impotencia que produce la progresión de la enfermedad hacia la muerte de

los seres queridos, sin solución a la vista, han sumido a esta población en un estado de duelo.

La prevalencia relativamente alta del uso de AINES pudo haber estado relacionada con la alta proporción de pacientes que manifestaron dolores articulares. Al mismo tiempo, esto pudo ser debido al trabajo extenuante, y se necesita de más investigaciones para determinar si un componente tóxico puede contribuir también al dolor. Los calambres y los desmayos descritos pueden ser el resultado de la hiponatremia, vista en casi la mitad de los pacientes.

Los síntomas del tracto urinario bajo reportado por los pacientes, evidenciados desde estadios tempranos de la enfermedad, remedian al síndrome urinario obstructivo bajo, pero la mayoría de los pacientes no tenían ni obstrucción ni infección urinaria. Se han reportado síntomas similares, sin infección urinaria en agricultores nicaragüenses —una condición llamada *chistata*.<sup>[18]</sup> Una irritación neurotóxica de la vejiga es una posible causa. La orina espumosa es la manifestación de la macroalbuminuria, detectada en la mayoría de los participantes.

El hecho de que pocos pacientes tuvieran antecedentes de factores de riesgo de la ERC tradicional —diabetes, hipertensión y obesidad— hace poco probable que la ERCnt esté causada por los mismos factores que condicionan la epidemia global de ERC. Los principales factores de riesgo fueron los no tradicionales: contacto con agroquímicos, trabajo agrícola, sexo masculino, antecedentes familiares de ERCnt, antecedentes de malaria, sudoración profusa y uso de AINES. El predominio de hombres agricultores sugiere que los factores de riesgo relacionados con el trabajo son importantes, pero la aparición de la enfermedad en mujeres y adolescentes implica que hay factores de riesgo adicionales a los que también está expuesta toda la población. Esto plantea la posibilidad de una exposición crónica a un bajo nivel de toxinas del medio ambiente por la proximidad a las actividades agrícolas.

La función renal normal incrementa el riesgo del daño renal por toxinas en el medio ambiente debido al elevado volumen del flujo sanguíneo renal, lo que facilita que grandes cantidades de sustancias tóxicas puedan pasar a través de los riñones. La capacidad del riñón de concentrar sustancias por medio de la filtración, la reabsorción y la secreción puede incrementar la toxicidad de agentes que en bajas concentraciones no conducirían a un daño renal. La ERC se puede evidenciar por alteraciones tubulares crónicas, como se ha visto en la toxicidad crónica por cadmio, plomo y otros agentes. Además, los pacientes con un daño renal previo son vulnerables a la toxicidad de sustancias que normalmente son excretadas por la orina.<sup>[24]</sup> En consecuencia, son necesarios estudios ulteriores de contaminación ambiental y de mediciones de toxinas en fluidos biológicos.

En investigaciones realizadas en Sri Lanka se encontraron concentraciones elevadas de arsénico en pacientes con ERC de causa desconocida y se detectaron elevadas concentraciones de cadmio en el agua de los pozos donde vivían los pacientes. Los autores consideraron los pesticidas como una posible fuente de contaminación del medio ambiente por estos metales.<sup>[25,26]</sup> Los niveles moderadamente elevados de cadmio en orina y en sangre se asociaron con una proporción mayor de albuminuria y ERC en los participantes de los estudios NHANES de los Estados Unidos.<sup>[27]</sup> Casi todos nuestros casos tenían contacto con pesticidas.

Los marcadores observados de daño renal dejaron claro —debido a la ausencia de proteinuria >1g— que esta no es una enfermedad glomerular proteinúrica. Los biomarcadores de daño tubular, entre ellos los niveles de  $\beta 2$  microglobulina, apuntan hacia un daño tubulointersticial. Se ha postulado que los niveles elevados de  $\beta 2$  microglobulina, NGAL y NAG pueden estar asociados con daño de los túbulos renales proximales.[28,29] Un estudio de ocho agricultores con ERCnt encontró niveles elevados de  $\beta 2$  microglobulina y NAG, y se corroboró un daño tubulointersticial por biopsia renal.[30] Es conocido que la exposición crónica a altas dosis de cadmio está asociada con una disminución de la reabsorción tubular de  $\beta 2$  microglobulina, como se demostró en un estudio previo de enfermedad renal relacionada con el trabajo.[31]

El ultrasonido renal y el ultrasonido Doppler descartaron otras causas tradicionales de ERC como son la enfermedad renal poliquística, la nefropatía vascular y la nefropatía obstructiva. En la mayoría de los casos el ultrasonido no detectó obstrucción urinaria baja debido a lesiones vesicales, prostáticas o ginecológicas.

La pérdida de electrolitos en orina —principalmente magnesio, fósforo, sodio y potasio— evidenciada desde etapas iniciales de la enfermedad refleja un daño tubular predominante como sitio inicial de la lesión renal, que apunta una vez más hacia una nefropatía crónica tubulointersticial. El túbulo proximal reabsorbe el 60% de los electrolitos por lo que este debe ser el segmento más involucrado. Esta pérdida de electrolitos explica la poliuria y la baja concentración de algunos electrolitos en sangre, así como los síntomas de calambres y desmayos. La ausencia de acidosis pudiera indicar una relativa conservación del segmento distal de la nefrona con reabsorción de bicarbonato y excreción de hidrógenos.[32]

La caracterización histopatológica realizada por López-Marín en las biopsias renales de estos mismos pacientes corroboró que el daño inicial fue la nefropatía tubulointersticial crónica.[33] Varios estudios histopatológicos en Sri Lanka obtuvieron similares resultados.[34] Los estudios de Wijkström de ocho pacientes salvadoreños identificaron el daño de ambos compartimentos glomerular y tubulointersticial, pero casi todos los pacientes estaban en un estadio avanzado de ERC[30], cuando todos los compartimentos hísticos están típicamente comprometidos.[19]

Sin embargo, esta forma de nefropatía tubulointersticial crónica de las comunidades agrícolas salvadoreñas tiene manifestaciones extrarrenales no atribuibles a la progresión de la enfermedad renal, que sugieren la presencia de factores que pudieran dañar al riñón y a otros órganos al mismo tiempo.

Desde etapas tempranas de la enfermedad, las principales complicaciones de la ERC son cardiovasculares.[35,36] Sin embargo, solo una pequeña proporción de nuestros pacientes era hipertensa, con una frecuencia cardíaca relativamente baja y la mayoría tenía resultados normales en el ECG, la prueba ergométrica y el ultrasonido Doppler cardíaco. El hecho de que los pacientes estudiados fueran relativamente jóvenes y miembros de una población con una muy baja prevalencia de HT, diabetes, obesidad y hábito de fumar, sugiere que el daño vascular generado por estos factores es mínimo y, probablemente, es causado por la propia ERC. El efecto protector del ejercicio por la demanda física del propio trabajo se evidenció en que la mayoría de los pacientes tuvo un desempeño atlético en la prueba ergométrica. Por estas

razones, la ERCnt pudiera ser un modelo clínico interesante para estudiar el impacto de la ERC en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Tradicionalmente, la ERC tiene una alta prevalencia de enfermedad vascular periférica de la confluencia de dos anomalías histopatológicas —aterosclerosis y arteriosclerosis— que son más frecuentes en pacientes obesos y diabéticos y el daño vascular progresa con la evolución de la ERC. Se ha reportado que la frecuencia de las placas ateroscleróticas en las arterias carótidas es cuatro veces mayor en los pacientes con ERC que en los controles.[37,38] En contraste, las carótidas de nuestros pacientes estaban relativamente sanas, y el daño vascular principal fue a nivel de las arterias tibiales. La aterosclerosis en las arterias superiores fue rara, y resultó más evidente en la parte inferior del cuerpo con la mayor expresión en las arterias tibiales. Una hipótesis para explicar este daño vascular selectivo de las arterias tibiales pudiera ser su mayor contacto con sustancias tóxicas en el trabajo. Las piernas de los agricultores, en ocasiones desnudas, son las partes más expuestas a la aspersión de los agroquímicos, que resulta del uso de la fumigación con mochilas a elevadas temperaturas ambientales, con la consiguiente vasodilatación y apertura de los poros de la piel. Un estudio japonés en pacientes con exposición crónica al arsénico, mostró que este metal producía una disfunción endotelial por inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial y disminución de la producción de óxido nítrico, asociada a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, ambos mecanismos inductores de daño vascular.[39]

Desde etapas tempranas de la enfermedad se detectaron síntomas de lesión de la motoneurona anterior —trastornos de los reflejos— así como signo de Babinski y mioclonus. La hipoacusia neurosensorial encontrada no se correspondió con la sordeira relacionada con la nefropatía hereditaria (que muestra daño glomerular predominante y se acompaña de proteinuria). La neurotoxicidad urémica no explica los síntomas neurológicos detectados desde estadios tempranos de la ERC. La exposición a metales pesados y a pesticidas ha sido asociada con enfermedades del sistema nervioso (Parkinson, Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica), afectación del sistema dopaminérgico, alteración de la velocidad de conducción nerviosa, disminución de los reflejos, irritabilidad, pérdida de memoria, y otras enfermedades.[40,41]

Casi todos los pacientes tenían hígado graso con enzimas normales; esto estuvo asociado con factores de riesgo de dislipidemia o consumo de alcohol. Debe tenerse en cuenta que el hígado es el órgano principal de desintoxicación. La dislipidemia estuvo presente en la mayoría de los casos, posiblemente influenciada por la dieta rica en grasas y calorías, asociada con trastornos metabólicos típicos de la ERC.[42] Paradójicamente, las HDL fueron normales o altas en la mayoría de los pacientes, lo que pudiera reflejar el efecto protector de su actividad física.

Las personas en las comunidades agrícolas están expuestas a los mismos factores de riesgo tradicionales de ERC al igual que el resto de la población mundial. Sin embargo, la presencia mínima de factores de riesgo tradicionales en los pacientes estudiados apunta hacia factores ambientales y ocupacionales que pudieran actuar de forma sinérgica para exacerbar el predominio de uno de ellos. Los trabajadores agrícolas están expuestos sin protección también a muchas sustancias tóxicas contenidas en docenas de

agroquímicos, muchos de ellos prohibidos, usados en grandes cantidades y mezclados unos con otros. Además, estos agricultores desarrollan una intensa actividad física durante muchas horas a elevadas temperaturas, sin una adecuada hidratación.[15,43] Debe destacarse que, aunque la enfermedad predomina en hombres agricultores, esta también afecta a mujeres y adolescentes quienes no necesariamente trabajan en el campo.

El cuadro clínico de la ERCnt en este estudio es consistente con la hipótesis de que agentes tóxicos presentes en el medio ambiente (metales pesados y sustancias químicas) procedentes de fuentes naturales o de la actividad humana actúen como factores patogénicos iniciadores. Tales toxinas pueden estar presentes en el aire, en la tierra, en el agua y en los alimentos; sujetas a transformaciones por el clima, la topografía y el uso de la tierra; y transportadas por el aire, el agua, los alimentos y las ropas. La ocupación, las costumbres y la calidad del agua pudieran facilitar la exposición crónica a través de la inhalación, la ingestión o el contacto por la piel.

Son posibles diferentes niveles de exposición: un alto nivel de exposición en el tiempo debido a reiteradas exposiciones agudas que las transforman en crónicas, que afectan de forma predominante a los agricultores; y un bajo nivel de exposición que afecta a la población general, y también a los agricultores. En ambos casos pudiera existir una interacción con factores de origen genético.

En adición a la circulación crónica de las toxinas en la sangre, que son eliminadas por el riñón, en los campos agrícolas con altas temperaturas estas toxinas se concentran en la médula renal debido al efecto de la deshidratación profusa y la baja reposición de líquidos.[15,18,24,44,45]

En paralelo a esta cascada de eventos, otras influencias están actuando sin dudas, como son las condiciones sociales —destacando la pobreza dentro de ellas— que incrementan la probabilidad de daño renal por el bajo peso al nacer debido a malnutrición

materna, enfermedades infecciosas (como la malaria), diabetes, HT, consumo de alcohol, uso de AINES, y otros factores.[21]

Dentro de las principales limitaciones del estudio está el pequeño tamaño de la muestra, insuficiente para estimar la extensión y el significado de asociaciones dentro de un número tan grande de variables. Además no fue posible medir toxinas en fluidos biológicos. Por otra parte, este es el mayor estudio clínico de ERCnt en el continente americano hasta el momento, con la mayor participación multidisciplinaria y el más amplio estudio de los aspectos clínicos y fisiopatológicos, que incluyó además mujeres y adolescentes. Dado que más de la mitad de los pacientes estudiados se encontraba en estadios 2 y 3a de ERC, también se pudo realizar un análisis evolutivo de la enfermedad desde etapas tempranas.

## CONCLUSIONES

La ERCnt de las comunidades agrícolas salvadoreñas está asociada a condiciones sociales y del trabajo, y se comporta como una nefropatía tubulointersticial crónica. Tiene manifestaciones extrarrenales no atribuibles a la progresión de la enfermedad renal, lo que sugiere que el daño renal es un componente de un proceso más sistémico. Esto es compatible con una hipótesis etiopatogénica multifactorial con agentes nefrotóxicos del medio ambiente en su eje principal. Se deberán estudiar las condiciones de trabajo de los agricultores y el comportamiento de esta enfermedad en mujeres, niños y adolescentes en estas comunidades mediante investigaciones toxicológicas, biológicas y del medio ambiente.

## RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a los siguientes colaboradores: José M. Pacheco Paz, José R. Centeno Paz, Elsy Guadalupe Brizuela, Alfonsina Chicas, Reyna Jovel, Nelly Alvarado Ascencio, Carlos J. Martín Pérez, Rigoberto Machuca Girón, Manuel A. Zúñiga Fuentes, Nelson E. García Alvarez, Guadalupe M. Imbers de Rubio, María E. Melgar de Reyes, Henry N. Laínez Lazo, José R. Hernández Franco, Yesenia E. Guevara, Magdalena I. Zelaya Rivera. 

## REFERENCIAS

- Ramírez O, McClean MD, Amador JJ, Brooks D. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *J Epidemiol Community Health*. 2013 Jan;67(1):1–3.
- Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1212–21.
- Bamias G, Boletis J. Balkan Nephropathy: Evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):606–16.
- Kamel EG, El-Minshawy O. Environmental factors incriminated in development of end stage renal disease in El-Minia Governatore, Upper Egypt. *Int J Nephrol Urol*. 2010 Jun;2(3):431–7.
- Machiraju RS, Yaradi K, Gowrishankar S, Edwards KL. Epidemiology of Udhanam Endemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:643A.
- García-Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Pan Am Salud Pública*. 2002 Sep;12(3):202–6.
- Domínguez J, Montoya Pérez C, Jansá J. [Analysis of prevalence and determinants of chronic kidney disease (CKD) in the Pacific coast: Southern Mexico, Guatemala, El Salvador, and Honduras]. In: *Chronic Kidney Disease: Assessment of Current Knowledge and Feasibility for Regional Research Collaboration in Central America*. 1<sup>st</sup> ed, Section 1, Vol 2. Heredia (CR): Salud y Trabajo en América Central (SALTRA); 2006. p. 23–4.
- Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Collindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agricultural employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail*. 2010;32(7):766–77.
- Flores R, Jenkins JJ, Vega R, Chicas A, Leiva R, Calderón GR, et al. Enfermedad renal terminal: Hallazgos preliminares de un reciente estudio en El Salvador. San Salvador: PAHO; Ministry of Health of El Salvador; 2003.
- García-Trabanino R, Domínguez J, Jansá JM, Oliver A. Proteinuria e insuficiencia renal crónica en la costa de El Salvador: detección con métodos de bajo costo y factores asociados. *Nefrología*. 2005;25(1):31–3.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
- Cusumano AM, García G, González MC, Marinovich S, Lugon J, Poblete H, et al. Latin American Dialysis and Transplant Registry: 2008 prevalence and incidence of end-stage renal disease and correlation with socioeconomic indexes. *Kidney Int*. 2013(3 Suppl):153–6.
- Ministry of Health and Social Welfare (SV). Departamento de Estadísticas [Internet]. San Salvador: Ministry of Health and Social Welfare; 2008 [cited 2013 Jun 12]. Disponible en: <http://www.salud.gov.sv>
- Informe de Labores 2011–2012 [Internet]. San Salvador: Ministry of Health and Social Welfare (SV). 2012 [cited 2013 Jun 12]. Disponible en: <http://www.salud.gov.sv>
- Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531–40.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández C, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa Study, 2009. *MEDICC Rev*. 2011 Oct;13(4):14–22.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Bayarre H, Orellana P, Brizuela EG, et al. Epidemiological Characterization of Chronic Kidney Disease in Adult Population in Agricultural Communities in El Salvador. *NefroSalva Study*. *MEDICC Rev*. 2014 Apr;15(2):23–30.
- Brooks D, McClean M. Summary Report: Boston University investigation of chro-

- nic kidney disease in Western Nicaragua, 2009–2012 [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2012 Aug 12 [cited 2013 Jun 12]. 18 p. Disponible en: [http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU\\_SummaryReport\\_August122012.pdf](http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU_SummaryReport_August122012.pdf)
19. Manual de Normas, Procedimientos y Valores de Referencia de Laboratorio Clínico (documento interno). San Salvador: Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel (SV); 2008.
  20. Kübler-Ross E, Kessler D. On Grief and Grieving: Finding the Meaning of Grief Through the Five Stages of Loss. London: Simon & Schuster Ltd; 2005 Aug. 256 p.
  21. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan;3(1 Suppl).
  22. Alfonso JP. Definiciones de sobrepeso y obesidad. In: Alfonso JP, editor. *Obesidad. Epidemia del siglo XXI.* Havana: Editorial Científico-Técnica; 2008. p. 175–92.
  23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint national Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2560–72.
  24. Finn WF. Renal Response to Environmental Toxins. *Environ Health Perspect.* 1977 Oct;20:15–26.
  25. Jayasumana MACS, Paranagama PA, Amarasinghe MD, Wijewardane KMRC, Dahanayake KS, Fonseka SI, et al. Possible link of chronic arsenic toxicity with chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka. *J Nat Sci Res.* 2013;3(1):64–73.
  26. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol.* 2011 Jul 5;12:32.
  27. Ferraro PM, Costanzi S, Natacchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Public Health.* 2010 Jun 3;10:34.
  28. Waanders F, Navis G, van Goor H. Urinary tubular biomarkers of kidney damage: potential value in clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2010 May;55(5):813–6.
  29. Kalahasthi RB, Rajmohan HR, Rajan BK, Kumar MK. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes A & B in workers exposed to cadmium plating. *J Occup Med Toxicol* [Internet]. 2007 Jul 20 [cited 2013 Jun 12];2:5. Disponible en: <http://www.occup-med.com/content/pdf/1745-6673-2-5.pdf>
  30. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leyva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):908–18.
  31. Landrigan PJ, Goyer RA, Clarkson TW, Sandler DP, Smith JH, Thun MJ, et al. The work-relatedness of renal disease. *Arch Environ Health.* 1984 May–Jun;39(3):225–30.
  32. Prié D, Friedlander G. The clinical assessment of renal function. In: Davison AMA, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli P, Van Ypersele C, Ritz E, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2005 Jan 6. p. 47–64.
  33. López-Marín L, Chávez Y, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):49–54.
  34. Nanayakkara S, Komiya T, Ratnatunga N, Serevirathna ST, Harada KH, Hitomi T, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med.* 2012 May;17(3):213–21.
  35. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(5 Suppl):S11–S7.
  36. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003 Oct 28;108(17):2154–69.
  37. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):320–3.
  38. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart.* 2013 Mar;99(6):365–72.
  39. Kumagai Y, Pi J. Molecular basis for arsenic-induced alteration in nitric oxide production and oxidative stress: implication of endothelial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Aug 1;198(3):450–7.
  40. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013 Apr 15;268(2):157–77.
  41. de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, et al. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect.* 2006 Apr;114(4):584–90.
  42. Payán R, Garibay G, Rangel R, Preciado V, Muñoz L, Beltrán C, et al. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Arch Environ Occup Health.* 2012;67(1):22–30.
  43. Taal MW. Risk Factors and Chronic Kidney Disease. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, editors. *Brenner & Rector's The Kidney.* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 758–81.
  44. VanDervort DR, López DL, Orantes CM, Rodríguez DS. Spatial Distribution of Unspecified chronic kidney disease in El Salvador by Crop Area cultivated and ambient temperature. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):31–8.
  45. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):481–4.

## LOS AUTORES

**Raúl Herrera Valdés** (autor para correspondencia: [raul.herrera@infomed.sld.cu](mailto:raul.herrera@infomed.sld.cu)), nefrólogo, doctor en ciencias médicas, doctor en ciencias, asesor OPS, profesor titular e investigador titular de mérito, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba.

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

**Miguel Almaguer López**, médico nefrólogo. Asesor OPS. Profesor auxiliar e investigador titular de mérito, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba

**Pedro Alfonso Arévalo**, médico radiólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Héctor D. Bayarre Vea**, médico especializado en bioestadística. Profesor titular, Escuela Nacional de Salud Pública, La Habana, Cuba.

**Irma M. Leiva Garcilazo**, médica nefróloga, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Magaly J. Smith González**, bioquímica, departamento de fisiopatología renal, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba

**Ricardo A. Cubias Anchieta**, médico cardiólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Carlos G. Torres Peñalba**, internista, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Walter O. Almendárez Juárez**, médico neumólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Francisco R. Cubias Anchieta**, médico gastroenterólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Fabrizio Edgardo Morales**, médico neurólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Salvador Magaña Mercado**, médico nefrólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Juan C. Amaya Medina**, médico nefrólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Edgard Perdomo Flores**, médico otorrinolaringólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Mercedes C. Ventura Centeno**, licenciada en laboratorio clínico. Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Juan F. Villatoro**, médico nefrólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Xavier F. Vela Parada**, médico, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Susana M. Zelaya Quezada**, médico, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Delmy V. Granados Castro**, médico, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Eduardo Vela Parada**, licenciado en computación, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Patricia Orellana de Figueroa**, licenciada en laboratorio clínico, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Reynaldo Hevia Pumariego**, internista con una maestría en toxicología Centro Nacional para el Control de la Calidad de los Medicamentos, La Habana, Cuba

**E. Jackeline Fuentes**, médico con una maestría en salud pública, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Reinaldo Mañalich Comas**, médico nefrólogo. Profesor titular de mérito e investigador titular

de mérito, departamento de fisiopatología, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba

**Raymed Bacallao Méndez**, médico nefrólogo. Profesor auxiliar e investigador, departamento de fisiopatología, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba

**Mario Ugarte Recinos**, médico nefrólogo, departamento de fisiopatología, Instituto de Nefrología

**María I. Arias de Gámez**, enfermera con licenciatura en psicología, departamento de nefrología, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Jackelin Chávez de Pacheco**, psicóloga, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Nelson E. Flores**, sociólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Claudia E. Aparicio Garcilazo**, médica dermatóloga, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

---

*Recibido: 29 de octubre, 2013*

*Aprobado: 7 de abril, 2014*

*Declaración de conflicto de intereses: Ninguno*

---

Citación sugerida: Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Características clínicas de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas. Traducido de MEDICC Rev. 2014 Apr;16(2):39–48. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=353>