

Caracterización epidemiológica, clínica e histopatológica de la enfermedad renal crónica de causa desconocida de las comunidades agrícolas en El Salvador. América Central

Autoría principal

Dr. Cs Raúl Herrera Valdés¹, Dr. Miguel Almaguer López¹, Dra. MSc Laura López Marín¹, Dr. Carlos Orantes Navarro².

Otros autores

Magaly Smith González¹, Yudit Chávez Muñoz¹, Reinaldo Mañalich Comas¹, Raymed Bacallao Méndez¹, Lucía González Núñez¹, Héctor Bayarre Vea³, Reynaldo Hevia Pumariega⁴, Elsy Brizuela Díaz², Nelly Alvarado Ascencio², Jackeline Fuentes de Morales², Juan C. Amaya Medina⁵.

Colaboradores

Dra. María Isabel Rodríguez, Dr. José M. Pacheco Paz, Dr. José R. Centeno Paz, Lic. Patricia Orellana de Figueroa, Dra. Lilian Núñez Núñez, Dra. Irma M. Leyva Garcilazo, Dra. Xenia A. García Ortiz, Dr. Pedro Alfonso Arévalo, Dr. Ricardo CubiasAnchieta, Dr. Carlos G Torres Peñalba, Dr. Walter O. Almendárez Juárez, Dr. Francisco R. CubiasAnchieta, Dr. Fabrizio Edgardo Morales, Dr. Salvador Magaña Mercado, Dr. Edgard Perdomo Flores, Dr. Rigoberto Machuca Girón, Dr. Carlos J. Martín Pérez, Dr. Manuel A. Zúñiga Fuentes, Dr. Nelson E. García Alvarez, Lic. Guadalupe M Imbers de Rubio, Lic. María E. de Melgar Reyes, Lic. Mercedes C. Ventura Centeno, Dr. Juan F. Villatoro, Dr. Xavier Vela Parada, Dra. Susana M. Zelaya Quezada, Dr. Walter M. Flores, Lic. Eduardo Vela Parada, Dr. Mario Ugarte Recinos, Lic. María Isabel Arias de Gámez, Lic. Jackelin Chávez de Pacheco, Lic. Nelson E. Flores, Dra. Claudia E. Aparicio Garcilazo, Lic. Reyna Jovel, Dra. Alfonsina Chicas, Lic. Henry N. Laínez Lazo, Lic. José R. Hernández Franco, Lic. Yesenia E. Guevara, Lic. Magdalena Zelaya Rivera, Lic. Yesenia M. García Zamora, Dr. Denis J Calero Brizuela, Dr. Paul A. Espinosa Madrid, Dra. Lisbeth Serpas, Lic. Vianney Castañeda Monroy, Dr. Eduardo Vázquez Martul, Lic. María Jesús Cardelles.

Entidad ejecutora principal

¹Instituto de Nefrología (INEF) MINSAP.

²Instituto Nacional de Salud (INS) MINSAL.

Entidades participantes

³Escuela Nacional de Salud Pública (ENSAP).

⁴Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

⁵Hospital San Juan de Dios. San Miguel.

Autor para correspondencia

Dr. Cs Raúl Herrera Valdés.

Calle 8 No. 323 / Tejar y Dolores. Lawton. 10 de Octubre. La Habana. CP: 10700.

Correo electrónico: raul.herrera@infomed.sld.cu

Aporte científico de cada autor al resultado

✓ Dr. Cs Raúl Herrera Valdés (18%).

- ✓ Dr. **Miguel Almaguer López** (18%).
- ✓ Dra. MSc **Laura López Marín** (10%).
- ✓ Lic. **Magaly Smith González** (4%).
- ✓ Lic. **Yudit Chávez Muñoz** (4%).
- ✓ Dr. CM **Reinaldo Mañalich Comas** (2%).
- ✓ Dr. **Raymed Bacallao Méndez** (2%).
- ✓ Dra. **Lucía González Núñez** (2%).
- ✓ Dr. CM **Héctor Bayarre Vea** (10%).
- ✓ Dr. **Reynaldo Hevia Pumariega** (4%).
- ✓ Dr. **Carlos Orantes Navarro** (18%).
- ✓ Dra. **Elsy Brizuela Díaz** (2%).
- ✓ Dra. **Nelly Alvarado Ascencio** (2%).
- ✓ Dra. **Jackeline Fuentes de Morales** (2%).
- ✓ Dr. **Juan C. Amaya Medina** (2%).

Resumen

Antecedentes. Investigación solicitada al Ministerio de Salud Pública de Cuba por la Ministra de Salud de El Salvador, Dra. María I. Rodríguez, en coordinación con la OPS. El objeto de estudio no ha recibido otro premio de la ACC.

Problema resuelto: Se realizó caracterización epidemiológica, clínica, fisiopatológica e histopatológica de una nueva forma de enfermedad renal crónica, no bien definida, de carácter epidémico y de causa desconocida (ERCcd), con muy elevadas prevalencia, mortalidad y letalidad, que afecta a las comunidades agrícolas de diferentes países.

Resultados: Se determinó vínculo con la pobreza, elevada prevalencia, predominio en hombre agricultor, afectación en mujeres y niños. Elevado riesgo para sexo masculino, ocupación agricultor y contacto con agroquímicos. Positividad de biomarcadores de daño tubular; profusa eliminación de electrolitos por la orina y poliuria electrolítica; hipoacusia neurosensorial, alteraciones de los reflejos y lesiones vasculares periféricas no atribuibles a la enfermedad renal. Los hallazgos histopatológicos fueron fibrosis intersticial y atrofia tubular con lesiones glomerulares y vasculares secundarias.

Los resultados fueron refrendados en siete artículos publicados y otros dos en fase editorial en revistas indexadas, y dos más en revistas nacionales. Se recibieron avales de: MINSAP-Cuba, INEF, INS-ES, ENSAP, CECMED, INSAT, OPS, MINSAL-ES. Los resultados han facilitado un mejor conocimiento y un abordaje salubrista integral, multidisciplinario e intersectorial de la enfermedad. Se han introducido en la atención primaria y se ha creado un área de pilotaje con acciones preventivo-curativas. Los resultados han sido utilizados por la Ministra de Salud de ES como elementos fundamentales en la abogacía de la enfermedad en los organismos internacionales y para legislaciones reguladoras de agroquímicos tóxicos.

Conclusiones: Se trata de una nefropatía túbulo-intersticial crónica, con manifestaciones sistémicas no atribuibles a la enfermedad renal. Se plantea hipótesis causal multifactorial con eje central en tóxicos del medio ambiente y laboral.

Comunicación Corta

Introducción:

En años recientes, América Central, Egipto, India y Sri Lanka han reportado una elevada prevalencia de una nueva forma de enfermedad renal crónica de causa desconocida en las comunidades agrícolas. En El Salvador es un grave problema de salud, desde los 90s, ha habido un incremento de casos no asociados con factores de riesgo tradicionales; en la red hospitalaria es la primera causa de muerte en los hombres y la quinta en las mujeres, con una letalidad de 12.6%. La enfermedad no ha sido completamente estudiada y no hay una definición de caso establecida.[1] Problema de investigación: ¿Cuáles son las características epidemiológicas (prevalencia, sexo, grupos de edades, causas y factores de riesgo asociados) y las características clínicas e histopatológicas de la Enfermedad Renal Crónica en las comunidades agrícolas en El Salvador?

Objetivo:

Caracterizar la epidemiología, las manifestaciones clínicas (incluidas las extrarrenales y la fisiopatología) y la histopatología de la enfermedad renal crónica de causa desconocida en las comunidades agrícolas salvadoreñas.

Resultados epidemiológicos: Se estudiaron 11 comunidades de 3 regiones del país, 1306 familias, 5018 personas, validadas 4551, edad ≥ 18 años: 2388 personas – hombres(H): 976, mujeres(M):1412); edad < 18 años: 2163 (H:1084, M:1079). *En el grupo de edad ≥ 18 años* la prevalencia de *factores de riesgo* de ERC fue: diabetes mellitus, 9%; hipertensión, 20.9%; historia familiar de ERC, 16.5%; historia familiar de diabetes, 18.5%; historia familiar de hipertensión, 30.6%; obesidad, 21%; obesidad central, 24.9%; uso de AINEs, 84.2%; hábito de fumar, 9.9%; uso de alcohol, 15%; ocupación agricultor, 31.2% (H:54.3%, M:15.2%); contacto con agroquímicos, 46.7% (H:66.5%, M: 33.1%). La prevalencia de *marcadores de daño renal* fue 12.5% (más elevados en los hombres): microalbuminuria, 6.9%; proteinuria (0.3 g/L), 1.7%; proteinuria (1g/L), 0.6%; proteinuria (2g/L), 0.4%; hematuria, 1.5% y proteinuria más hematuria, 0.1%. Filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73m² (TFG), 5.6%. La *prevalencia de ERC de todas las causas* fue de 18% (H:23.9%, M:13.9%); en edad ≥ 60 años, 40.7% (H:57%, M:27.6%); en agricultores, 26.8% (H:31.3%, M:15.8%); en no agricultores, 13.8% (H:14.8%, M:13.4%). La *insuficiencia renal crónica* (filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73m² con o sin marcadores de daño positivos), 11% (H:17.1%, M: 6.8%). Predominó la *ERC de causa desconocida* (51.9%), cuya etiología no fue ni la hipertensión, ni la diabetes, ni la proteinuria > 1 g/L. La ERC estuvo significativamente asociada con sexo masculino, edad ≥ 60 años, hipertensión arterial, ocupación agricultor, historia familiar de ERC y contacto con agroquímicos. Factores de riesgo presentes en el análisis multivariado en la población con enfermedad renal crónica de causa desconocida: sexo masculino, edad avanzada, ocupación agricultor, contacto con el agroquímico metilparathion. *En el grupo de edad < 18 años*, en las 3 regiones estudiadas (1-2-3) se encontraron los siguientes resultados: *prevalencia de marcadores de daño renal*, 1(3.9%), 2(2.9%), 3(6.6%); *prevalencia de pacientes con TFG < 60 mL/min/1.73m²*, 1(0%), 2(0.4%) 3(0.5%); prevalencia de ERC, 1(4.1%), 2(2.9%), 3(5%); TFG > 140 mL/Min para los grupos de edades 2-5 años, 6-10 años y 11-17 años 1(86.5% - 89.3% - 80.7%), 2(91% - 86.1% - 89%), 3(37.6% - 28% - 14.6%); Albuminuria positiva para TFG > 140 mL/Min, 1(80.4%), 2(80%), 3(39%).[2,3,4,5]

Resultados clínicos:

Se estudiaron 46pacientes - 36 hombres(H), 10 mujeres(M) -, edad 18-59 años, identificados a través del estudio epidemiológico. La pobreza fue la principal *determinante social* observada. *Prevalencia de factores de riesgo*: exposición a agroquímicos, 95.7% (H:94.4%, M:100%); trabajo agrícola,78.3% (H:80.5%, M:70%); sexo masculino (78.3%); sudoración profusa durante el trabajo,78.3%(H:94.4%, M:20%); malaria, 43.5%(H:41.6%, M: 50%); uso de AINES, 41.3% (H:41.6%, M:40%); hipertensión, 36.9% (H:36.1, M:40%); diabetes,4.3% (H:%.5%, M:0%). La *distribución de pacientes por estadios de ERC*: estadio 2, 32.6%(H:22.2 %, M:70%);estadio 3a, 23.9% (H:27.7%, M:10%); estadio 3b,43.5% (H: 50%, M:20%). *Síntomas generales*: artralgia, 54.3% (H:50%, M:70%); astenia, 52.2%(H:52.7%, M: 50%); calambres, 45.7% (H:50%, M:30%); desmayo, 30.4%(H:30.5%, M:30%). *Síntomas neurológicos*: reflejos osteotendinosos anormales, 45.6%(H:50%, M:30%), signo de Babinski y mioclonus,6.5%(H:2.7%, M:30%); hipoacusia neurosensorial,56.5% (H:52.7%, M:70%).*Síntomas renales*: nicturia,65.2% (H:69.4%, M:50%)); disuria,39.1%(H:36.1%, M:5%); orina espumosa, 63% (H:77%, M:10%); goteo post miccional,32.6%(H:36.1%, M:20%). *Marcadores de daño renal*: sedimento urinario y urocultivo sin alteraciones; macroalbuminuria, 80.4%(H:77.7%,M:90%); β 2 microglobulina, 78.2% (H:88.8%, M:40%);NGAL,26.1% (H:22.2%, M:40%). *Función renal*: poliuria, 52.2%, predominó la electrolítica, 43.5% (H:47.2%, M:30%); hipermagnesuria (100%); hiperfosfaturia, 50% (H:50%,M:50%); hipernatriuria, 45.7% (H:50%,M:30%); hiperpotasuria, 23.9% (H:58.2%,M:0%); hipercalcia, 17.4% (H:11.1%,M:40%); FEMg aumentada,100%; FENaaumentada, 39.1% (H:44.4%,M:20%); alcalosis metabólica, 45.7% (H:44.4%,M:50%); hiponatremia, 47.8%(H:44.4%, M:60%), hipocalcemia; 39.1% (H:36.1%,M:50%); hipopotasemia, 30.4% (H:38.8%,M:0%); hipomagnesemia, 19.6% (H:25%, M:0%). *Imagenología*: ultrasonido mostró hígado graso (93.5%); ecocardiograma, ligera disfunción diastólica, 48.9%(H:44.4% ,M:66.6%); Doppler vascular mostró daño de las arterias tibiales, 66.7% (H:72.2%,M:40%). Los síntomas, los signos y las alteraciones estructurales y funcionales se detectaron desde el estadio 2 de la enfermedad.[6,7]

Resultados histopatológicos:

Se estudiaron 46 biopsias renales de los casos caracterizados clínicamente. Las lesiones encontradas fueron más intensas en el hombre. La fibrosis intersticial fue la principal lesión observada, en el sexo masculino, de ligera a moderada: 38.9% y severa: 33.3%; en el sexo femenino, de ligera a moderada: 30%. La glomerulosclerosis que afectó a $\geq 25\%$ del tejido: 58.7% (H:66.7%, M:30%). Glomerulomegalia en $\geq 10\%$ del total de glomérulos: 47.8% (H:47.2%, M:30%). Colapso del ovillo glomerular se encontró en 3 pacientes en estadio 3 de ERCcd, 2 hombres y 1 mujer, todos trabajadores azucareros. Infiltrado inflamatorio mononuclear ligero: 89.1%, moderado: 13.9%.Vacuolización hidrópica tubular focal: 43.5%. Vacuolización de la túnica media de los vasos sanguíneos, H:47.2, M:30%. Engrosamiento de la túnica media, H: 61.1%, M:20%. Los cortadores de caña mostraron mayor fibrosis intersticial y atrofia tubular y menos glomerulomegalia que otros grupos ocupacionales. El patrón morfológico en todas las biopsias fue de una nefropatía túbulo intersticial crónica con daño glomerular

y vascular secundario, en diferentes estadios evolutivos de la ERC e independiente de la edad, sexo u ocupación. (Fig 1)

Se realizó estudio morfométrico de biopsias renales para la determinación del área de fibrosis intersticial a través de un programa denominado Fibrosis HR y se demostró que en los casos en los que prácticamente no se evidenciaba fibrosis con tricrómica de Masson, el área en μm^2 era mayor que el control.

Se estudiaron 8 biopsias con técnicas de microscopía electrónica en las que se observaron estructuras mieloides en lisosomas de 6 de los casos, localizadas en túbulo proximal, túbulo distal y pared de las arteriolas. Se observaron fagolisosomas o telefagolisosomas con presencia de componente de aspecto lipídico entremezclado con material electrodens. Estas estructuras estaban situadas preferentemente en células del TD. Los cuerpos mieloides han sido descritos en casos con malaria y en pacientes que han ingerido algún medicamento como cloroquina y espironolactona, lo que podría estar en relación con alguna sustancia química. En todos los casos hubo alteraciones mitocondriales como pérdida de las crestas y desorientación de las mismas. Solo se observó necrosis de la célula en uno de los casos estudiados.(Fig 2) [7,8]

Características epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas e histopatológicas de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales (ERCnt) de las comunidades agrícolas salvadoreñas

- Cursa asintomática y expresa pocos marcadores de daño en las etapas iniciales.
- Predomina en hombres pero en menor proporción se diagnostica en mujeres y niños.
- Elevada prevalencia de hiperfiltración con albuminuria en la edad infantojuvenil.
- Predomina en la ocupación agricultor pero también se diagnostica en otras ocupaciones de las comunidades agrícolas incluyendo amas de casa.
- Los principales factores de riesgo son: exposición a agroquímicos, ocupación agricultor, sexo masculino, sudoración profusa, consumo de AINES y dislipidemia.
- Los síntomas más frecuentes son: poliuria, nicturia, disuria, cefalea, artralgias, astenia y calambres.
- Los principales marcadores de daño renal en orina son albuminuria (A2-A3), los marcadores de daño tubular B₂ microglobulina y N-GAL, excepcional macroproteinuria, no hematuria, no infección urinaria.
- Los principales trastornos de la función renal son: poliuria electrolítica por pérdida de magnesio, fósforo, sodio y potasio fundamentalmente; predomina la alcalosis metabólica.
- Los signos más destacados son: trastornos de los reflejos osteotendinosos, hipoacusia neurosensorial y daño arterial distal de miembros inferiores; función cardiovascular conservada.
- Los síntomas y los signos aparecen desde etapas tempranas de la enfermedad y no son atribuibles a la toxicidad urémica de la enfermedad renal.
- El patrón histopatológico inicial es de una nefropatía túbulo-intersticial crónica compatible con las alteraciones funcionales descritas, con daño secundario glomerular y tubular

- El comportamiento es de una enfermedad renal crónica con manifestaciones extrarrenales no explicables por la fisiopatología de la enfermedad, como si la manifestación renal fuese el componente de un daño sistémico independiente.
- La enfermedad emerge en el contexto de determinantes sociales encabezada por la pobreza y sus secuelas, y con profunda repercusión psicológica en los pacientes y en la comunidad.
- Los resultados encontrados son compatibles con la hipótesis etiopatogénica multifactorial que tiene como eje central la presencia de sustancias tóxicas del medio ambiente y ocupacional con acciones deletéreas sobre el riñón y el organismo humano en general.

Conclusiones

Se realizó caracterización epidemiológica, clínica, fisiopatológica e histopatológica de una nueva forma de enfermedad renal crónica, no bien definida, de carácter epidémico y de causa desconocida (ERCcd), con muy elevadas prevalencia, mortalidad y letalidad, que afecta a las comunidades agrícolas de diferentes países. Se introdujeron los resultados en la atención médica y se capacitó a los recursos humanos.

Bibliografía

1. Miguel Almaguer MD, Raúl Herrera MD PhD DrSc, Carlos M. Orantes MD. Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Agricultural Communities. MEDICC Rev. 2014 Apr;15(2):9-15
2. Carlos M. Orantes MD, Raúl Herrera MD PhD DrSc, Miguel Almaguer MD, Elsy G. Brizuela et al. Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Adults of Salvadoran Agricultural Communities MEDICC Rev. 2014 Apr;15(2):23-30
3. Carlos M Orantes, Raúl Herrera, Miguel Almaguer et al. Chronic kidney disease and associate risk factors in the Bajo Lempa Region of El Salvador. MEDICC Review 2011 October; 13 (4): 14-22.
4. Carlos M. Orantes MD, Raúl Herrera MD PhD DrSc, Miguel Almaguer MD, Elsy G. Brizuela MD et al. Epidemiological study of CKD of unknown etiology in womens of agricultural communities of El Salvador. 2009-2011. Clinical Nephrology (En prensa)
5. Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, El Salvador. Enfermedad renal crónica de las comunidades agrícolas. Salud. 2014 Abril(1):6-78
6. Raúl Herrera MD PhD DrSc, Carlos M. Orantes MD, Miguel Almaguer MD, Pedro Alfonso MD et al. Clinical Characteristics of Chronic Kidney Disease of Nontraditional Causes in Salvadoran Farming Communities MEDICC Rev. 2014 Apr;15(2):39-48
7. Raúl Herrera MD PhD DrSc, Carlos M. Orantes MD, Miguel Almaguer MD, Laura López MD MS et al. Chronic kidney disease of non-traditional causes (CKDu) in women of agricultural communities in El Salvador. ClinNeph(En prensa)
8. Laura López-Marín MD MS, Yudit Chávez, Xenia A. García MD, Walter M. Flores MD, Yesenia M. García, Raúl Herrera MD PhD DrSc et al. Histopathology of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Salvadoran Agricultural Communities. MEDICC Rev. 2014 Apr;15(2):49-54