

Revisión

Nefropatía endémica mesoamericana: una enfermedad renal crónica de origen no tan desconocido

Mariel Fabiola Valdivia Mazeyra^{a,1}, Patricia Muñoz Ramos^{b,1}, Rosario Serrano^a, Marina Alonso Riaño^c, Yohana Gil Giraldo^b y Borja Quiroga^{b,*}

^a Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Nefropatía mesoamericana
Estrés por calor
Nefritis tubulointersticial
Enfermedad renal crónica de origen desconocido

RESUMEN

Desde el año 2000, la región de Mesoamérica ha presentado una elevada incidencia de casos de enfermedad renal crónica de origen desconocido. Bajo el nombre de nefropatía endémica mesoamericana (NeM) han concurrido numerosas hipótesis incluyendo la deshidratación, el estrés por calor, la exposición a contaminantes ambientales e incluso determinadas infecciones, sin que actualmente exista unanimidad en la etiología de dicha patología. La NeM afecta principalmente a varones jóvenes dedicados a actividades agrícolas con antecedente de exposición a temperaturas especialmente elevadas. Clínicamente cursa con síntomas inespecíficos como febrícula y disuria y, analíticamente, con deterioro de la función renal y alteraciones hidroelectrolíticas. El diagnóstico exige de la realización de una biopsia renal que muestra invariablemente datos de nefritis tubulointersticial, principalmente crónica. A pesar de que la NeM condiciona una elevada morbimortalidad en las regiones endémicas, no existe un tratamiento específico, por lo que la prevención, basada en disminuir la exposición a elevadas temperaturas y asegurar el correcto estado de hidratación son de gran importancia. En la presente revisión, y basándonos en un caso clínico, actualizamos la evidencia disponible sobre un problema de salud pública con relevantes consecuencias renales.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mesoamerican nephropathy: A not so unknown chronic kidney disease

ABSTRACT

From 2000, Mesoamerican region has reached an important rate of chronic kidney disease of unknown etiology. Under the name of Meroamerican Nephropathy (MeN) several hypotheses (including dehydration, heat stress, environmental or toxic exposure or even infections)

Keywords:

Mesoamerican nephropathy
Heat stress
Tubule-interstitial nephritis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borjaqq@gmail.com (B. Quiroga).

¹ Both authors have contributed equally to this article.

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.03.005>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Chronic kidney disease of unknown origin

have tried to explain the etiology this new disease. MeN affects young men, agricultural workers exposed to high temperatures. MeN courses with unspecific symptoms as low-grade fever and dysuria and progressive kidney disease with impaired renal function and hydroelectrolyte disturbances. The diagnosis requires kidney biopsy showing tubule-interstitial nephritis (usually at chronic stage). Although MeN conditions a high morbi-mortality in endemic regions, there is a lack of specific treatment and only preventive measures have demonstrated some effect of prognosis (avoid heat stress, constant hydration). In this review we aim to summarize the available information of MeN, illustrating the information in a case report.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conceptos clave

- La nefropatía endémica mesoamericana (NeM) es una afectación tubulointersticial crónica de países tropicales, que afecta a trabajadores agrícolas expuestos a altas temperaturas.
- Aunque la etiología de la NeM no está del todo aclarada podemos asumir su etiología multifactorial que incluye episodios continuos de deshidratación, utilización de determinados pesticidas o exposición a metales y cierta predisposición genética.
- La afectación histológica renal incluye el daño tubulointersticial crónico, que es constante, y en estadios finales la afectación glomerular. En los estadios iniciales, se pueden observar datos de afectación tubulointersticial aguda.
- A pesar de su elevada morbimortalidad, no existe ningún tratamiento efectivo, por lo que la prevención basada en la hidratación y evitar determinados agentes tóxicos, supone un pilar fundamental para evitar el desarrollo de daño renal crónico.

Introducción

Presentamos el caso de un varón de 46 años, natural de El Salvador, y sin antecedentes de interés que ingresa por fracaso renal agudo AKIN-3.

Desde el año 2000, la región de Mesoamérica formada por el Sudeste de México, Guatemala, El Salvador, el oeste de Nicaragua y el noroeste de Costa Rica, ha sido testigo de una epidemia de casos de enfermedad renal crónica (ERC) de causa desconocida englobada bajo el término de nefropatía endémica mesoamericana (NeM)¹. La primera descripción de esta nueva enfermedad se realizó en clave epidemiológica en un trabajo publicado por García-Trabarino et al. tras evidenciar un importante repunte de casos de pacientes con ERC avanzada en El Salvador². En dicha publicación, se analizó a 205 pacientes incidentes en diálisis, objetivándose que, al menos el 67% no tenían factores de riesgo conocidos para el desarrollo de enfermedad renal, pero sí una elevada

exposición a pesticidas e insecticidas². Desde entonces, la incidencia de la ERC de etiología desconocida ha aumentado considerablemente en Centroamérica, pero también en otras regiones tropicales del mundo, como en Sri Lanka o en la India, adquiriendo la denominación más amplia de nefritis intersticial crónica de comunidades agrícolas (CINAC) (fig. 1)^{3,4}.

Además, más allá de la afectación renal, la importancia de la NeM radica en que actualmente constituye la principal causa de muerte prematura en adultos jóvenes de las regiones en las que es endémica⁵. A modo de ejemplo, la región del Bajo Lempa, en el Salvador, presenta una incidencia de ERC avanzada con necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS) 7 veces superior, y una mortalidad por ERC 30 veces mayor que los países de su entorno⁶.

A pesar de los alarmantes datos derivados de la NeM, existe poca evidencia sobre los mecanismos implicados en su desarrollo, los criterios diagnósticos y los posibles tratamientos. El objetivo del presente trabajo consiste en realizar una revisión sobre la NeM tomando como hilo conductor un ilustrativo pero real caso clínico.

Etiología y factores de riesgo

El paciente refiere que durante 14 años trabajó en el cultivo de campos de algodón junto con su familia (padre y hermana), quienes además presentan enfermedad renal crónica de origen desconocido.

La NeM afecta típicamente a varones jóvenes de comunidades agrícolas ubicadas en las zonas geográficas mencionadas anteriormente, caracterizadas por un clima cálido, en la que la exposición a altas temperaturas, contaminantes ambientales y pesticidas se han postulado desencadenantes fundamentales en la patogenia de esta nefropatía.

Sin embargo, la evidencia actual sobre las causas de esta enfermedad es muy limitada. Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de la NeM se incluyen la intervención etiológica de factores ambientales, ocupacionales y hereditarios (fig. 2)⁷.

En cuanto a los factores ambientales, la deshidratación por cualquier causa es considerada por numerosos autores como el principal mecanismo patogénico implicado⁸. La actividad física intensiva, el estrés por calor y las elevadas temperaturas a las que se ven expuestos los trabajadores de estas



Figura 1 – Mapa con las zonas endémicas de nefropatía endémica mesoamericana. El punto rojo indica las zonas en las que se han reportado mayores tasas de nefropatía mesoamericana, existiendo una correlación entre el tamaño del punto y la incidencia.

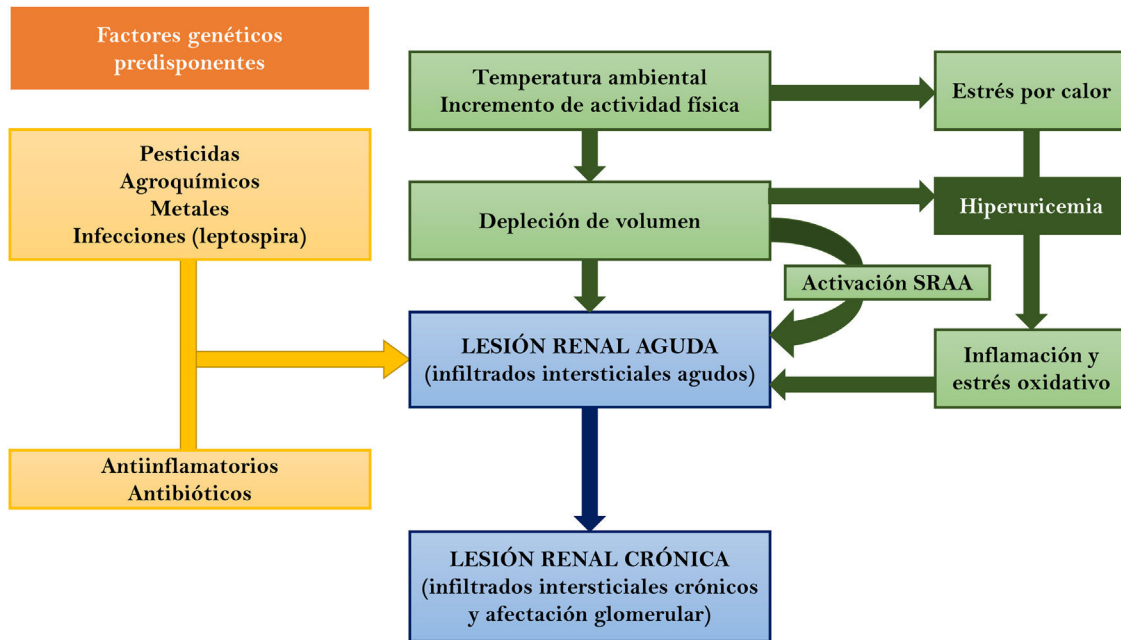


Figura 2 – Mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo y en la progresión de la nefropatía mesoamericana. SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

zonas, dan lugar a episodios de deshidratación recurrente (y, consecuentemente, a episodios de fracaso renal agudo repetidos) en los que la pérdida de agua es mayor que la de sodio produciendo un aumento de osmolaridad en plasma⁹. Esta hiperosmolaridad activa 2 mecanismos principales: la liberación de vasopresina en la hipófisis posterior y la enzima aldosa reductasa¹⁰. Esta última convierte la glucosa en sorbitol que puede dar lugar a la formación de fructosa, sustrato de la fructoquinasa en el túbulo proximal. Esta reacción, que aumenta la concentración de ácido úrico en el interior de las células del túbulo proximal, es capaz de estimular los mediadores inflamatorios responsables de la lesión tubulointersticial y de la

disminución progresiva de filtrado glomerular^{11,12}. Además de la pérdida de sal y de agua, el daño muscular que se produce en las condiciones previamente mencionadas, produce liberación de nucleótidos dando lugar a hiperuricemia y uricosuria cuyas concentraciones pueden superar la solubilidad en orina, lo que lleva a la formación de cristales de urato. Todo ello contribuye a incrementar el mecanismo de daño tubular propio de la NeM¹³. Sin embargo, este mecanismo no es suficiente para explicar la patogenia de NeM, que choca con la práctica exclusividad de casos en las zonas endémica, el aumento de incidencia a pesar de la introducción de maquinaria agrícola mecanizada o la afectación extrarrenal de la enfermedad¹⁴.

Los químicos utilizados en la agricultura, como el glicofosfato y paraquat, y los metales pesados presentes en el medio ambiente como plomo, arsénico, cadmio y sílice han sido objeto de discusión en la fisiopatología de la NeM, aunque sin suficiente evidencia que avale conclusiones sobre su implicación fisiopatológica. De hecho, datos derivados de algunos metaanálisis publicados concuerdan en la falta de asociación suficientemente concluyente entre químicos y pesticidas con el desarrollo de NeM^{15,16}.

Sin embargo, algunos estudios sí han demostrado la asociación entre determinados metales, como la sílice y el desarrollo de ERC¹⁷. Precisamente la sílice es uno de los metales que se encuentran en las cenizas producidas tras la quema de la caña de azúcar, actividad ocupacional muy habitual entre los pacientes que presentan NeM⁸.

Otras hipótesis, que, de confirmarse, probablemente acontecería de forma concomitante, es la relación entre el desarrollo de NeM y determinadas infecciones, más concretamente zoonosis. Yang et al. hipotetizan en una reciente revisión la asociación epidemiológica entre infecciones por leptospira y ERC de causa desconocida que precisamente coinciden geográficamente con las zonas en las que se había descrito la NeM. De hecho, la búsqueda de un factor ambiental u ocupacional que pudiera relacionar la NeM en los trabajadores de la caña de azúcar y la nefropatía de Sri Lanka, con características muy similares en cuanto al daño tubulointersticial, mostraron en las serologías anti-leptospira un posible agente causal^{18,19}.

Por último, la importancia de la susceptibilidad genética se ha puesto de manifiesto en algunas familias con ERC de origen desconocido. De hecho, algunos estudios han medido las concentraciones urinarias de biomarcadores de lesión renal como lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y N-acetil-d-glucosaminidasa (NAG) en niños y adolescentes sin antecedentes laborales, comprobando una asociación entre sus valores y el desarrollo de NeM^{20,21}. Todo ello podría apuntar a una predisposición genética o incluso a la asociación de dosis acumulada de determinadas sustancias desde edades tempranas con daño renal subclínico⁸.

Por lo tanto, y aunque la etiología de la NeM no ha quedado hasta la fecha definida, esta probablemente obedece a la suma de determinados factores predisponentes como la deshidratación, la exposición a determinados metales o la carga genética que sumados desencadenan el daño intersticial crónico característico de esta patología.

Presentación clínica y diagnóstico

El paciente acude al servicio de urgencias por mal estado general, hipotensión arterial y deshidratación. En la analítica de sangre destaca: hemoglobina 13,1 g/dl, hematocrito 32,6%, glucosa 109 mg/dl, urea 89 mg/dl, creatinina 2,88 mg/dl, sodio 108 mEq/l, potasio 2,0 mEq/l, cloro 64 mEq/l, magnesio 1,20 mg/dl, ácido úrico 9,6 mg/dl, bicarbonato 30 mEq/l, albúmina 3,2 g/dl y osmolaridad calculada 238 mOsm/kg. La analítica de orina revela una osmolaridad de 230 mOsm/kg, potasio de 31 mmol/l, sodio de 25 mmol/l y una excreción fraccional del 1,36%. Durante el ingreso se realiza un estudio de inmunidad que resulta negativo, serologías víricas habituales y se evidencia una proteinuria de 4.448

mg/día (albuminuria de 2.146 mg/día). Se realizó una ecografía renal que objetivó riñones de 9 cm con grosor parenquimatoso conservado, pero con hiperecogenicidad difusa.

La NeM afecta típicamente a varones de mediana edad con antecedentes de trabajo agrícola en climas cálidos y húmedos con ausencia de antecedentes médicos relevantes, tales como hipertensión arterial o diabetes mellitus². En estadios iniciales, la NeM cursa con síntomas inespecíficos como astenia, artralgias, febrícula, mareo, calambres musculares y/o rabdomiólisis subclínica^{22,23}. Probablemente estas fases iniciales se caracterizan por daño renal agudo autolimitado que perpetuado en el tiempo termina condicionando la instauración de una ERC²⁴. Una vez desarrollada, la progresión de la ERC coincide con síntomas más sugestivos de afectación renal como disuria, nicturia o dolor lumbar¹⁷. La mala identificación de la afectación renal y la falta de acceso a pruebas diagnósticas obligan a realizar un manejo sintomático basado en numerosas ocasiones en el uso indiscriminado de antibióticos o antiinflamatorios, lo que incrementa el riesgo de progresión de la ERC²⁵. La NeM que cursa con afectación tubulointersticial principalmente, se suele acompañar de alteraciones iónicas como hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia²¹. En las determinaciones urinarias se suele objetivar proteinuria en rango no nefrótico, leucocituria, isostenuria y cristales de urato^{17,26}. Todas estas alteraciones repercuten en una exploración física que se suele acompañar de datos de depleción de volumen, con hipotensión y ortostatismo²⁷. Los datos ecográficos revelan riñones normales en estadios iniciales con alteraciones de ecogenicidad cortical a medida que progresa la enfermedad²⁸. Por desgracia, la falta de acceso a cuidados sanitarios en la mayor parte de áreas endémicas de NeM ocasiona que, no en pocas ocasiones, los pacientes consulten en situación de ERC avanzada con sintomatología urémica y requerimientos de TRS urgente.

Por lo tanto, el diagnóstico de sospecha engloba una serie de datos clínicos que incluyen deterioro progresivo de función renal en el contexto epidemiológico de trabajadores del campo en determinadas regiones, con proteinuria sin síndrome nefrótico y alteraciones hidroelectrolíticas propias de una afectación intersticial. Sin embargo, actualmente, el diagnóstico precisa una aproximación histopatológica a través de la realización de una biopsia renal²⁵.

Histopatología

Se realizó una biopsia renal que demostró esclerosis global en el 60% de los glomérulos. El resto de los ovillos glomerulares, de forma parcheada, presentaron áreas con incremento de la matriz mesangial, hialinosis focal, hiper celularidad mesangial, hiperplasia de podocitos viscerales y fibrosis pericapsular (fig. 3). No se identificó proliferación endo ni extracapilar, necrosis fibrinoide, trombos hialinos, asas de alambres, doble contorno, ni «spikes». El 60% de los túbulos tenían atrofia del epitelio, aunque algunos túbulos mostraban daño isquémico con células epiteliales desprendidas, cambios de regeneración celular e infiltrado de neutrófilos (tubulitis). Se observó fibrosis intersticial (40%) e infiltrado inflamatorio crónico (fig. 4). La inmunofluorescencia directa

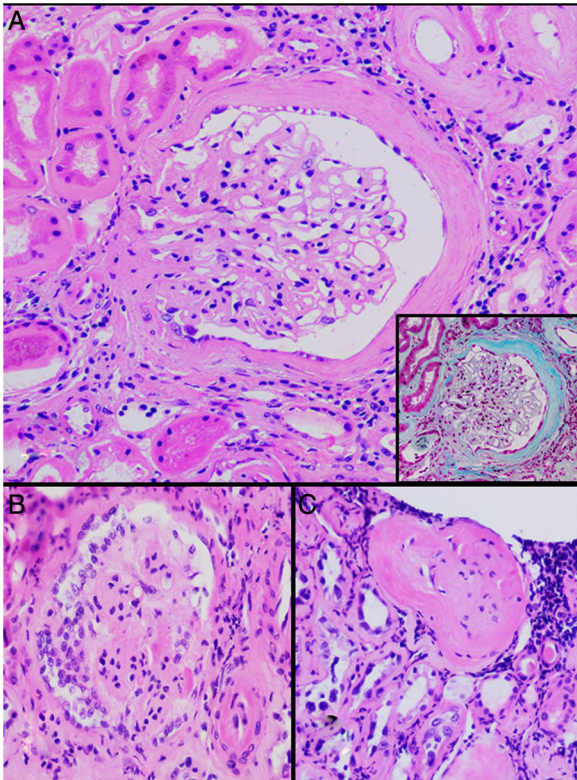


Figura 3 – Alteraciones glomerulares en el caso clínico. A) Glomérulo con fibrosis pericapsular y ligero aumento de la matriz mesangial (en detalle se resalta la fibrosis pericapsular y la esclerosis perihiliar con la tinción de Masson) (H&E, $\times 400$). B) Glomérulo con esclerosis difusa, disminución de tamaño del ovillo glomerular «hiperplasia embrional» (H&E, $\times 400$). C) Glomérulo con esclerosis total, rodeado de infiltrado linfocitario (H&E, $\times 200$).

fue negativa para los antisueros IgM, IgG, IgA, C3, C1q, cadenas ligeras kappa y lambda y fibrinógeno. En la evaluación de microscopía electrónica se observaron 6 de 7 glomérulos globalmente esclerosados y el único glomérulo que se pudo evaluar presentaba fibrosis pericapsular, dilatación del espacio de Bowman, áreas de

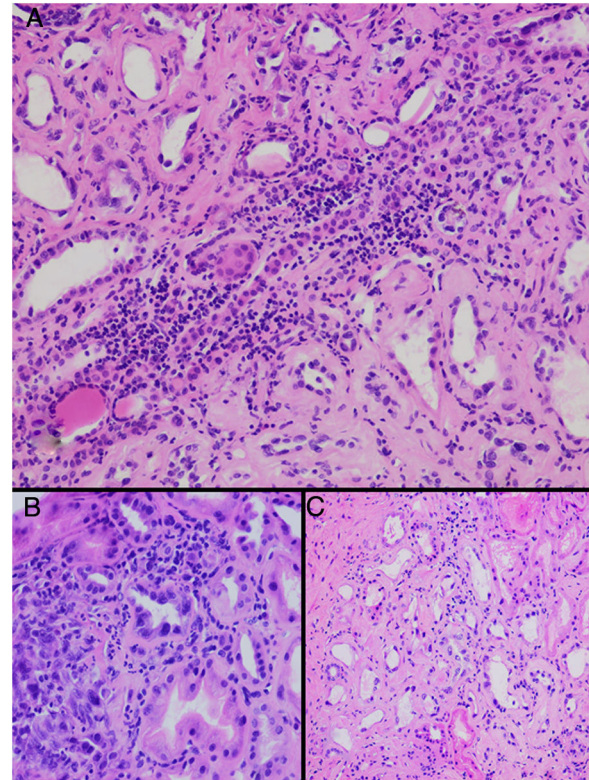


Figura 4 – Alteraciones tubulointersticiales en el caso clínico. A) Marcado infiltrado infocitario en el intersticio, acompañado de atrofia tubular (H&E, $\times 200$). B) Infiltrado intersticial a predominio linfocitario con algunos neutrófilos que provocan tubulitis, y marcados cambios regenerativos tubulares (H&E, $\times 400$). C) Zonas de fibrosis intersticial con marcada atrofia tubular (H&E, $\times 100$).

esclerosis y otras áreas con signos de isquemia. Los podocitos fueron parcialmente valorables por presentar artefacto de preservación y algunos mostraban fusión variable no significativa. No hubo depósitos parietales ni mesangiales (fig. 5).

Los hallazgos histopatológicos publicados hasta la actualidad se basan en pequeñas series de casos clínicos. Los

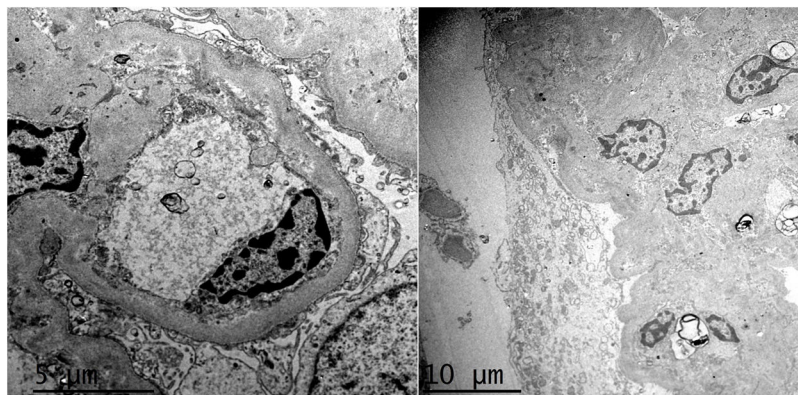


Figura 5 – En la imagen se observa un asa capilar glomerular sin alteraciones en la membrana basal, sin evidencia de depósitos parietales o mesangiales, y con fusión pedicelar extensa pero irregular; otras zonas del mismo glomérulo mostraron signos de isquemia y áreas de esclerosis.

ilustrativos trabajos publicados por Wijkstrom et al. basados en biopsias renales muestran una afectación predominante y universal a nivel tubulointerstitial con diversos grados de inflamación y cronicidad^{25,27}. Aunque la detección precoz de la NeM ha supuesto un reto diagnóstico, Fischer et al. han sido capaces de describir histológicamente las lesiones renales en estadio más precoces. En un trabajo que incluyó a 11 pacientes nativos de Nicaragua y a los que se siguió prospectivamente, los datos de la microscopía confirmaron que las lesiones histológicas renales se componían de nefritis tubulointerstitial. Sin embargo, por primera vez describen que, acompañando a las lesiones crónicas ya conocidas, en los estadios iniciales se observa también un componente de inflamación aguda con linfocitos T y monocitos en la unión corticomedular e infiltración de neutrófilos en la luz tubular, así como edema intersticial. Además, los autores describen una arquitectura glomerular totalmente conservada, lo que invita a establecer la afectación intersticial como la lesión primaria a nivel renal²⁶. La traducción de estos hallazgos histológicos se complementa con el estudio clínico llevado a cabo en Nicaragua en los que se evaluó prospectivamente a 326 trabajadores del azúcar sin enfermedad previa. En él, se evidenció que 34 trabajadores presentaron deterioro agudo de la función renal durante la exposición laboral, y de estos, hasta el 50% desarrollaron ERC al año²⁹.

En cuanto a la afectación glomerular, que es tardía, los cambios se caracterizan por presentar distintos grados de esclerosis global, engrosamiento de la cápsula de Bowman y/o fibrosis periglomerular, plegamiento de la membrana basal glomerular y discreto engrosamiento de la matriz mesangial sin proliferación celular, así como signos de isquemia glomerular crónica. Clásicamente la inmunofluorescencia es negativa^{25,27}.

Ultraestructuralmente, la NeM cursa con alteraciones podocitarias (consistentes en pérdida segmentaria de los pedicelos e inclusiones citoplasmáticas de vacuolas, gotas lipídicas y cuerpos similares a la lipofuscina) y signos de atrofia tubular con cambios vasculares leves e inespecíficos^{25,27}. Muy recientemente, un intrigante trabajo ha sugerido lesiones lisosomales en el túbulo proximal muy similares a las encontradas en los pacientes con nefrotoxicidad por anticalcineurínicos sugiriendo una vía patogénica común³⁰.

Por lo tanto, los hallazgos histopatológicos de la NeM tienen como origen la afectación a nivel tubulointerstitial y, secundariamente, se complica con alteraciones glomerulares y vasculares.

Prevención y tratamiento

Durante las primeras horas y dadas las alteraciones iónicas, el paciente precisó de intensa reposición hidroelectrolítica, por lo que se canalizó una vía central. Al alta, se prescribieron suplementos orales de potasio, magnesio y cloruro sódico.

Dada la patogenia de la NeM, sin duda la prevención es el mejor tratamiento. Para ello, es imprescindible evitar los factores desencadenantes modificables como la deshidratación o la exposición ambiental a determinadas sustancias. En cuanto a lo primero, el acceso al agua y evitar las horas de máximo calor son medidas universales, pero que han demostrado ser

efectivas en esta enfermedad³¹. En cuanto a la exposición a tóxicos, aunque no se haya demostrado una relación causal con la mayoría de los productos utilizados en las comunidades agrícolas, su uso indiscriminado podría potenciar el daño renal sumado a otros factores por lo que la protección sería una medida preventiva recomendable. Además, como en cualquier situación de depleción de volumen, evitar fármacos o sustancias que modifiquen la hemodinámica renal (antiinflamatorios, bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona) o sean nefrotóxicos (antibióticos, productos de herbolario) debe ser prioritario^{1,23,32,33}. Por otro lado, dado que la NeM produce una ERC progresiva y en la que actualmente no hay ningún tratamiento específico, el diagnóstico precoz con cribados poblacionales sobre todo en zonas de riesgo debe ser una prioridad.

Abordando la hipótesis que relaciona el daño renal con el aumento de producción de ácido úrico, sería recomendable evitar bebidas azucaradas y alcohólicas controlando así los aportes de fructosa y la activación de los mecanismos pro-inflamatorios³⁴.

Una vez establecido el daño renal, el tratamiento tiene como pilar limitar las consecuencias del mismo, principalmente las alteraciones hidroelectrolíticas. Esto incluye el uso de suplementos de potasio (mediante dieta y/o soluciones orales), magnesio y, por supuesto, sodio y agua. En situaciones de hipopotasemia refractaria por excesivo daño intersticial, algunos autores abogan incluso por el uso de diuréticos ahorradores de potasio a dosis bajas³⁵.

En cuanto a tratamientos de índole más experimental, la mayoría de ellos se han testado únicamente en animales. Basado en la hipótesis del estrés por calor que incluye un aumento en la producción de ácido úrico, Sánchez-Lozada et al. demostraron en un modelo murino que los tratamientos destinados a reducir la hiperuricemia ayudan a disminuir el estrés oxidativo y la activación del inflamósoma³⁶. Por su parte, Roncal-Jiménez et al. analizaron el efecto del alopurinol, un inhibidor de la xantina-oxidasa, en ratones a los que había sometido a exposiciones de calor recurrentes. Los resultados demostraron un beneficio en la función renal de aquellos ratones tratados con alopurinol, efecto protector que se correlacionó con la concentración intrarrenal de ácido úrico³⁷.

A pesar de que los pacientes tienden a presentar alcalosis metabólica por contracción de volumen, el uso de bicarbonato ha demostrado cierta utilidad en la NeM³⁶. Cabe recordar que los factores etiológicos básicos de la NeM pueden desencadenar episodios de rhabdmiolisis, en los que la alcalinización de la orina juega un papel protector muy relevante, así como cristales de urato en los que el bicarbonato favorece su solubilidad³⁸. Además, la corrección de la acidosis metabólica en estadios avanzados de ERC ha demostrado enlentecer la progresión de la misma³⁹.

La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de bloqueantes del receptor de angiotensina-II es controvertida, ya que se trata de pacientes con alto riesgo de FRA secundario a deshidratación, y no existen estudios específicos que avalen su uso. Sin embargo, en situación de estabilidad y extrapolando el efecto antiproteínúrico de estos fármacos, podría plantearse con una titulación muy exquisita⁴⁰.

Finalmente, el uso de terapias antiinflamatorias, sobre todo en los estadios iniciales, podrían tener algún papel beneficioso en el control de los infiltrados inflamatorios agudos, si bien es cierto que hasta la fecha no se ha reportado ningún caso tratado específicamente en la NeM, probablemente por el diagnóstico tardío de la enfermedad. De hecho, la presencia de leucocitosis se ha establecido en algún trabajo puntual como un predictor de buen pronóstico renal⁴¹. Anecdóticamente se ha propuesto el uso de anti-oxidantes (vitaminas C y E) como posibles tratamientos en la NeM⁴².

El pronóstico de la NeM es malo, con elevadas tasas de progresión a ERC avanzada e, incluso, con importante mortalidad. Los factores implicados en la evolución desfavorable probablemente tengan su origen sobre todo en el diagnóstico tardío de la patología y en la falta de acceso a recursos sanitarios especializados si bien es cierto que pequeñas series de casos han demostrado que otros determinantes (algunos modificables) como la anemia, las parestesias o la falta de descanso en el trabajo pueden contribuir negativamente en el devenir de esta enfermedad^{41,43,44}.

El paciente realizó seguimiento en las consultas de nefrología, y precisó numerosos ingresos por depleción de volumen y deterioro de función renal. Progresivamente, la ERC alcanzó el estadio G5, por lo que se inició hemodiálisis a través de una fistula arteriovenosa.

En conclusión, la NeM es un trastorno tubulointersticial crónico, de origen indeterminado y que presenta una etiología multifactorial que tiene como pilar la deshidratación en trabajadores expuestos a tóxicos ambientales. Aunque carecemos de medidas terapéuticas específicas, la prevención de los episodios de calor y el manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas son la base del manejo.

Financiación

El presente estudio no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:506–20, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.062>.
- García-Trabanino R, Aguilar R, Reyes Silva C, Ortiz Mercado M, Leiva Merino R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Publica.* 2002;12:202–6, <http://dx.doi.org/10.1590/s1020-49892002000900009>.
- Abraham G, Agarwal SK, Gowrishankar S, Vijayan M. Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: Hotspots in India and Other Asian Countries. *Semin Nephrol.* 2019;39:272–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.005>.
- Jayasumana C. Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities (CINAC) in Sri Lanka. *Semin Nephrol.* 2019;39:278–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.006>.
- Correa-Rotter R, García-Trabanino R. Mesoamerican Nephropathy. *Semin Nephrol.* 2019;39:263–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.004>.
- García-Trabanino R, Hernández C, Rosa A, Domínguez Alonso J, en nombre del Fondo Social de Emergencia para la Salud (FSES) 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. *Nefrología.* 2016;36:517–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.018>.
- Campese VM. The unresolved epidemic of chronic kidney disease of uncertain origin (CKDu) around the world: A review and new insights. *Clin Nephrol.* 2021;95:65–80, <http://dx.doi.org/10.5414/CN110186>.
- Sanchez Polo V, Garcia-Trabanino R, Rodriguez G, Madero M. Mesoamerican Nephropathy (MeN): What We Know so Far. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:261–72, <http://dx.doi.org/10.2147/IJNRD.S270709>.
- Paula Santos U, Zanetta DM, Terra-Filho M, Burdmann EA. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int.* 2015;87:792–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.306>.
- García-Arroyo FE, Cristóbal M, Arellano-Buendía AS, Osorio H, Tapia E, Soto V, et al. Rehydration with soft drink-like beverages exacerbates dehydration and worsens dehydration-associated renal injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311:R57–65, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.00354.2015>.
- Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:545–53, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2008060576>.
- Campese VM. Con: Mesoamerican nephropathy: Is the problem dehydration or rehydration? *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:603–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfx033>.
- Roncal-Jimenez C, García-Trabanino R, Barregard L, Lanaspá MA, Wesseling C, Harra T, et al. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:20–30, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.021>.
- Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: A worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:234–41, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfw346>.
- 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;11:496–506, <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfx136>.
- Valcke M, Levasseur ME, Soares da Silva A, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: An epidemiologic review. *Environ Health.* 2017;16:49, <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-017-0254-0>.
- Vupputuri S, Parks CG, Nylander-French LA, Owen-Smith A, Hogan SL, Sandler DP. Occupational silica exposure and chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2012;34:40–6, <http://dx.doi.org/10.3109/0886022X.2011.623496>.
- Yang CW. Leptospirosis Renal Disease: Emerging Culprit of Chronic Kidney Disease Unknown Etiology. *Nephron.* 2018;138:129–36, <http://dx.doi.org/10.1159/000480691>.
- Wesseling C, Aragon A, Gonzalez M, Weiss I, Glaser J, Bobadilla NA, et al. Kidney function in sugarcane cutters in Nicaragua – a longitudinal study of workers at risk of

- Mesoamerican nephropathy. *Environ Res.* 2016;147:125-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.02.002>.
20. Ramírez-Rubio O, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Parikh CR, Khan U, et al. Urine biomarkers of kidney injury among adolescents in Nicaragua, a region affected by an epidemic of chronic kidney disease of unknown aetiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:424-32, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv292>.
 21. Leibler JH, Ramirez-Rubio O, Velázquez JJA, Pilarte DL, Obeid W, Parikh CR, et al. Biomarkers of kidney injury among children in a high-risk region for chronic kidney disease of uncertain etiology. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:387-96, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-020-04595-3>.
 22. Madero M, García-Arroyo FE, Sánchez-Lozada LG. Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26:296-302, <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000331>.
 23. 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;16:49-54.
 24. Dally M, Butler-Dawson J, Johnson RJ, Krisher L, Jaramillo D, Newman KL, et al. Creatinine Fluctuations Forecast Cross-Harvest Kidney Function Decline Among Sugarcane Workers in Guatemala. *Kidney Int Rep.* 2020;5:1558-66, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.06.032>.
 25. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leiva 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;62:908-18, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.05.019>.
 26. 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;97:1247-56, <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.17-0260>.
 27. Wijkström J, González-Quiroz M, Hernandez M, Trujillo Z, Hultenby K, Ring A, et al. Renal morphology, clinical findings, and progression rate in Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:626-36, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.036>.
 28. Elinder CG, Wernerson AO. Mesoamerican nephropathy. UptoDate: [consultado 11 Mar 2021] Disponible en: <https://www.uptodate.com/home>.
 29. Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, López-Pilarte D, Wilker EH, Laws RL, et al. Acute Kidney Injury in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:475-82, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.014>.
 30. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana C, Schreurs G, Roels F, Herath C, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney Int.* 2020;97:350-69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.009>.
 31. Nerbass FB, Moist L, Clark WF, Vieira MA, Pecoits-Filho R. Hydration Status and Kidney Health of Factory Workers Exposed to Heat Stress: A Pilot Feasibility Study. *Ann Nutr Metab.* 2019;74 Suppl 3:S30-7, <http://dx.doi.org/10.1159/000500373>.
 32. Crowe JL, Joubert BR, Brooks DR. (Eds.) *Report From the Third International Workshop on Chronic Kidney Diseases of Uncertain/Non-Traditional Etiology in Mesoamerica and Other Regions.* Heredia. Costa Rica: SALTRA. 2020.
 33. Geck MS, Cristians S, Berger-González M, Casu L, Heinrich M, Leonti M. Traditional Herbal Medicine in Mesoamerica: Toward Its Evidence Base for Improving Universal Health Coverage. *Front Pharmacol.* 2020;11:1160, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2020.01160>.
 34. Hansson E, Glaser J, Jakobsson K, Weiss I, Wesseling C, Lucas RAI, et al. Pathophysiological Mechanisms by which Heat Stress Potentially Induces Kidney Inflammation and Chronic Kidney Disease in Sugarcane Workers. *Nutrients.* 2020;12:1639, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061639>.
 35. García-Trabanino R, Correa-Rotter R. Nefropatía Endémica Mesoamericana. *Nefrología al día.* [consultado 31 May 2021] Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/319>.
 36. Sánchez-Lozada LG, García-Arroyo FE, Gonzaga G, Silverio O, Blas-Marron MG, Muñoz-Jimenez I, et al. Kidney Injury from Recurrent Heat Stress and Rhabdomyolysis: Protective Role of Allopurinol and Sodium Bicarbonate. *Am J Nephrol.* 2018;48:339-48, <http://dx.doi.org/10.1159/000494663>.
 37. Roncal-Jimenez CA, Sato Y, Milagres T, Andres Hernando A, García G, Bjornstad P, et al. Experimental heat stress nephropathy and liver injury are improved by allopurinol. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2018;315:F726-33, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00543.2017>.
 38. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361:62-72, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0801327>.
 39. Goraya N, Wesson DE. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2019;28:267-77, <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000491>.
 40. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011161>.
 41. Fischer RSB, Vangala C, Mandayam S, Chavarria D, García-Trabanino R, Garcia F, et al. Clinical markers to predict progression from acute to chronic kidney disease in Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int.* 2018;94:1205-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.020>.
 42. Rodrigo C, Nawarathne P, Jayasinghe S. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities (CINAC) and lysosomal tubulopathy: Is there a place for anti-oxidants? *Med Hypotheses.* 2021;146:110414, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110414>.
 43. Gonzalez-Quiroz M, Smpokou ET, Silverwood RJ, Camacho A, Faber D, Garcia BR, et al. Decline in Kidney Function among Apparently Healthy Young Adults at Risk of Mesoamerican Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2200-12, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018020151>.
 44. García-Trabanino R, Trujillo Z, Colorado AV, Magaña Mercado S, Henríquez CA. Prevalence of patients receiving renal replacement therapy in El Salvador in 2014. *Nefrología.* 2016;36:631-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.015>.