

Editorial

No toda nefritis intersticial crónica es nefropatía endémica de Mesoamérica

Not all chronic interstitial nephritis is endemic nephropathy of Mesoamerica

Ramón Antonio García Trabanino^{1,2} 

¹Centro de Hemodiálisis. San Salvador, El Salvador.

²Fondo Social de Emergencia para la Salud. Jiquilisco, El Salvador.

La nefritis intersticial crónica (NIC) es una forma de enfermedad renal crónica (ERC) ampliamente conocida en el mundo de la nefrología. La NIC es una colección de entidades, un diagnóstico inespecífico relacionado a un patrón de lesión renal que puede presentarse debido a cualquiera de las muchas condiciones que inicialmente cursan con una nefritis intersticial aguda. La NIC puede ser causada por condiciones muy diversas, entre las que destacan el uso de algunas hierbas y medicamentos comunes como los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroides (AINE), el acetaminofén o la aspirina, algunas enfermedades infecciosas como la pielonefritis o la tuberculosis renal, trastornos autoinmunes como el lupus o la enfermedad de Kawasaki, trastornos electrolíticos como la hipokalemia o la hipercalcemia, la sarcoidosis, algunas enfermedades metabólicas como la hiperuricemia gotosa, ciertas enfermedades hereditarias, la exposición a metales pesados como el plomo, el cadmio o el mercurio, la presencia de uropatía obstructiva y la enfermedad renal aterosclerótica, entre otros¹.

Hace 25 años notamos y describimos un nuevo tipo de ERC endémica de causa desconocida, pero con un cuadro clínico bien definido, que también presentaba daño predominantemente intersticial en algunas regiones de El Salvador². Al inicio nos referíamos a ella como "la nefropatía del Bajo Lempa", pues pensábamos que estaba confinada a las regiones adyacentes a la desembocadura del río Lempa, pero actualmente a esta nueva entidad la conocemos como la nefropatía endémica de Mesoamérica (MeN, por sus siglas en inglés), pues hasta el momento se han descrito focos o "hot spots" de alta prevalencia de enfermedad desde el sur de México hasta Panamá, incluyendo a Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua y Costa Rica, a lo largo de toda la franja costera del océano Pacífico, siguiendo el arco volcánico mesoamericano^{3,4,5}.

A la MeN se le ha denominado también de muchas otras formas: Enfermedad renal crónica de causa no tradicional (ERCnt), nefritis intersticial crónica de las comunidades agrícolas (CINAC, por sus siglas en inglés), enfermedad renal crónica de causa desconocida (CKDu, por sus siglas en inglés), etc. Sin embargo, la denominación "de causa no tradicional" asume que ya se conoce su causa, cuando en realidad todavía se desconoce, la connotación "CINAC" sugiere que la entidad es exclusiva de la agricultura, lo cual tampoco es correcto, y el término "CKDu" se utiliza laxamente de manera más amplia para referirse a todas las nefropatías endémicas de causa todavía desconocida descritas a la fecha, por lo que los nefrólogos de la región afectada continuamos prefiriendo el término de nefropatía endémica de Mesoamérica para referirnos a esta enfermedad en específico, pues describe de forma más adecuada su naturaleza confinada a regiones delimitadas de los países afectados, en o alrededor de la región mesoamericana³.

Nuestros predecesores y maestros en la historia de la nefrología también se enfrentaron en su momento a diversas nefropatías endémicas que, obviamente, no tenían una causa conocida al inicio como la nefropatía endémica de Queensland en Australia, la nefropatía endémica del río Jintzu en Japón (o enfermedad "itai-itai") y la nefropatía endémica de los Balcanes (BEN, por sus siglas en inglés). Con el tiempo se fueron desentrañando las causas de cada una de ellas: se logró demostrar que la endemia en Queensland era causada por la exposición al plomo, que el "itai itai" en la prefectura de Toyama era causado por la ingesta inadvertida de cadmio y que la BEN se debía al ácido aristolóquico por la ingesta también inadvertida de la planta *Aristolochia clematitis*. Se requirió de mucho esfuerzo por parte de la comunidad científica, de la ayuda de algunas seren-

dipias y de aproximadamente 50 años para encontrar cada una de dichas causas. En los años posteriores a la descripción de la MeN comenzaron a surgir reportes de otras regiones del mundo donde también se describía la presencia de nefropatías endémicas que compartían similitudes, pero también algunas diferencias. Se ha descrito con certeza la presencia de otras nefropatías endémicas concurrentes en regiones de la India y en Sri Lanka, y posiblemente en otras ubicaciones. Es importante recalcar que la histología renal de todas las nefropatías endémicas presentes o pasadas muestra primordialmente fibrosis intersticial y atrofia tubular, hallazgos compatibles con NIC, pero el cuadro clínico varía y, en aquellas en las cuales el origen ha podido esclarecerse, la causa también es diversa. Recordemos que la NIC es simplemente un conjunto de enfermedades que presentan dichos hallazgos histológicos, un diagnóstico inespecífico que puede tener muchas etiologías, y que se debe buscar siempre la causa, iniciando por las más frecuentes. Por esta razón, y a pesar de que la idea de una nueva forma global de ERC es atractiva, a la fecha todavía no podemos asegurar con certeza que todas las nefropatías endémicas o "CKDu" a las que la comunidad nefrológica se enfrenta actualmente sean una misma entidad con una causa común⁶.

Como se ha mencionado, y tras un cuarto de siglo de observación e investigación, la MeN tiene un cuadro clínico bastante bien definido y los enfermos provienen de regiones específicas también bastante conocidas dentro de la delimitación geográfica de los países afectados. Encontramos la MeN en varones jóvenes que viven o trabajan (o han vivido o han trabajado) en una región endémica independientemente de su ocupación (aunque algunas ocupaciones han mostrado un mayor riesgo, en particular los trabajos manuales al aire libre como la agricultura), que frecuentemente reportan antecedente familiar de ERC y que se dedican a actividades físicas extenuantes al aire libre bajo exposición a estrés térmico, por lo que requieren de una alta ingesta de agua y de otras bebidas⁷.

El personal médico informado puede diagnosticar fácilmente estos casos y distinguirlos de la ERC convencional o aún de otras NIC, tal y como se documenta en la Tabla 1. Desafortunadamente, este conocimiento no ha sido diseminado adecuadamente y muchos pacientes continúan a fecha de hoy siendo diagnosticados hasta que se encuentran ya sintomáticos en categoría 5 de filtrado glomerular de la clasificación KDIGO y requieren de inicio urgente de tratamiento de reemplazo renal⁸.

No obstante, existen oportunidades de diagnóstico temprano en las siguientes circunstancias: a) durante

Tabla 1. Comparación del cuadro clínico de la ERC convencional y la nefropatía mesoamericana (MeN).

Hallazgos	ERC convencional	MeN
ESTADIOS INICIALES		
Edema	Leve a severo	Deshidratación o sin edema
Proteinuria	Leve a severa	Leve a moderada
Presión arterial	Elevada generalmente	Normal o poco elevada
Potasio	Elevado; restricción dietética requerida	Bajo; suplementación requerida
Sodio	Restricción dietética requerida	Bajo; suplementación requerida
Magnesio	Normal	Bajo; suplementación requerida
Ácido úrico	Hiperuricemia ocasional	Hiperuricemia muy frecuente
ESTADIOS AVANZADOS		
Edema	Moderado a severo	Deshidratación o leve
Uremia	Leve a severa	Severa
Anemia	Leve a severa	Severa
Diuresis	Normal o reducida	Normal (isostenuria frecuente)

Nota: estos hallazgos son comunes pero no universales; cada caso es diferente.

los tamizajes comunitarios o en el reclutamiento de participantes para estudios de investigación⁹, b) en los servicios de atención primaria en salud ubicados en las zonas endémicas conocidas, cuando consultan pacientes varones jóvenes por calambres, entumecimientos, hormigueos, debilidad, disuria aséptica o historia de "fiebre" de origen incierto (habitualmente como manifestación de un golpe de calor)³ y c) durante un evento de lesión renal aguda (LRA), un cuadro frecuente en estos pacientes con MeN, además de que por su misma naturaleza las NIC suelen desarrollarse después de un inicio agudo^{1,10,11}.

Es necesario recalcar la importancia del diagnóstico temprano ya que permite ofrecerle al paciente el acceso oportuno a prevención secundaria puesto que las NIC suelen evolucionar de forma lenta a estadios avanzados¹.

En etapas iniciales de la enfermedad (categorías KDIGO G1 y G2 de filtrado glomerular), las pruebas de laboratorio a menudo muestran creatinina sérica todavía normal o ligeramente alterada, trastornos electrolíticos (principalmente hipokalemia, pero también hiponatremia e hipomagnesemia), hiperuricemia, acidosis metabólica con alta brecha aniónica ("anion gap") y proteinuria ausente o leve, generalmente en categoría A1 o A2 KDIGO. La presión arterial suele estar normal o solo discretamente elevada. Comprensiblemente, el diagnóstico de MeN se establece después de descartar otras causas convencionales de NIC y de ERC en general como la diabetes y la hipertensión, aunque estas últimas son infrecuentes en adultos jóvenes sin obesidad. Las glomerulonefritis, relativamente más frecuentes en adultos jóvenes, se pueden descartar con la ayuda de un examen de orina o urianálisis sin hema-

turia y ante la ausencia de proteinuria importante. Al igual que en cualquier otra ERC, el cálculo del filtrado glomerular (FG) estimado mediante una creatinina sérica por método trazable a IDMS (espectrometría por dilución isotópica de masa) y la relación albúmina/creatinina (RAC) en una muestra de orina al azar son herramientas diagnósticas imprescindibles. De igual forma, los hallazgos deben verificarse y confirmarse a los 3 meses para descartar lesión renal aguda (LRA). Otra asistencia diagnóstica útil es el ultrasonido o ecografía renal, donde podríamos observar aumento difuso de la ecogenicidad del parénquima y podremos descartar la presencia de enfermedad poliquística y de obstrucciones urológicas u otras patologías³.

Se han publicado en los Estados Unidos de América y en España varios reportes de caso de MeN en pacientes migrantes de regiones endémicas, donde se describe repetidamente este mismo cuadro clínico, aunque con algunas variantes y particularidades de cada paciente¹²⁻¹⁵.

Muchos de estos hallazgos típicos del paciente con MeN como la hipokalemia, la hiperuricemia o la acidosis metabólica pueden contribuir per se a la progresión de la enfermedad, pero son controlables de forma relativamente fácil con suplementos dietéticos y medicamentos habituales; el tratamiento oportuno puede ayudarnos a disminuir la velocidad de progresión. Por tanto, necesitamos difundir el conocimiento que tenemos sobre el cuadro clínico y el diagnóstico de la MeN, en primer lugar, para alertar al personal de salud de las regiones endémicas y aún de otras regiones sobre cómo se presentan estos casos, cuándo sospechar la enfermedad y cómo se diagnostica, pero también para prevenir las confusiones diagnósticas pues no todo paciente con NIC es necesariamente MeN.

Aunque la causa de la enfermedad todavía se desconoce, el fortalecimiento de los programas de salud renal empoderando principalmente a los sistemas primarios de salud, pero también a los nefrólogos, ayudará a incrementar el diagnóstico oportuno de la enfermedad y, por tanto, a poder brindar a cada vez más pacientes la posibilidad de un tratamiento adecuado y prevención secundaria, para reducir la incidencia en diálisis y la alta mortalidad asociada en los países afectados.

Palabras clave:

CINAC, CKDu, ERCnt, nefritis intersticial crónica, nefropatía endémica de Mesoamérica

Bibliografía

1. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Chronic Interstitial Nephritis*. Am J Kidney Dis. 2017 Jul;70(1):e1-e2. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.05.002. PMID: 28646984.
2. 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 Panam Salud Publica. 2002 Sep;12(3):202-6. Spanish. doi: 10.1590/s1020-49892002000900009. PMID: 12396639.
3. Sanchez Polo V, Garcia-Trabanino R, Rodriguez G, Madero M. Mesoamerican Nephropathy (MeN): What We Know so Far. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2020 Oct 22;13:261-272. doi: 10.2147/IJNRD.S270709. PMID: 33116757; PMCID: PMC7588276.
4. Fajardo Leitzelar FA, Ramírez-Osorto LJ, Pérez Arias CM, Benítez López AA, Ordóñez Banegas GM, Gómez-Flores EO, Merino A. Prevalence and characterization of nephropathy of undetermined etiology in second level hospital, Honduras. Rev. Colomb. Nefrol. [Internet]. 2024 Aug. 15 [cited 2024 Aug. 30];11(2). <https://doi.org/10.22265/acnef.11.2.726> Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/726>
5. Domínguez J, Moya Pérez C, Jansá JM. (2003). Análisis de prevalencia y determinantes de la insuficiencia renal crónica en la costa del Océano Pacífico: Sur de México, Guatemala, El Salvador y Honduras. Agencia Municipal de Salud Pública, Barcelona, Catalunya, España. In: Cuadra SN, Jakobsson K, Hogstedt C, Wesseling C. Chronic kidney disease: Assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America. Heredia, Costa Rica: SALTRA, IRET-UNA. 2006:11-42.
6. Gifford FJ, Gifford RM, Eddleston M, Dhaun N. Endemic Nephropathy Around the World. Kidney Int Rep. 2017 Mar;2(2):282-292. doi: 10.1016/j.ekir.2016.11.003. PMID: 28367535; PMCID: PMC5362147.
7. González-Quiroz M, Pearce N, Caplin B, Nitsch D. What do epidemiological studies tell us about chronic kidney disease of undetermined cause in Meso-America? A systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 2018 Aug;11(4):496-506.
8. García-Trabanino R, Hernández C, Rosa A, Domínguez Alonso J; en nombre del Fondo Social de Emergencia para la Salud (FSSES) del cantón Tierra Blanca, departamento de Usulután, El Salvador. Incidence, mortality, and prevalence of end-stage chronic renal disease in the Bajo Lempa region of El Salvador: A ten-year community registry. Nefrologia. 2016 Sep-Oct; 36(5):517-522. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.03.018. Epub 2016 May 18. PMID: 27209436.

9. Keogh SA, Leibler JH, Sennett Decker CM, Amador Velázquez JJ, Jarquin ER, Lopez-Pilar-te D, et al. High prevalence of chronic kidney disease of unknown etiology among workers in the Mesoamerican Nephropathy Occupational Study. *BMC Nephrol.* 2022 Jul 7;23(1):238. doi: 10.1186/s12882-022-02861-0. PMID: 35794550; PMCID: PMC9261054.
10. Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, López-Pilar-te D, Wilker EH, Laws RL, et al. Acute Kidney Injury in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2018 Oct;72(4):475-482. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.04.014. Epub 2018 Jul 2. PMID: 30042041.
11. Fischer RSB, Mandayam S, Chavarria D, Vangala C, Nolan MS, Garcia LL, et al. Clinical Evidence of Acute Mesoamerican Nephropathy. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Oct;97(4):1247-1256. doi: 10.4269/ajtmh.17-0260. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28722618; PMCID: PMC5637619.
12. Valdivia Mazeyra MF, Muñoz Ramos P, Serrano R, Alonso Riaño M, Gil Giraldo Y, Quiroga B. Mesoamerican nephropathy: A not so unknown chronic kidney disease. *Nefrología (Engl Ed).* 2021 Nov-Dec;41(6):612-619. doi: 10.1016/j.nefro.2021.12.009. Epub 2022 Jan 5. PMID: 36165150.
13. Atanda A, Henry J, Samuel G, Fadiran O, Frederick C, Omole O, et al. Hyperuricemia-associated Meso-american Nephropathy: Case Report and Review of Literature. *Cureus.* 2018 Sep 11;10(9):e3282. doi: 10.7759/cureus.3282. PMID: 30443452; PMCID: PMC6235648.
14. Flores S, Rider AC, Alter HJ. Mesoamerican nephropathy: a novel case of kidney failure in a US ED. *Am J Emerg Med.* 2016 Jul;34(7):1323.e5-6. doi: 10.1016/j.ajem.2015.11.048. Epub 2015 Nov 26. PMID: 26742459.
15. Shivani F, Lohana A, Neel S. Insights into Mesoamerican Nephropathy: A Case Report of Environmental and Occupational Influences on CKD. Poster FR-P01130 en Kidney Week of the American Society of Nephrology 2024. *JASN* 35(10S):10.1681/ASN.2024m98jw2yp, October 2024. DOI: 10.1681/ASN.2024m98jw2yp

Autor para
correspondencia.
Correo electrónico:
rgt@anhaes.org
(R. A. García Trabanino)