

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACION:**

**“Características y Evolución Clínica de pacientes con sospecha de Nefropatía Mesoamericana, de la Consulta Externa de Nefrología del Hospital Nacional Rosales”**

Presentado Por:  
Narda Sofía Hernández Moreno

Para Optar al Título de:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesor de tesis:  
Dra. Zulma Cruz de Trujillo

SAN SALVADOR, ENERO 2017

## INDICE

I.	RESUMEN DEL PROYECTO .....	3
II.	INTRODUCCIÓN .....	4
III.	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC) .....	7
	A. FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS ASOCIADOS A NeM. ....	14
	B. DEFINICIÓN DE CASO .....	15
	C. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA .....	15
	D. SÍNTOMAS GENERALES.....	16
	E. EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE.....	19
	F. ETIOPATOGENIA.....	19
	G. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS.....	22
IV.	OBJETIVOS.....	23
	A. OBJETIVO PRIMARIO.....	23
	B. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	23
	PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN .....	23
	HIPÓTESIS GRAMATICAL DEL ESTUDIO .....	23
V.	APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS .....	23
VI.	DISEÑO Y MÉTODOS.....	25
	A. TIPO DE DISEÑO .....	25
	B. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	25
	C. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.....	27
	D. VARIABLES .....	30
	E. ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS .....	35
	F. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS.....	35
VII.	RESULTADOS.....	37
VIII.	ANÁLISIS.....	58
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	65
X.	ANEXOS.....	71

## I. RESUMEN DEL PROYECTO

. **-INTRODUCCIÓN:** La Nefropatía de Mesoamérica (NeM) es una patología asociada a factores de riesgo no tradicionales, que tiene un gran auge mundial debido al alto costo económico y social en el área de Mesoamérica. Actualmente se han hecho varios esfuerzos por caracterizar la epidemiología, clínica, hallazgos de laboratorio e imagenológicos de la NeM, pero no hay un consenso generalizado sobre sus características, lo que limita en gran medida tener adecuadas estrategias diagnósticas y registros epidemiológicos que permitan dirigir las estrategias de atención. Por lo tanto, es necesario definir las características clínicas y terapéutica ofrecida, como producto la evidencia científica para reducir la actual incertidumbre asociada al diagnóstico de la NeM.

**-OBJETIVO:** Describir las características clínicas, de laboratorio y los hallazgos en la ultrasonografía renal de los pacientes catalogados como NeM de la consulta externa del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Rosales.

**-DISEÑO Y METODOS:** Se realizará un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo o histórico, basado en fuentes documentales de expedientes de pacientes con Enfermedad Renal Crónica, sospecha de Nefropatía Mesoamericana. Se hará un muestreo probabilístico al azar de 368 sujetos que hayan sido evaluados por un Nefrólogo, por ERC de las tres principales etiologías: Nefropatía Mesoamericana, Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial.

## II. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema en todo el mundo, lo que sobrecarga los sistemas de salud y con resultados en millones de muertes, años de vida perdidos, años vividos con discapacidad y años de vida ajustados por discapacidad.<sup>1, 2, 3</sup> Se estima que cada año 3 200 000 personas llegan a la Enfermedad Renal en etapa Terminal (ERT) sin iniciar la Terapia de Reemplazo Renal (TRR), mientras que 440 000 personas inician TRR<sup>2</sup>. De acuerdo al estudio de la carga global de la ERC en 2010, esta fue la tercera causa a nivel mundial; con incremento en la mortalidad desde 1990 hasta 2010<sup>1,2</sup>. La mortalidad por ERC en Centro de América y América del Sur aumentó un 350% en 20 años, de 1990 a 2010<sup>3,4</sup>. La Nefropatía Mesoamericana (NeM) es una forma endémica recientemente descrita de ERC no tradicional, que afecta principalmente a jóvenes del sexo masculino que trabajan en la agricultura en las costas del Pacífico de Centroamérica. No está asociada con la Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial (HTA), u otra etiología tradicional de ERC.<sup>5, 6,7</sup> Aunque la región no cuenta con información precisa sobre la incidencia o prevalencia de ERC tradicional y no tradicional, pero se evidencia en algunas publicaciones alta mortalidad principalmente documentadas en El Salvador<sup>8, 9</sup> y Nicaragua.<sup>10</sup> las tasas de mortalidad estandarizadas por edad para ERC en estos 2 países están entre los 10 más altas del mundo.<sup>3, 11</sup>

Las características clínicas de NeM, se presentan generalmente con presión arterial normal o HTA estadio 1 según la clasificación JNC-7, progresiva y asintomática reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), proteinuria leve, con o sin hiperuricemia y en algunos casos bajos niveles séricos de potasio y sodio sérico<sup>7</sup>. Aunque han existido múltiples esfuerzos por caracterizar esta patología renal no hay un consenso generalizado para la caracterización clínico-patológica de la NeM, la cual es indispensable para definir

un caso NeM e investigar sobre su fisiopatología y etología que por el momento es desconocida <sup>12, 13,14 ,15.</sup>

En el año 2002, García Trabanino et al. realizó en el Hospital Nacional Rosales la primera publicación sobre Enfermedad Renal Crónica no Tradicional (ERCnT) en pacientes de reciente ingreso a Terapia de Reemplazo Renal (TRR) resaltando que el 66.83% no tenía una causa conocida como etiología de la enfermedad renal y el 50% eran hombres jóvenes ubicados en dos grupos el primero entre los 30 y 60 años que eran del genero masculinos, agricultores, de la zona costera expuesto a pesticidas y herbicidas, posteriormente pequeños estudios principalmente en Nicaragua y El Salvador reportaban las mismas características. Esta entidad ha recibido diferentes nombres " Nefropatía de los cañeros" ya que la mayoría de población estudiada se dedica a ese cultivo; OPS lo denomina "Enfermedad Renal Crónica de las Comunidades Agrícolas de Centroamérica" y en la comunidad científica nefrológica en Vancouver 2011, de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) se le denominó Nefropatía Endémica Mesoamericana (NEM); en el año 2015 en el segundo Taller de Investigación sobre la Nefropatía de Causa Desconocida en Mesoamérica, se decidió utilizar el acrónimo NeM (en inglés MeN), debido a la posibilidad que el acrónimo pueda parecer excluyente para atención a las mujeres como víctimas de la enfermedad, por lo que la denominaremos NeM en la actual investigación. En el año 2012 en Costa Rica se realiza la primera reunión internacional para recopilar toda la información sobre esta Nefropatía y se obtiene como resultado el Primer Reporte Internacional del Taller de Investigación sobre la Nefropatía Mesoamérica proporcionando una definición clínica: "las personas con función renal anormal para los estándares internacionalmente aceptados, que viven en Mesoamérica y sin otras causas conocidas de ERC, como la diabetes, la hipertensión, la enfermedad renal poliquística, etc. Los pacientes con NeM tienen ERC sin hipertensión y sin edema en el examen físico". Debido a que esta Nefropatía todavía no es reconocida por las autoridades de salud mundial y no

se han realizados cambios por las autoridades de salud local; para investigar más sobre la etiología, validación de criterios clínicos, definir donde incluirlos dentro de la clasificación CIE-10 y menos un abordaje diagnóstico óptimo y/o tratamiento; muchos de los especialistas al identificar un caso lo incluyen dentro de la clasificación CIE-10 como Enfermedad Renal Crónica, no específica.

En este momento se considera es el resultado de múltiples factores: considerada como hipótesis primaria el estrés térmico, seguido del uso de bebidas ricas en fructosa y su papel en el metabolismo del ácido úrico, rabdomiolisis por trabajo extenuante, uso de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) y las hipótesis menos fuerte son la utilización de agroquímicos, metales pesados, sílice, infecciosa (leptospirosis, infección de vías urinarias), susceptibilidad genética y determinantes sociales.<sup>7, 15</sup>

### III. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La incidencia mundial de ERC en sus diferentes estadios se estima entre 15 a 982 pmp, y la prevalencia mundial estimada va del 8% al 16% en la población adulta; principalmente en mayores de 64 años (23,4% a 35,8%.) y con respecto al género predomina más en mujeres 16.2%/ Hombres 14.4%.<sup>1, 2</sup> La OMS estima que hay 35 millones de muertes atribuidas a la ERC a nivel mundial.<sup>1, 2</sup>

En Latinoamérica (LA), no se cuenta con datos relativos a la incidencia y prevalencia de esta patología<sup>4</sup> excepto en los recientes reportes específicos para la región centroamericana; pero se estima que hay alrededor de 93,871,419 millones de personas que adolecen de ERC en esta región y la mayoría de la información proviene de pacientes en estadio terminal con el reporte de pocos países<sup>3,4</sup>; con incremento en la incidencia de 27,8 casos ppm en 1992 a 188 ppm en el 2008 y la principal etiología es la DM<sup>4</sup>.

La Tasa de Mortalidad asociada a ERC según la clasificación CIE 10, N-18 para ERC de acuerdo a los datos de la OPS-OMS en la región para el año 2008 fue: Nicaragua (Total=39,5pmp –incremento a 42,8pmp para el año 2009-♂=63pmp; ♀=18,2pmp), El Salvador (Total 41,9pmp; ♂=64,5pmp; ♀=24,1pmp), Panamá (15pmp), Belice (14,8pmp), Guatemala (13,6pmp). Brasil y Cuba han notificado las tasas más bajas de mortalidad de la región (3,5pmp y 2,3pmp; respectivamente)<sup>1</sup>. La tasa de mortalidad correspondiente a hombres es casi el triple la de las mujeres<sup>1, 2</sup>.

La región Centroamericana (CA) ha tomado relevancia por una entidad de ERC no tradicional (ERCnT) denominada "Nefropatía Mesoamericana (NeM)" en la mayoría de lo bibliografía indexada <sup>5, 15,16</sup> y por OPS denominada "Nefropatía de

las comunidades agrícolas de Centroamérica”<sup>17</sup>. La prevalencia e incidencia de ERC de causas tradicionales y no tradicionales en la región se ha incrementado<sup>3,18,19</sup>, siendo esta de alrededor del 14%, predominando principalmente en el género masculino y en la costa pacífica de Nicaragua y El Salvador<sup>9, 14, 20, 21, 22, 23</sup>. Ha habido reportes de prevalencia tan altos hasta como del 40% en hombres jóvenes con rango de edad de 20-49 años<sup>24</sup>. Almaguer et al. en 2014; hicieron una revisión de estudios previamente publicados que reportaban prevalencia de ERCnT en El Salvador, Nicaragua y Costa Rica, en base a estudios que confirmaban el diagnóstico de ERC con TFGe al inicio del estudio y 3 meses después, encontrando una prevalencia de 7.4%<sup>25</sup>. La prevalencia en estudios en donde se estima la TFG en una sola ocasión, se encuentra entre 17,9% hasta el 21,1%<sup>9,25, 26</sup>; siendo mayor en el género masculino con un 20,1% con respecto al femenino que reportaba un 8,1%<sup>9,25</sup>. La enfermedad fue más frecuente en las comunidades agrícolas a altitudes bajas principalmente donde se cultiva caña de azúcar<sup>25</sup>; y la prevalencia fue menor en las regiones urbanas de mayor altitud que no se dedican a la agricultura<sup>18, 25</sup>. La mayoría de los estudios de ERCnT son transversales, en poblaciones limitadas pero las características de la ERC en los diferentes estudios son similares.

### **EL SALVADOR:**

Este país de acuerdo a información de OPS es el segundo con mayor mortalidad por ERCT de Latinoamérica, con 35.4 muertes x 100,000 habitantes<sup>3</sup>. El Salvador ha tenido un desarrollo evolutivo del conocimiento desde el primer hallazgo en el año 2000 de la existencia de un porcentaje de pacientes con ERC que no tenían factores de riesgo tradicionales:

En el año 2000 se realizó en el Hospital Nacional Rosales de El Salvador; principal centro de referencia del país, en donde se estudiaron 205 pacientes de

los cuales 135 (68%) no tenían una causa identificable de ERCT, predominando el género masculino en (74.3%) y el mayor grupo de estos pacientes se encontraban en edades comprendidas entre 50-59 años (27%), del total de todos los pacientes incluidos, el 65.3% se encontraba en el rango de edad entre 40 y 59 años. El 49% trabajaba en tareas agrícolas.<sup>8</sup>

En 2003, se realizó a nivel nacional una investigación transversal en donde se evaluaban las características epidemiológicas de los pacientes en TRR, conducido por OPS/ Red de Hospitales. Se incluyeron 830 pacientes, de los cuales la etiología de la ERCT fue desconocida en el 66.8% de los casos, predominó el sexo masculino en un 71.3% y la mayor tasa de mortalidad se encontró en pacientes con edades comprendidas entre 50 a 59 años. Los 3 departamentos con mayor prevalencia provenían de la zona costera del país: Departamento de La Paz (25.3 x 100,000), San Miguel (18.1) y San Vicente (18.0).<sup>27</sup>

Una investigación transversal realizada en 2005, en población general que comparó las características de 2 zonas: una ubicada a < 500 msnm (n 291) y otra a más de > 500 msnm (n 62) buscando ERC, para lo cual el primer paso fue detectar micro albuminuria y en los casos positivos se les realizó CrS y hemoglobina. Se definió ERC a un valor de CrS > 1.5 mg/dl. Los casos positivos fueron 37 pacientes con ERC. Todos vivían en zonas a <500 msnm con rangos de CrS  $2,64 \pm 2,5$  mg/dl, con un valor de hemoglobina de  $12,32 \pm 1,9$  g/dl y la proteinuria fue positiva en 81,15% de los casos. Por análisis multivariados los principales riesgos para ERC fueron vivir en zonas costera < 500 msnm (OR 8,04), el grupo etario entre 40 a 60 años (OR 4.28) y ser > de 60 años (OR 5,82) ( $p > 0.0005$ ). El ser agricultor, la exposición a pesticidas y el etilismo frecuente resultaron características muy comunes y no predictores ni asociados a la presencia de proteinuria o elevación en la CrS.<sup>28</sup>

En 2009 el Ministerio de Salud del país realizó una investigación en la región del bajo Lempa, en el que se incluyeron 775 sujetos de los cuales a 139 se les diagnosticó ERC. De estos pacientes 88 eran hombres y 54 mujeres. Al evaluar la etiología se encontró que en el 86.3% de los casos no había asociación a Nefropatía Diabética. Esa población fue dividida en los que tenían HTA que fue el 31.6% y los que no tenían hipertensión 54.7%. Los 3 factores de riesgo más importantes para la prevalencia de ERC fueron: 1- Historia de infecciones previas (parásitos y malaria) 86.9%. 2- Uso de AINES 3- Consumo de Plantas medicinales. Y al realizar el análisis multi-variado fue estadísticamente significativo para riesgo de ERC género masculino ( $p=0.05$ ) y tener HTA ( $p=0.03$ ) y el ser agricultor o tener contacto con agroquímicos no mostró diferencia estadísticamente significativa.<sup>9</sup>

En un segundo estudio del Ministerio de Salud, realizado en 3 comunidades del país: Bajo Lempa, Guayapa Abajo y Las Brizas, la prevalencia de ERC fue de 18% y de esos, 23.9% eran hombres y 13.9% mujeres. Este estudio incluyó a 2388 sujetos > de 18 años. No se encontró la etiología de la ERC en 51.9% pues esta población no tenía DM, HTA, ni proteinuria >1g/l. Los 3 principales factores de riesgo para el desarrollo de ERC fueron: 1- Consumo de AINES 84.2%. 2- Contacto con agroquímicos 48.7%. 3- Trabajar en la agricultura 31.2%.<sup>35</sup>

En 2012 se estudiaron 5 comunidades del país que fueron clasificadas según la actividad laboral que desempeñaba la población y su ubicación en metros sobre el nivel del mar. Las primeras 2 comunidades se ubicaban a <500 msnm y ambos grupos trabajaban en el cultivo de la caña de azúcar, el tercer grupo también trabajaba en la caña de azúcar pero ubicado a >500 msnm, el cuarto grupo se dedicaba al cultivo del café a 1650 msnm y el quinto grupo era una zona urbana no dedicada a la agricultura ubicada a 650 msnm. Los resultados revelaron que la elevación de creatinina >1.2 mg/dl se encontró presente en un 60% de los hombres que trabajan en el cultivo de la caña de azúcar a nivel del mar ( $p < 0.001$ )

y al realizar el estimado de tasa de filtración glomerular y se encontró valores  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por la ecuación MDRD al 37.2% de los que tenían CrS  $>1.2$  mg/dl y por CKD EPI 28.2%; sin proteinuria en la mayoría de los casos. Los principales riesgos para la elevación de la creatinina en esta investigación con significancia estadística fueron: 1- Residir en las zonas bajas de la costa. 2- Cultivar caña de azúcar en zonas costeras. 3- Haber trabajado tanto en cultivo de algodón en el pasado y cultivo de azúcar en la actualidad.<sup>23</sup>

### **GUATEMALA:**

Este país según OPS es el séptimo dentro de los 10 países con mayor tasa de mortalidad por ERCT en Latinoamérica 11.2 x 100,000 habitantes.<sup>3</sup>

En el año 2015, se publicó un artículo que involucro a 3,105 pacientes con ERCT en Hemodiálisis (HD) y Diálisis peritoneal (DP) y se encontró un incremento discreto en el sexo masculino de 51.2% vs. 48.8% del género femenino. Pero hay una importante diferencia en 5 departamentos del Sur de Guatemala (n=713) en donde la TRR más utilizada es la diálisis peritoneal, de los cuales el 79.9% son hombres, mostrando una diferencia estadísticamente significativa. En ese estudio no se mencionan las etiologías de la ERC pero se hace énfasis en que la región de sur de Guatemala se caracteriza por ser particularmente pobre, es donde están ubicadas las zonas de cultivo de caña de azúcar y también es la región en donde se reportan las temperaturas más altas de todo el país.<sup>29</sup>

### **NICARAGUA:**

Este país ocupa la tasa más alta de mortalidad por ERT en Latinoamérica 39.3x100, 000 h.<sup>3</sup>

En 2010 se realizó un estudio transversal en donde se incluyó a 1096 sujetos (479 hombres y 617 mujeres), con edades entre 20 a 60 años. Se evaluó la disminución de la TFGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en 5 villas con distintas actividades.

En la primera la población laboraba en minería y cultivo de subsistencia y el porcentaje de sujetos con disminución del filtrado glomerular fueron en su mayoría hombres 18.5% vs. 4.9% de mujeres ( $p < 0.001$ ). El segundo grupo incluido trabajaba en el cultivo de banana y caña de azúcar y es el que muestra la mayor prevalencia ERC con un 21.9% hombres vs. 5.7% en mujeres ( $p < 0.001$ ). El tercer grupo fueron pescadores y la prevalencia de ERC fue 13.2% en hombres vs. 4.4% de mujeres. En el cuarto grupo se incluyó a población que se desempeñaba en servicios varios en donde no se encontró ningún paciente con ERC y el quinto y último grupo eran trabajadores del cultivo del café en donde se encontraron a 7.5% de los hombres con ERC, no se encontró a ninguna mujer afectada. El grupo etario de mayor riesgo comprendía las edades entre 50 a 60 años y no se encontró una causa que explique el deterioro de la función renal.<sup>20</sup> En la región de Quezaltenango, se enrolaron en una investigación transversal a 771 sujetos; encontrándose 98 (12.7%) con TFGe  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, de los cuales 86 (88%) residían en zonas de baja altitud  $< 500$  msnm, la mayoría fueron hombres 60 vs. 38 mujeres y la media de la edad fue  $55.0 \pm 16.7$ . Este estudio es importante pues se compararon los datos con la prevalencia de EE.UU basados en la encuesta Nacional de Nutrición y Salud (NHANES) de 1999-2006 encontrándose una alta prevalencia para ERC en la población de Quezaltenango al compararla para la misma edad y género con la de EE.UU primordialmente en hombres entre 42 a 57 años y en los estadios de ERC 3 y 4 se encuentra el mayor número de los casos.<sup>22</sup>

Otra publicación de Nicaragua estudio a 424 individuos, de ellos 151 trabajaban en la agricultura; la prevalencia de ERC con TFGe  $< 60$  mL/ min/1.73m<sup>2</sup> fue 41,9% en hombres vs. 9.8% en mujeres (ratio = 4.3;  $p < 0.0001$ ). La etiología no se asoció a DM, consumo de AINES o HTA y la presencia de micro albuminuria fue muy baja  $< 10\%$  ( $p < 0.0001$ ). Dentro de los factores de riesgo para desarrollar ERC en las comunidades agrícolas la más importante fue el incremento de días

en la corta de caña de azúcar en época seca (OR 5.86, 95% CI 2.45–14.01), inhalación involuntaria de pesticidas (OR 3.31, 95% CI 1.32–8.31), y masticar caña de azúcar (OR 3.24, 95% CI 1.39–7.58).<sup>24</sup>

Una investigación transversal desarrollada en el Departamento de León, que incluyó 2493 personas, encontró a 493 (19.7%) sujetos con TFGe de 60-90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y TFGe < 60 ml/min 208 (8.3%). Los factores de riesgo estadísticamente significativos para ERC era tener edades entre 50-59 años; provenir del área rural, la baja escolaridad y tener más de 15 años de trabajar en la agricultura ( $p < 0.0001$ ).<sup>10</sup>

#### **COSTA RICA:**

En un reporte de la prevalencia de ERCT en el año 2000 fue de 193 pmp y las principales causas se asociaron a Nefropatía Diabética e Hipertensión arterial; a excepción de un patrón diferente de ERCT en la provincia de Guanacaste en donde entre 1995 al 2000 el número de caso ha alcanzado proporciones epidémicas, donde la mayoría de los enfermos son hombres jóvenes, con edades entre 20 a 40 años y un patrón histopatológico compatible con nefritis túbulo intersticial.<sup>26</sup>

La mortalidad por ERC se ve aumentada en Guanacaste en edades alrededor de 29 años y la mortalidad se ha incrementado de 5.8 x100, 000 habitantes en 1970 a 75 x 100,000 h en los años entre 2007 y 2012.<sup>16</sup>

#### **HONDURAS:**

Durán, en una serie de 66 casos con ERCT en Honduras describe un 71.2% de casos asociados a factores no tradicionales<sup>30</sup>.

En conclusión la prevalencia y mortalidad de la ERC es alta, especialmente en los hombres, con edades entre 50 a 59 años. La tasa de mortalidad asociada a

la ERC en Nicaragua y El Salvador entre 2000 y 2009 fue de aproximadamente 110 casos x 100.000 habitantes, en comparación con menos de 40 x 100.000 habitantes en países como Panamá, Cuba y Costa Rica.<sup>3</sup>

#### A. FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS ASOCIADOS A NeM.

Se considera una entidad multifactorial involucrados en cada etapa de la ERC y pueden conceptualizarse como factores de desarrollo y factores de progresión (Tabla 1).<sup>31</sup>

	CATEGORÍA	DEFINICIÓN	FACTOR PROBABLE
<b>FACTORES DE DESARROLLO</b>	<b>Susceptibilidad</b>	Aumento de la susceptibilidad a daño renal.	Antecedentes familiares de ERC, baja masa renal / bajo peso al nacer, estado socioeconómico
	<b>Iniciación</b>	Causa daño renal directamente.	Deshidratación recurrente, Infecciones recurrentes del tracto urinario, la toxicidad por fármaco
<b>FACTORES DE PROGRESIÓN</b>		Empeoran el daño renal y rápida disminución de la tasa de filtración glomerular.	Proteinuria, el tabaquismo.

**Tabla 1. Factores de Riesgo de NeM<sup>31</sup>**

Entre los factores de riesgo identificados entre las distintas publicaciones se encuentran:

- 1- Trabajo físico extenuante y clima cálido en zonas costeras a < 500 msnm.

7, 18, 22, 28, 32.

- 2- Trabajar en la Agricultura 8, 10, 14, 21,27, 28, 32, 33 especialmente: Cultivo de caña de azúcar 18, 20, 23, 28, 33, 34, banana 20, 21, cultivo de subsistencia 20, arroz<sup>21</sup>, maíz 21
- 3- Sexo Masculino. 7, 8, 10, 13, 14, 20, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 33, 35.
- 4- Edades entre 50 y 59 años. 7, 8, 10, 20, 21, 22, 23, 27, 28.
- 5- Pobreza y bajo nivel socio-económico. 7, 10, 13, 32, 36.
- 6- Uso de AINES y medicina herbaria. 9, 14, 24, 35.
- 7- Exposición a pesticidas. 11, 14, 21, 35, 37.

## B. DEFINICIÓN DE CASO

En este momento sólo hay una definición de caso de NeM, se realizó en Costa Rica en 2012 un consenso de expertos para aclarar el conocimiento que se tiene sobre esta patología, realizándose un concepto por exclusión. Debe cumplir los criterios estándar de ERC pero hay que descartar causas conocidas de patología renal como: DM, HTA, enfermedad glomerular, riñones poliquísticos, uropatía obstructiva u otras causas reconocidas. 5, 7, 16, 38

## C. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

Necesario<sup>7, 36</sup>

-Historia: La historia clínica, antecedentes familiares, información sobre el trabajo, la ingesta de líquidos, medicamentos incluyendo la ingesta de AINES.

-Examen físico: La presión arterial, presencia o no de edema.

-Análisis de sangre: Los electrolitos, hemoglobina, el estimado de la Taza de Filtrado Glomerular calculado por la creatinina sérica y/o cistatina C, ácido úrico, glucosa, electrolitos.

-Las muestras de orina: proteinuria, hematuria, biomarcadores para daño tubular tal como NAG,  $\alpha$ 1-microglobulina,  $\beta$ 2-microglobulina.

Deseable<sup>7, 36</sup>

-Los estudios de imagen: que se encuentren dos riñones sin evidencia de uropatía obstructiva, masas u otra anormalidad anatómica.

-La biopsia renal: La microscopia óptica, inmunofluorescencia, microscopia electrónica.

Aunque no hay acuerdo todavía definitivo sobre criterios, las siguientes consideraciones básicas se pueden incluir<sup>7, 36</sup>:

-Una prueba de creatinina, lo que es atribuible a un método de referencia basado en la espectrometría de masas dilución isotópica

- La CKD-EPI, la fórmula para la TFGe, que se evalúa en múltiples grupos étnicos y de acuerdo con las recientes directrices KDIGO.

-Una tira de medición semicuantitativa de la proteinuria; una muestra aislada de la mañana es mejor, pero puede ser poco práctico.

-La naturaleza y el momento de las muestras deben ser reportados para su correcta interpretación. Si es posible relación, albúmina-creatinina en la orina debe ser determinada, ya que corrige el efecto de la pérdida de agua corporal en el nivel de proteinuria.

-La información sobre la hipertensión y la diabetes, debe ser reportada en un informe.

Cabe aclarar que en la mayoría de los casos la enfermedad renal es asintomática y la mayoría presenta solo síntomas y signos inespecíficos y en la mayoría de estudio principalmente se reportan hallazgos en relación a estrés térmico.

#### **D. SÍNTOMAS GENERALES**

Santos et al. En un estudio desarrollado en Nicaragua investigó a 28 trabajadores de la caña de azúcar, los síntomas que presentaban antes y después de la zafra; y encontró que al final de la cosecha 11 de 28 sujetos (39,3%), presentaron calambres frecuentes definido como 2 o más episodios de calambres en la semana anterior; mientras que al inicio de la zafra solo 2 de los 28 (7,1%), reportaron calambres frecuentes en el comienzo de la temporada de cosecha ( $P=0.004$ )<sup>39</sup>.

Crowe et al. En una investigación en 105 personas que trabajaban en la caña de azúcar en Costa Rica, describe que los síntomas más comunes presentados al menos una vez a la semana con significancia estadística fueron: cefalea 51%, taquicardia 35%, disuria ( $p < 0,001$ ). Los síntomas de estrés térmicos fueron mayores en el sexo femenino. De los 38 cosechadoras que informaron disuria, el 79% tenía el síntoma al menos una vez por semana. Se compararon los síntomas con trabajadores administrativos del mismo ingenio cañero y la frecuencia fue mayor entre los que cultivan caña de azúcar con significancia estadística (82% vs 49% presentaban a  $\geq 1$  síntomas; 59% vs 19%  $\geq 2$  síntomas; 59% frente vs 19%  $\geq 3$  síntomas.<sup>40</sup>

Ramírez-Rubio et al. Realizó un estudio en Nicaragua en la costa del pacífico en niños y adolescentes de tres diferentes regiones ( $n=200$ ) y encontró que los niños informaron síndrome disúrico que coloquialmente en esa región se le llama "chistata" al menos una vez al mes (18%), sin datos de infección en las tiras rápidas de orina y lo asocian a deshidratación por las elevadas temperaturas ambientales reportadas en esa región. Esta investigadora encuestó a médicos y farmacéuticos quienes percibían una alta percepción de síntomas de infección del Trato Urinario Inferior.<sup>41</sup>

Herrera et al. Reportó en una investigación de pacientes con ERC no tradicional realizada en El Salvador, sobre esta patología los siguientes síntomas generales en una población de 46 sujetos: artralgia en 54,3% (25); astenia en 52,2% (24); disminución de la libido en el 47,8% (22); calambres en el 45,7% (21) y desmayos en el 30,4% (14).<sup>14</sup> En un grupo de sólo 10 mujeres reportó los siguientes hallazgos: artralgias 50,0%; astenia 30%; disminución de la libido 30,0%; calambres y lipotimias 30,0%; sudoración profusa 20,0%.<sup>12</sup> Los síntomas de micción comúnmente encontrados fueron: nicturia en 30 (65,2%); disuria 18 (39,1%); goteo posmiccional 15 (32,6%); dificultad para orinar en 9 (19,6%); y orina espumosa en 29 (63%). Todos los síntomas se observaron en pacientes con ERC Estadio 2 y aumentaron los síntomas en la medida que el estadio de daño renal avanzaba.<sup>14</sup> En un grupo específico de diez mujeres reporta: nicturia 50,0%, disuria 50,0%, incontinencia 20,0% y orina espumosa 10,0%.<sup>12</sup> El mismo autor evaluó los síntomas cardiovasculares encontrándose en 30 sujetos una frecuencia cardíaca de 60-79, en 15 el ritmo cardíaco fue de 80-89 (32,6%) y solo en uno encontró bradicardia. En cuanto a la presión arterial según la clasificación JNC7: 20 pacientes (43,5%) eran normotensos, 16 (34,8%) eran prehipertensos, 7 (15,2%) en HTA estadio 1, y 3 (6,5%) en HTA estadio 2.<sup>14</sup> La media de la presión arterial sistólica fue de 116,5, (IC del 95%: 111,1-121,9); media de la presión arterial diastólica, (IC del 95%: 70,7 a 77,5) 74,1; y la presión arterial media, 88,2 (IC 95%: 83,7-92,7). En el grupo de mujeres Herrera<sup>12</sup> reporta (n=10) 2 pacientes (20,0%) con pre-hipertensión (120 - 139 mmHg sistólica y el 80 - 89 mm Hg diastólica) y todos los demás normotensos. La principal complicación de las primeras etapas de ERC tradicional es cardiovascular; sin embargo, en la mayoría de estos pacientes, los estudios de electrocardiografía, ergométrica y ecocardiograma fueron normales.<sup>14</sup> En la misma publicación se encontró en estos 46 sujetos peso normal, 21 (45,7%); sobrepeso, 22 (47,8%); y obesidad, 3 (6,5%), no encontrándose ninguno con desnutrición.<sup>14</sup> Las anomalías neurológicas del sistema nervioso entre los evaluado se observó en 21 pacientes (45,7%),

signo de Babinsky y mioclonias se encontraron 3 (6,5%) con estas alteraciones, así como una anomalía en el reflejo del tendón, la pérdida auditiva neurosensorial fue evidente en 35 casos (76,1%); la agudeza visual mostró cambios típicos relacionados con la edad; fondo de ojo, la presión intraocular y las pruebas de los campos visuales fueron normales.<sup>14</sup> En el sistema digestivo las pruebas de función hepática fueron negativas y se descartó infección para virus de Hepatitis B y C. La amilasa pancreática fue normal en 29 pacientes (63%), elevada en 15 (32,6%) y baja en 1 paciente (2,2%).<sup>14</sup> No se observaron lesiones dermatológicas asociadas a contacto con metales pesados.<sup>14</sup>

#### **E. EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE**

- Hiperuricemia<sup>5, 13, 35</sup>
- Hipokalemia<sup>14</sup>
- Hiponatremia<sup>14</sup>
- Hiperfosfaturia<sup>14</sup>
- Hiper magnesiuuria<sup>14</sup>
- Marcadores de daño tubular NAG<sup>5,23</sup> o NGAL<sup>23</sup> o IL-18<sup>23</sup>,  $\beta$ 2-microglobulina.<sup>40</sup>
- Deterioro de la función renal con aumento de la creatinina y disminución del estimado filtrado glomerular <sup>5, 10, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 34, 35, 40, 41, 42.</sup>
- Microalbuminuria<sup>10,22,23,35,40, 42</sup>
- Ultrasonido Renal Anormal con riñones pequeños<sup>35, 42.</sup>

#### **F. ETIOPATOGENIA**

La primera investigación que explica los posibles mecanismos patogénicos en la NeM se llevó en El Salvador, en donde se realizaron biopsias renales en un grupo de pacientes con sospecha de NeM y revisada por expertos Nefropatólogos del Instituto de Karolinska de Suecia, quienes con los hallazgos histopatológicos encontrados lo asociaron a eventos repetidos de deshidratación; en una

población que realiza un trabajo físico extenuante en un clima cálido y húmedo como lo son las regiones de las costa del pacifico de Centroamérica.<sup>15</sup> En la actualidad ya hay evidencia en donde se ha roto el paradigma que señalaba a la Injuria Renal Aguda (IRA) separada de la ERC, hoy se sabe que la IRA puede llevar a ERC y ERCT, pero el mecanismo de cómo ese proceso se desarrolla es poco claro.<sup>43,44</sup> Grgic y sus colaboradores demostraron que eventos repetitivos de Necrosis tubular aguda pueden causar esclerosis.<sup>45</sup> En las biopsias de casos NeM en El Salvador muestran glomeruloesclerosis que puede ser secundaria a daño tubular; sin embargo llama la atención la presencia de vacuolas en el citoplasma del podocito que pueden reflejar algún efecto toxico del glomérulo, así como gotas de lípidos que es un hallazgo inespecífico descrito en la regeneración celular.<sup>15</sup> Las lesiones observadas en el podocito de estos pacientes no recuerdan toxicidad por plomo.<sup>15</sup> No se encontraron datos morfológicos de alergias por AINES, pero pueden contribuir a la isquemia glomerular por los cambios hemodinámicos por la inhibición de las prostaglandinas que estos producen.<sup>15</sup> La hipoperfusión glomerular por deshidratación puede causar activación del sistema renina angiotensina aldosterona y causar hipokalemia por hiperaldosteronismo y la hiponatremia puede ser explicada por la pérdida de líquidos por el sudoración profusa y la ingesta de agua libre en sodio.<sup>15</sup> Las principales causas del daño renal en NeM pueden ser episodios únicos o repetidos de IRA secundario a deshidratación<sup>48</sup>, consumo frecuente AINES, rabdomiolisis o una combinación entre estos factores, que tienen una evolución sub-clínica y que por no ser diagnosticados oportunamente pueden llevar a enfermedad renal avanzada.<sup>5</sup> Síntomas y signos de estrés térmico se demostró en trabajadores de la caña de azúcar en Costa Rica.<sup>32</sup>

Un estudio reciente en jóvenes saludables que trabajaban en la caña de azúcar en Brasil, les realizaron prueba pre y post zafra y en 5/28 sujetos desarrollaron IRA definido como incremento de la CrS >0.3 mg/dl del valor basal. En esta

investigación en la población cañera se mide la deshidratación y la depleción de volumen causada por el trabajo físico extenuante y estrés térmico; demostrado por aumento en la frecuencia cardiaca y aumento en la temperatura corporal, aumentándose la densidad urinaria al final de la jornada de trabajo; lo que sugiere una ingesta insuficiente de líquidos y a la vez se encontró aumento del hematocrito por hemoconcentración.<sup>39</sup>

La rhabdomiólisis puede contribuir a la IRA pues se ha encontrado aumento de la CPK al final del turno de trabajo diario y aumento de episodios de calambres.<sup>39,46</sup> También se encontraron datos de inflamación sistémica y el estrés oxidativo con aumento en los glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos, y monocitos al final del turno que sugiere una respuesta inflamatoria, probablemente asociado con el trabajo extenuante, las altas temperaturas ambientales, la lesión muscular aguda y posible exposición a la polución ambiental y se midieron niveles de malondialdehído un marcador estrés oxidativo que se encontraron elevados con significancia estadísticas en los que presentaron IRA.<sup>39</sup> Sin embargo la publicación hace énfasis en que no se evaluó ERC y no está descrito entre los trabajadores de la caña de azúcar en Brasil.<sup>39</sup>

Un estudio experimental en ratas en donde se investigan los mecanismos como la activación del paso del polyol, el cual incrementan los niveles de fructosa en la corteza renal; durante los episodios de deshidratación causando en el túbulo proximal pérdida de energía, estrés oxidativo e inflamación. Por lo que se necesitan más investigación para evaluar el rol de la fructoquinasa en el desarrollo de la IRA en el ser humano.<sup>43, 44,48</sup> Hay otros factores asociados como pesticidas, metales pesados, infecciones sin embargo la evidencia más fuerte es la mencionada anteriormente.<sup>5, 7, 15.</sup>

El ejercicio en condiciones de calor con hidratación inadecuada resulta tanto en deshidratación (pérdida de agua), con un aumento de la osmolaridad sérica, y la pérdida de sal (depleción de volumen). Un aumento en los niveles séricos de

ácido úrico se produce de una lesión muscular subclínica (aumento de la liberación de sustrato) y el agua y el agotamiento de sal (aumento de la reabsorción). La depleción de volumen concentra la orina, mientras que la carga de ácido (es decir, lactato) y los efectos de la aldosterona en el riñón la acidifican. A medida que avanza la jornada laboral, las concentraciones de ácido úrico exceden su solubilidad debido tanto a altas concentraciones y la acidez de la orina. El ácido úrico sérico resulta en hipertensión glomerular, mientras que el ácido úrico urinario daña los túbulos a través de efectos cristalinos y no cristalinos. Lesión tubular proximal de bajo grado también se produce de un aumento de la osmolaridad inducida por vasopresina en la circulación y la activación de la aldosa reductasa y fructoquinasa en el túbulo proximal, el último de los cuales puede ser amplificado por el consumo de bebidas gaseosas que contienen fructosa u otras bebidas azucaradas. La lesión renal se produce y se amplifica en una base diaria con la exposición recurrente al calor, el ejercicio y la deshidratación. Con el tiempo, la enfermedad renal crónica se desarrolla.<sup>49</sup>

## G. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Se han realizado 3 estudios en donde se han realizado Biopsia Renal 2 de El Salvador y uno de Nicaragua en total 76 pacientes.<sup>15, 42, 50.</sup>

Los hallazgos reportados han sido los siguientes.

TUBULOINTERSTICIO: atrofia y fibrosis tubular e infiltración de monocitos.<sup>15, 42,50</sup>

GLOMERULOS: Glomeruloesclerosis, hipertrofia glomerular, isquemia glomerular por la presencia de engrosamiento de la capsula de Bowman y corrugaciones de la membrana basal glomerular. Expansión de la matriz mesangial sin aumento de células mesangiales.<sup>15, 42,50</sup>

LESIONES VASCULARES: Mínimos<sup>15, 42</sup> y engrosamiento de la media con vacuolización.<sup>50</sup>

INMUNOFLOURESCENCIA: Negativa.<sup>15, 42,50</sup>

## **IV. OBJETIVOS**

### **A. OBJETIVO PRIMARIO.**

- Identificar las características clínicas, de laboratorio y los hallazgos en la ultrasonografía renal de los pacientes catalogados como NeM en consulta externa del servicio de Nefrología del Hospital Nacional Rosales.

### **B. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Definir la evolución clínica de los pacientes con sospecha de NeM vistos en la consulta externa del Hospital Nacional Rosales.
- Describir las medidas terapéuticas brindadas por los Nefrólogos ante un paciente catalogado como NeM.

## **PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características y evolución clínica, de laboratorio, imagenológicas de los pacientes con sospecha de Nefropatía de Mesoamérica que asisten a la consulta a la consulta externa de Nefrología del Hospital Nacional Rosales?

P= Enfermedad Renal Crónica de Causa Desconocida de la región de Mesoamérica.

O= características clínicas, diagnóstico y tratamiento

## **HIPÓTESIS GRAMATICAL DEL ESTUDIO**

Los pacientes catalogados como NeM tienen criterios clínicos, de laboratorio e imagen propios.

## **V. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS**

La NeM es una patología de alta prevalencia (13-15%) en las poblaciones de la zona de Mesoamérica sometidas a gran estrés térmico, dentro de ellas

especialmente las zonas agrícolas de la costa del Pacífico; con alta mortalidad (61.6 a 11.2 x 100,000 habitantes); y los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Estadio 5, tienen poco acceso a la Terapia Dialítica; por lo que esta patología genera un alto costo económico y social para toda la región mesoamericana.

Actualmente se han hecho varios esfuerzos por caracterizar la epidemiología, clínica, hallazgos de laboratorio e imagenológicos de la NeM, pero no hay un consenso generalizado sobre sus características, lo que limita en gran medida tener adecuadas estrategias diagnósticas y registros epidemiológicos que permitan dirigir las estrategias de atención. Por lo tanto, es necesario definir las características clínicas y paraclínicas de la NeM como producto la evidencia científica para reducir la actual incertidumbre asociada al diagnóstico de la NeM.

Dado que el Hospital Nacional Rosales es el principal hospital de referencia a nivel nacional, se reciben paciente de diferentes zonas de El Salvador, por lo cual esperamos obtener muestras representativas que nos permitirán reproducir los resultados en el resto de la población de El Salvador.

## VI. DISEÑO Y MÉTODOS

### A. TIPO DE DISEÑO

- Se realizó un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo o histórico.

Cohorte NeM: pacientes ERC sin antecedentes de factores tradicionales precursores de ERC, ni ningún otro.

Cohorte DM: pacientes ERC con antecedentes de DM.

Cohorte HTA: pacientes ERC con antecedentes de HTA.

Para el presente estudio consideramos:

- DM: Se definió según las guías de la American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes – 2016.
- HTA: Se definió según el reporte del Eighth Joint National Committee (JNC-8), 2014.

### B. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Población Diana: Pacientes con cuadro sospechoso de Nefropatía Mesoamericana.

- Población de estudio: pacientes que han asistido a la Consulta Externa de Nefrología del Hospital Nacional Rosales.

- Muestra:

Para este estudio se aplicaron los siguientes ***criterios de inclusión:***

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Que cumpliera con la definición de ERC de las guías KDIGO 2012, en cualquier estadio del 1 al 4.
Por Ultrasonido Renal: que tuviera dos riñones sin anomalías obstructivas o poliquistosis y con hallazgos de cronicidad como: hiperecogenicidad, pérdida de la relación corteza-médula y disminución de tamaño.
Haber asistido a la consulta externa de Nefrología.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Pacientes con riñón único
Pacientes Trasplantados
Otras etiologías de ERC: Nefropatía obstructiva, Enfermedad Renal Poliquística, Glomerulonefritis, etc.

*-Método de muestreo:* muestreo probabilístico al azar estratificado para el grupo de ERC con etiologías tradicionales y no tradicional (NeM): Según el listado obtenido por cada cohorte, se realizó de forma individualizada, la designación del número aleatorio para establecer la muestra a incluir. Para el grupo de paciente con sospecha de NeM se incluyó los pacientes que según el registro de biopsias del Servicio de Nefrología tienen biopsia renal, para el resto se realizó un muestreo probabilístico al azar estratificado.

- Cálculo del tamaño de la muestra: Se tuvieron registros del Departamento de Estadística y Documentos Médicos (ESDOMED) del Hospital Nacional Rosales desde el año 2006 hasta agosto de 2016, en ese periodo se atendieron un total de 8308 sujetos:

Partiendo de esta población, se utilizó la fórmula:

Tamaño de la muestra  $n = [EDFF * Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} * (N-1) + p * (1-p)]$  en el software estadístico disponible en línea: <http://www.openepi.com> para cálculo de tamaño de muestra de estudios descriptivos, con una frecuencia probable desconocida del 50% y con intervalo de confianza del 95% se obtuvo un tamaño de muestra de 368 sujetos, asignado 123 al grupo Diabetes mellitus, 122 al grupo hipertensión arterial y 123 al grupo no antecedentes, pacientes a cada grupo.

Utilizamos una fórmula de prevalencia a pesar de ser un estudio comparativo analítico, debido a que es el primer intento de encontrar diferencias entre grupos, en su manifestación clínica y de laboratorio, así como de evolución y por lo tanto no contamos con insumos para realizar dicha fórmula para estudio comparativo, y el cálculo de prevalencia nos dio un tamaño lo suficientemente grande como para poder observar el efecto.

### C. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS

#### **-Fuentes de información:**

1. Bases de datos de ESDOMED de pacientes en la consulta externa de Nefrología.
2. Revisión de expedientes clínicos.
3. Bases de datos del Laboratorio Clínico del Hospital Nacional Rosales.
4. Paciente en el caso que hubo algún dato importante faltante

#### **-Instrumento**

Se realizó un formulario de recolección de datos diseñado por el investigador en el que se incluyeron las variables a interpretar. Ver el anexo 1.

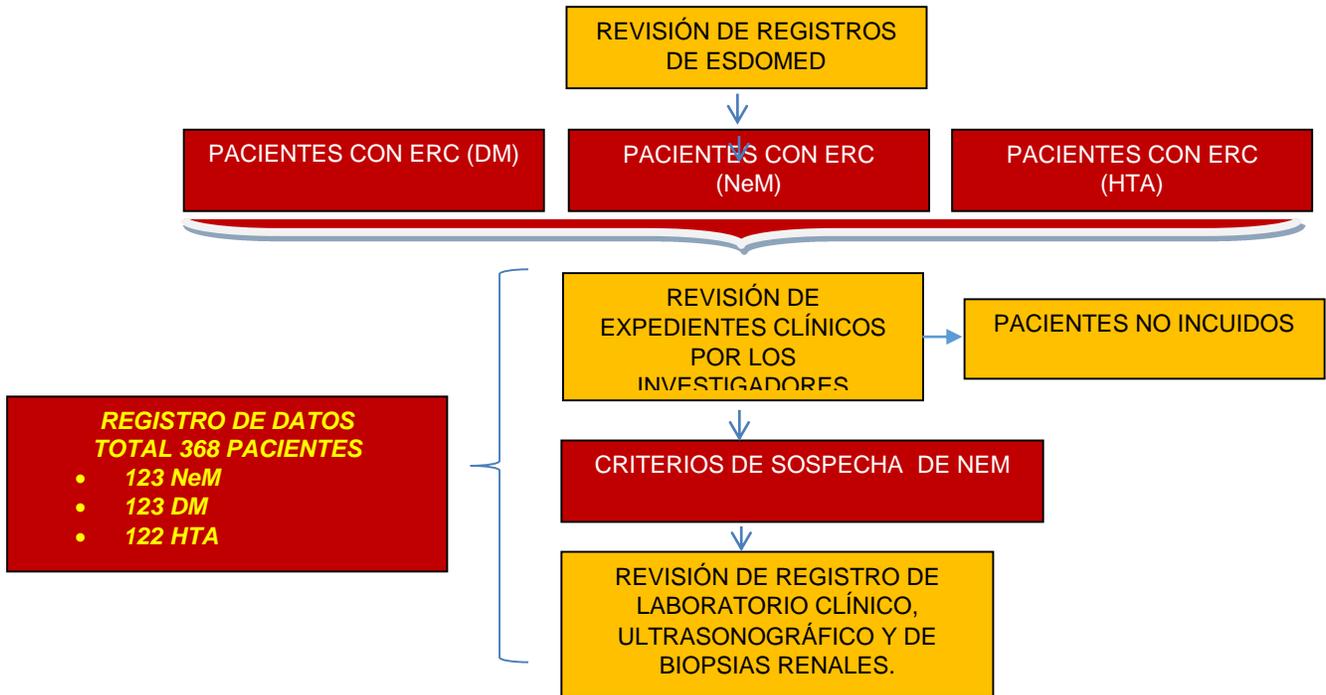
#### **-Método**

*Procedimiento de recolección de datos.*

Los pasos seguidos, por los dos investigadores fueron:

- 1) Posterior a obtener la autorización del comité de ética del Hospital Nacional Rosales, se procedió a solicitar a partir del registro ESDOMED de pacientes catalogados según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) como Nefropatía Diabética, Nefropatía Hipertensiva, Nefritis tubulointersticial no especificada como aguda o crónica (N12); Insuficiencia renal crónica, no especificada, (N18.9); los números de expedientes de todos los pacientes en un listado, el cual sirvió para hacer el muestreo aleatorio. En caso de que el caso designado a incluir no tuvo criterios de inclusión, se procedió a pedir el siguiente en el listado.
- 2) Con los números de los expedientes ya extraídos de forma aleatoria, se solicitaron en préstamo para revisión a ESDOMED. :
  - a) Se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente seleccionado, y se registraron los datos que son requeridos en el Formulario de Recolección de Datos a partir del Expediente Clínico
  - b) Si faltaba un dato importante de laboratorio y se tenía constancia que se tomó, se revisaron los registros del Laboratorio Clínico del Hospital Nacional Rosales. y se registraron los datos requeridos en el Formulario de Recolección de Datos.
  - c) Se revisaron todos los expedientes prestados por día.
  - d) En caso que existió un dato faltante con respecto a una variable sensible, como los pacientes tienen consultas programadas frecuentemente, en su consulta se le abordó, se le tomó consentimiento informado y se le interrogó sobre dicha variable. Ver ANEXO 2.

A continuación se describe a detalle el proceso realizado:



## D. VARIABLES

Variable	Definición	Medición	Interpretación
HTA	Se definirá HTA según reporte JNC-8, 2014, o que haya sido evaluado por un médico diagnosticándole HTA.	Constatación en el expediente por parte de un nefrólogo del antecedente de HTA antes de la ERC	Inclusión en cohorte HTA
Diabetes mellitus	Se definirá DM según las guías de la American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 o que haya sido evaluado por un médico diagnosticándole DM.	Constatación en el expediente por parte de un nefrólogo del antecedente de DM antes de la ERC	Inclusión en cohorte Diabetes
Nefropatía de Mesoamérica	Se considerará caso sospechoso de NeM, a los casos que cumplan los criterios del primer taller SALTRA 2012, o que haya sido evaluado por un Nefrólogo diagnosticándole NeM	Constatación en el expediente por parte de un nefrólogo de ausencia de antecedente para la ERC	Inclusión en cohorte sospecha NeM
Edad	Años desde el nacimiento hasta el diagnóstico	En años consecutivos	Variable cuantitativa
Sexo	Determinación biológica del genero	Tomado del expediente	-Masculino -Femenino
Escolaridad	Número de años de instrucción al momento de diagnóstico de la ERC.	Analfabeto Primer Ciclo Segundo Ciclo Tercer Ciclo Bachillerato Técnico Universitario	-Si -No
Lugar de habitación	Zona donde ha residido durante al menos 6 meses previos a la primera consulta médica	-Rural : establecido en la hoja de identificación del paciente que lo adjudica a vivir fuera de ciudad	-Rural -Urbano

	diagnostica de ERC respecto a la urbanidad o ruralidad	-Urbano: establecido en la hoja de identificación del paciente que lo adjudica a vivir dentro de una ciudad. -Otros lugares de habitación -Vive cerca de donde trabaja	
Municipio de residencia	Área geográfica delimitada políticamente según El Salvador, que nos permitirá localizarlo según el nivel del mar	Los 262 municipios de El Salvador.	Municipio y su respectivo nivel sobre el mar
Profesión/oficio	Oficio con el cual se gana la vida en los últimos 10 años previo al diagnóstico	Tomado del expediente. Se tomará la variable abierta pero se asociara según el estrés térmico	Abierta el oficio y su estrés térmico relacionado
Trabajo en relación al tiempo	Oficios en los cuales se haya desempeñado por más de 6 meses	En años consecutivos	Variable cuantitativa
Jornada laboral	Tiempo empleado en ejercer la profesión u oficio de forma semanal	Horas	Variable cuantitativa
Líquidos de rehidratación	Líquidos utilizados durante jornadas laborales o no cómo rehidratantes	-Ingesta diaria de Soluciones de Rehidratación Oral -Agua -Bebidas carbonatadas -Bebidas rehidratantes	Variable cualitativa del que utilizan para rehidratarse y variable cuantitativa de cuanto ingieren /24 h
Exposición a Nefrotóxicos	Uso de sustancias con comprado efecto nefrotóxico	-AINES -Medicina Herbaria -Otros	Si/No Variable cualitativa abierta a cual nefrotoxico
Contacto con Agroquímicos	Uso propio o cercano de agroquímicos por más de 6 meses	Tomado del expediente	Si No
Antecedentes del Nacimiento	Características del parto y del producto que pueden reducir el número de nefronas al nacimiento	-Prematurez -Bajo peso al nacer	Si No

Antecedentes familiares de Nefropatías	Familiares con Nefropatías	Familiares con Nefropatía	Si No
Antecedentes de vivir en zona de alta prevalencia de nefropatía.	Vecinos o compañeros de trabajo si trabaja en el mismo sitio donde vive con nefropatía	-Vecinos con Nefropatía -Compañeros de trabajo con Nefropatía.	Si No
Antecedentes Médicos	Otras Enfermedades distintas a DM y HTA previas al diagnóstico de ERC.	Tomado del Expediente	Abierta
Estado Nutricional	Relación Peso Talla	Peso Talla Índice de Masa Corporal	Variable cuantitativa
Factores de progresión.	Aquellos factores que empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal.	Proteinuria Hipertensión arterial mal controlada Diabetes mal controlada Tabaquismo Dislipemia Anemia Enfermedad cardiovascular asociada a Obesidad Etilismo	Si No Y cual
Manifestación clínica	Sintomatología que expresa el paciente	-Asociadas al estrés: Calambres Parestesia Síndrome Disúrico Sudoración Piel irritada Sed Náuseas Mareos Dolor de cabeza Irritabilidad Adinamia Astenia -No asociadas al estrés térmico: Edema Otros	Si N Y cual
Pruebas de Laboratorio	Pruebas de laboratorio que apoyan el	Pruebas Generales para todas las causas de ERC -TFGe (CKD-EPI/MDRD)	Si No Y cual

	diagnostico de ERC	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Creatinina sérica</li> <li>-Nitrogeno Ureico</li> <li>-Calcio sérico</li> <li>-Fosforo sérico</li> <li>-Magnesio sérico</li> <li>-Triglicéridos</li> <li>-Colesterol Total</li> <li>-HDL</li> <li>-Depuración de creatinina en orina 24hrs</li> <li>-Sedimento Urinario</li> <li>-Densidad Urinaria</li> <li>-pH urinario</li> <li>-Hematíes en orina</li> <li>-Leucocitos en orina</li> <li>-Proteínas en orina al azar</li> <li>-Nitritos</li> <li>-Esterasa Leucocitaria</li> </ul> <p>Pruebas para diagnóstico de otras patologías asociadas a ERC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-HIV</li> <li>-RPR</li> <li>-Ag y Ac Hepatitis B y C</li> <li>-Glucosa plasmática en ayunas.</li> <li>-Test de Tolerancia a la Glucosa.</li> <li>-HA1C</li> <li>-Glucosa al azar</li> <li>-Proteínas en orina 24hrs</li> </ul> <p>Pruebas probablemente alteradas en NeM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ácido úrico</li> <li>-Potasio sérico</li> <li>-Sodio sérico</li> <li>-Creatina fosfoquinasa total</li> <li>-Electrolitos en orina 24hrs</li> <li>-Ácido úrico en orina de 24hrs</li> </ul>	
Pruebas diagnósticas de imagen	Ultrasonografía Renal	Ecogenicidad Tamaño Relación Corteza-Médula Otros hallazgos	Variable Cualitativa
Biopsia Renal	Muestra histológica de cualquiera de los riñones de paciente	Agrupados según lesiones principales en: TUBULOINTERSTICIO: atrofia y fibrosis tubular GLOMERULOS: Glomeruloesclerosis,	Túbulo intersticial Glomerular Vascular

		hipertrofia glomerular, isquemia glomerular LESIONES VASCULARES: Mínimos y engrosamiento de la media con vacuolización INMUNOFLOURESCENCIA: Negativa.	
Terapéutica ofrecida	Tratamiento farmacológico o No farmacológico	-Terapia específica nefroprotectora: Uso de IECAs o ARAs -Terapia cardioprotectora adjunta -Terapia antihipertensiva adicional (si es necesaria) -Restricción de sal en la dieta -Suplementos de potasio -Suplementos de Magnesio -Otros suplementos -Terapia para fósforo -Vitaminas -Terapia antilipídica -Terapia antiplaquetaria -Corrección de la anemia -Dejar de fumar -Abandono del alcohol -Restricción de proteínas en la dieta -Control de peso -Evaluación del estado nutricional	Abierta
Terapéutica ofrecida en relación al tiempo	Duración del uso del tratamiento ofrecido a los pacientes con sospecha de NeM	En meses consecutivos	Variable cuantitativa
Evolución del paciente	Evolución según el tiempo de evolución	-TFGe (MDRD) -TA -Exámenes de laboratorio -Ultrasonografía Renal -Inicio de TRR desde diagnóstico de ERC -Mortalidad	Deterioro Mejoramiento Estable

## **E. ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS**

Los datos serán vaciados en la matriz en el programa de computación Microsoft Excel®, cada día a partir de los formularios de recolección de datos. Luego esta base será pasada al software estadístico SPSS de la UES para su análisis y presentación.

## **F. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS**

Los datos socio-demográficos serán presentados en estadística descriptiva, las variables cuantitativas en medidas de tendencia central con su respectiva dispersión y las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.

Para identificar diferencias en: manifestación clínica, laboratorio, biopsia se realizara estadística inferencial partiendo de las siguientes hipótesis nulas:

1. Ho= Tener antecedentes tradicionales (DM o HTA) y no tenerlos es igual para las manifestaciones clínicas de la ERC

Hi= Tener antecedentes tradicionales (DM o HTA) y no tenerlos no es igual para las manifestaciones clínicas de la ERC

2. Ho= Tener antecedentes tradicionales (DM o HTA) y no tenerlos es igual para las manifestaciones de laboratorio de la ERC

Hi= Tener antecedentes tradicionales (DM o HTA) y no tenerlos no es igual para las manifestaciones de laboratorio de la ERC

3. Ho= Tener antecedentes tradicionales (DM o HTA) y no tenerlos es igual para las manifestaciones por biopsia de la ERC

Hi= Tener antecedentes tradicionales (DM o HTA) y no tenerlos no es igual para las manifestaciones por biopsia de la ERC

Por tratarse de tres grupos en comparación, para las variables cualitativas se hará análisis por regresión lineal, y para las variables cuantitativas por ANOVA, con un error alfa del 95%, con nivel de significancia estadística de  $p \leq 0.05$ . Se

hará también cálculo de Riesgo Relativo con su respectivo intervalo de confianza para observar la magnitud de las diferencias si las hay.

## VII. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 368 pacientes: 123 clasificados como Nefropatía Mesoamericana (NeM), 123 con antecedentes de Diabetes Mellitus (DM) y 122 con antecedentes de Hipertensión Arterial (HTA), ver tabla 1.

### Características socio-demográficas.

#### ❖ Género

Se encontró que el género masculino predominó en el grupo de los clasificados como NeM en una relación M/F de 19.5:1, mientras que en los grupos DM e HTA predominó el género femenino, F/M de 2.13:1 en Diabetes mellitus y 1.06:1 en HTA, siendo estas diferencias estadísticamente significativa con  $p= 0.0000$ , ver tabla 1.

Variable		NeM	DM	HTA
Total de pacientes		123	123	122
Sexo	F	6	84	63
	M	117	39	59
	p	0.0000		
Edad	$\bar{x}$	45.45	62.81	68.71
	M	47	63	69
	s	13.88	11.87	13.034
	Rangos	17-76	19-96	27-97
	p	0.000		
Escolaridad	Ninguna	20	9	10
	Primaria	43	20	22
	Secundaria	10	6	4
	Bachillerato	4	1	0
	Técnico	0	0	2
	Universitaria	0	1	0
	p	0.299		

Tabla 1

❖ *Edad*

Se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los pacientes NeM y los DM e HTA, y entre DM e HTA, ver tabla 1. El promedio de edad de los pacientes NeM es 45.45años, para las cohortes de DM e HTA son 62.81años y 68.71años respectivamente.

❖ *Altitud sobre el nivel del mar de lugar de residencia y trabajo*

Se encontró diferencias estadísticamente significativa entre las medias de altitud SNM entre el grupo NeM y DM y NeM e HTA, no así entre DM e HTA, ver tabla 2. Los pacientes NeM viven a una altura mediana de 390msnm.

Tipo de Nefropatía	Media Altitud SNM y DS	Mediana	Rangos
NeM	393.28 (240.795)	390.00	10-1571
DM	556.83 (182.564)	640.00	10-920
HTA	519.48 (203.431)	622.50	10-1225
Tipo de nefropatía			p
NeM contra DM		-17.366	0.000
NeM contra HTA		-23.266	0.000
DM contra HTA		- 5.900	0.345

Tabla 2

❖ *Escolaridad*

No se encontraron suficientes datos sobre la escolaridad: 37.4% para los NeM, 69.9% para los DM y 68.9% para HTA. No se encontró una relación estadísticamente significativa. Ver tabla 1.

❖ *Tipo de trabajo, según percepción térmica de calor y/o realizados a cielo abierto*

La media de tiempo de jornada laboral por día de los pacientes NeM es de 6hrs, con hora de inicio 5-6 am y hora de finalización 11am-12m. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la NeM y trabajos realizados en ambientes con percepción térmica de calor y/o realizados a cielo abierto, no así para la DM e HTA. Ver tabla 3 y 4.

Cohorte	Tipo de Trabajo		Total
	Trabajo realizado a cielo abierto o en un ambiente con percepción térmica de calor.	Trabajo no realizado a cielo abierto o en un ambiente con percepción térmica de calor.	
NeM	119	4	123
DM	32	91	123
HTA	53	69	122
Total	204	164	368
p	0.000		

Tabla 3

Clasificación de Trabajos	
Trabajo realizado a cielo abierto o en un ambiente con percepción térmica* de calor.	Trabajo no realizado a cielo abierto o en un ambiente con percepción térmica de calor.
Agricultor, jornalero, vendedores ambulantes, albañil, motorista, avicultor, artesano de barro, cargador, cocinera, construcción, obrero de granja, operaria, pescador, tortillera, trabajador de la caña, trabador del café, soldador.	Ama de casa, empleado de oficina, carpintero, mecánico, comerciante, cosmetóloga, costurera, desempleado, oficios domésticos, electricista, enderezado y pintura, estudiante, joyero, oficios varios, profesora, retirado, sastre, secretaria, técnico de trabajo social.
*Percepción térmica: percepción de las variaciones de temperatura (calor, frío) por estimulación de los termorreceptores de calor y frío.	

Tabla 4

### **Factores de riesgo/antecedentes.**

#### ❖ *Prematurez y/o peso al nacer*

No se encontraron suficientes datos registrados sobre prematurez y el peso al nacer.

#### ❖ *Enfermedades durante la infancia*

No se encontraron suficientes o refirieron datos de enfermedades durante la infancia que pudieran asociarse a la NeM, DM o HTA. Ver tabla 5.

Cohorte	Característica	Frecuencia	Porcentaje
NeM	No sabe, No descrito	117	95.1
	Enfermedades GI	2	0.16
	Cuadro febril	1	0.8
	Enf. Respiratorias	1	0.8
	Infecciones de la piel	1	0.8
	Hepatitis	1	0.8
	Total	123	100
DM	No sabe, No descrito	120	97.6
	Asma	2	1.6
	Infecciones de la piel	1	0.8
	Total	123	100
HTA	No sabe, No descrito	117	95.9
	Asma	1	0.8
	Convulsiones	1	0.8
	Enf. Respiratorias	3	2.5
	Total	122	100

Tabla 5

❖ *Insuficiencia Renal Aguda previa.*

Los pacientes con NeM tenían más frecuentemente el dato de haber presentado Insuficiencia Renal Aguda (según KDIGO guidelines 2012) previa, siendo este dato estadísticamente significativo  $p= 0.034$ . Ver tabla 6.

Episodios previos de IRA	Cohorte			Total
	NeM	DM	HTA	
0	69	88	92	249
1	37	26	28	91
2	12	6	2	20
3	3	2	0	5
4	0	1	0	1
5	1	0	0	1
6	1	0	0	1
Total	123	123	122	368

Tabla 6

❖ *Etilismo y Tabaquismo.*

El 30.71% del total de pacientes tiene antecedentes de etilismo. El 47.15%, 16.26% y 28.69% de las cohortes NeM, DM e HTA respectivamente tienen antecedentes de etilismo. Sólo los pacientes con NeM mostraron asociación estadísticamente significativa con el etilismo y el tabaquismo, no así con la DM y HTA. Ver tabla 7.

Variable	Medida	Cohorte			Total
		NeM	DM	HTA	
Etilismo	No	65	103	87	255
	Si	58	20	35	113
	p	NeM = 0.000			
Tabaquismo	No	80	110	97	287
	Si	43	13	25	81
	p	NeM = 0.000			
Uso de AINES	No	65	83	78	226
	Si	58	40	44	142
	p	NeM = 0.049			

Uso de Medicina Herbaria	No	66	99	97	262
	Si	57	24	25	106
	p	NeM = 0.000			
Exposición a agroquímicos	No	27	109	95	231
	Si	96	14	27	137
	p	NeM = 0.000			

Tabla 7

❖ *Uso de Anti inflamatorios no esteroideos y Medicina Herbaria.*

Un 47.15% de los pacientes NeM utilizan AINES, 32.5% y 35.7% de los Diabéticos e Hipertensos respectivamente refirieron utilizar AINES.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de Medicina Natural con la NeM, no así con DM e HTA. Ver tabla 7.

Se encontró que un 46.3% de los pacientes NeM, 19.5% y 20.4% de los Diabéticos e Hipertensos respectivamente refirieron utilizar Medicina Herbaria. Sin embargo, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de Medicina Herbaria con la NeM, no así con DM e HTA.

Las Medicinas Herbarias más utilizadas por las 3 cohortes son Copinol 11.1%, Jiote 9.33%, Caulote 5.33%, Uña de gato 3.56%; por la cohorte NeM son Copinol 16.28%, Jiote 13.95%, Caulote 8.53%; la cohorte HTA son Copinol 4.55%, Jiote 4.55%, Noni 4.55%; para la cohorte DM son Chichipince 10%, Almendras 6.67% y uso de productos de Herbalife (diversos) 6.67%.

Ver tabla 8.

Uso de Medicina Herbaria					Uso de Medicina Herbaria						
Nombre común	Nombre científico	Cohorte			Total	Nombre común	Nombre científico	Cohorte			Total
		D M	HT A	Ne M				D M	HT A	Ne M	
Almendras	Prunus dulcis	2	0	0	2	Linasa	Linum usitatissimum	1	0	2	3
Altamiza	Artemisia vulgaris	0	0	1	1	Manzanilla	Chamaemelum nobile	2	1	1	4
Amula de Monterrey	Calea zacatechichi	0	0	1	1	Manzana Rosa	Syzygium jambos	1	0	0	1
Caulote	Guazuma ulmifolia	0	1	11	12	Matial	Piper aduncum	0	1	5	6
Capulin	Prunus virginiana	0	0	1	1	Mora	Solanum nigrum	0	0	1	1
Caña de Cristo	Arundo donax	0	0	1	1	Moringa	Moringa oleifera	0	1	1	2
Castaño	Castanea	0	0	1	1	Naranja Agrio	Citrus x aurantium	1	0	2	3
Chichicaste	Chichicaste grandis	0	1	2	3	Omnilife	No especificado	0	1	0	1
Chichipince	Hamelia patens	3	0	3	6	No	No descrito	9	41	7	57
Cihupate	Pluchea carolinensis	0	0	1	1	Noni	Morinda citrifolia	0	3	0	3
Cola de cabello	Equisetum arvense	1	1	7	9	Nopal	Opuntia ficus-indica	1	0	2	3
Copinol	Hymenaea courbaril	1	3	21	25	Órgano	Lophocereus schottii	0	0	1	1
Cuaja Tinta	Cordia inermis	0	1	0	1	Pelos de Elote	Zea mays Linnaeus	0	1	0	1
Culantro	Eryngium foetidum	1	1	0	2	Ruda	Ruta	0	0	3	3
Diente de León	Taraxacum officinale	1	0	0	1	Sabila	Aloe vera	0	1	0	1
Eucalipto	Eucalyptus	0	1	0	1	Salvia	Salvia	0	0	3	3
Fenogreco	Trigonella foenum-graecum	0	0	2	2	Taray	Tamarix	0	0	3	3
Guarumo	Cecropia peltata	0	0	1	1	Talayote	Asclepias linaria	0	0	1	1
Guayaba	Psidium	0	0	1	1	Tecomas uche	Cochlospermum vitifolium	0	0	1	1
Herbalife	No especificado	2	0	1	3	Tempate	Jatropha curcas	0	0	3	3
Hierba de Toro	Tridax procumbens	0	1	1	2	Tilo	Tilia	1	0	0	1
Hoja de Zen	Senna alexandrina	1	0	0	1	Tinta Azul	Indigofera tinctoria	0	0	1	1
Hoja de Aire	Kalanchoe pinnata	0	0	1	1	Uña de Gato	Uncaria tomentosa	0	0	8	8

Izote	Yucca elephantipes	0	0	1	1	Valeriana	Valeriana officinalis	1	0	0	1
Jamaica	Hibiscus sabdariffa	1	1	5	7	Verbena	Verbena	0	0	2	2
Jengibre	Zingiber officinale	0	1	0	1	Zacate Limón	Cymbopogon	0	1	0	1
Jiote/Palo Mulato	Bursera simaruba	0	3	19	22	Total		13	15	82	110

Tabla 8

❖ Exposición a agroquímicos

El 78.04% de los pacientes de la cohorte NeM refirieron haber tenido exposición a agroquímicos; y tan sólo el 11 y 22% de los diabéticos e hipertensos respectivamente han tenido contacto con agroquímicos. Se encontró relación estadísticamente significativa entre la exposición a Agroquímicos y la cohorte de NeM, no así con el grupo de DM e HTA.

Los agroquímicos más utilizados por las 3 cohortes son los Bipiridilos 34.04%, 2,4 diclorofenoxi acético 14.89%, Metamidofos 11.7% y las Triazinas 7.98%. De la cohorte NeM son Bipiridilos 35.81%, 2,4 diclorofenoxi acético 16.22%, Metamidofos 11.49% y Triazinas 8.78%. De la cohorte DM son Bipiridilos 30%, 2,4 diclorofenoxi acético 20%, Metamidofos 10% y de la cohorte HTA son Bipiridilos 26.67%, Metomilo 16.67% y Metamidofos 13.33%. Ver tabla 9.

AGROQUÍMICOS	COHORTE		
	DM	HTA	NeM
INHIBIDORES DE LA ACE (INSECTICIDA)			
Organofosforados			
Paratión (Folidol)	1	2	7
Malatión	0	2	4
Metamidofos (Tamaron, Misil, MTD)	1	4	17
Forato (Thimet)	0	0	1

Clorpirifós (Rafaga, Terminator)	1	0	1
Carbamatos (Insecticida)			
Metomilo (Lannate)	1	5	7
ORGANOCOLORADOS (INSECTICIDA)			
1,1,1-tricloro-2,2-bis-etano (DDT)	0	1	1
PIRETROIDES (INSECTICIDA)			
Cihalotrina lambda (Karate)	0	2	4
Permetrina/Cipermetrina/Dismetrina	0	0	2
Lindano (Gamexane)	0	0	1
ÁCIDOS ORGÁNICOS (HERBICIDAS HORMONALES)			
2,4 diclorofenoxi acético (Hedonal, Tronador, Flash, Totem, Truper)	2	2	24
PEROXIDACIÓN/SUPERÓXIDOS (HERBICIDA)			
Bipiridilo (Paraquat, Gramoxone)	3	8	53
HERBICIDA			
TRIAZINAS: Atrazina (Gesaprim)	0	2	13
N-fosfometilglicina (Glifosato)	1	0	9
FUNGICIDA			
Oxícloruro de Cobre (Cupravit)	0	2	2
Metil 1-(butilcarbamoil) benzimidazol-2-yl carbamato (Blindaje)	0	0	1
Cimoxanilo	0	0	1

Tabla 9

### Características clínicas.

#### ❖ Consulta por

De las 3 cohortes en estudio los principales motivos de consulta incluían manifestaciones inespecíficas 18.75%, control en otras especialidades y referencia posterior a nefrólogo 16.3%, osteomusculares 14.4%, cardiovasculares 10.6%, urinarios 9.78%. En la cohorte NeM el 52.03% consultan posterior a controles rutinarios, síntomas inespecíficos o generales; osteomusculares 21.14%, urinarios 8.13%, musculares 7.32% y otros 11.38%. ver tabla 10.

Motivo de consulta	Cohorte			TOTAL	Motivo de consulta	Cohorte			TOTAL
	NeM	DM	HTA			NeM	DM	HTA	
Consulta incidental	5	8	3	16	Tos	0	0	1	1
Parestesias	4	1	0	5	Fiebre	0	0	1	1
Disuria	10	12	11	33	Edema de MI	0	16	11	27
Calambres	8	2	1	11	Intoxicación por OF	2	0	0	2
Irritación	3	1	0	4	Jornada	9	0	0	9
Disnea	1	10	15	26	Pie diabético	0	2	0	2
Convulsiones	1	0	0	1	Control	0	25	25	50
Debilidad	30	12	6	48	Malestar general	0	0	1	1
Hemiplejia	0	1	1	2	Mareos	7	3	5	15
Precordalgia	0	4	5	9	Mialgias	1	0	0	1
Lipotimia	2	1	0	3	Nauseas	3	0	0	3
Desorientación	3	0	0	3	Orina Espumosa	0	2	0	2
Diarrea	1	1	1	3	Nicturia	0	0	1	1
Artralgias	2	2	3	7	Palidez	0	1	1	2
Cefalea	0	3	13	16	Palpitaciones	0	0	2	2
Lumbalgia	22	6	12	40	Pérdida de peso	0	1	0	1
Ostealgias	0	0	1	1	Prurito	0	1	0	1
Vómitos	8	2	1	11	Dispepsia	0	1	0	1
Dolor de MI	1	2	0	3	Somnolencia	0	1	0	1
Visión Borrosa	0	1	0	1	Temblor	0	1	1	2

Tabla 10

### ❖ *Síntomas y signos*

Se investigó para las 3 cohortes sobre síntomas normalmente asociados a estrés térmico durante sus jornadas labores o en otros momento del día. Los pacientes de la cohorte NeM presentaron: Calambres 61.8%, Disuria 39%, Parestesia 48.8%, Lumbalgia 53.7%, Mareos 42.3%, Dolor de cabeza 23.6%, Polaquiuria 13.8%, Piel irritada 23%, Sed 12%, Astenia 24%, Irritabilidad 14%, Adinamia 28%, Nauseas 38%. Todos los síntomas normalmente asociados a estrés térmico a excepción Polaquiuria y Astenia presentaron diferencias estadísticamente significativas de las cohortes de DM e HTA. Ver tabla 11. En

otros síntomas referidos por los pacientes, la presencia de Edema de Miembros Inferiores presentó diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes DM e HTA y la cohorte de NeM, en la cohorte de NeM la presencia de Edema de Miembros Inferiores fue de 0.0%.

Variable		COHORTE				Variable		COHORTE			
Síntoma	Medición	NeM	DM	HTA	Total	Síntoma	Medición	NeM	DM	HTA	Total
Calambre	No	47	93	109	249	Piel irritada	No	95	118	120	333
	Si	76	30	13	119		Si	28	5	2	35
	Total	123	123	122	368		Total	123	123	122	368
	p	0.000					p	0.000			
Disuria	No	75	92	102	269	Sed	No	108	119	121	348
	Si	48	31	20	99		Si	15	4	1	20
	Total	123	123	122	368		Total	123	123	122	368
	p	0.000					p	0.000			
Parestesias	No	63	90	104	257	Astenia	No	94	93	102	289
	Si	60	33	18	111		Si	29	30	20	79
	Total	123	123	122	368		Total	123	123	122	368
	p	0.000					p	0.245			
Lumbalgia	No	57	82	95	234	Irritabilidad	No	106	122	122	350
	Si	66	41	27	134		Si	17	1	0	18
	Total	123	123	122	368		Total	123	123	122	368
	p	0.000					p	0.000			
Mareos	No	71	104	97	272	Adinamia	No	88	93	103	284
	Si	52	19	25	96		Si	35	30	19	84
	Total	123	123	122	368		Total	123	123	122	368
	p	0.000					p	0.049			
Cefalea	No	94	109	100	303	Náuseas	No	76	110	110	296
	Si	29	14	22	65		Si	47	13	12	72
	Total	123	123	122	368		Total	123	123	122	368
	p	0.043					p	0.000			
Polaquiuria	No	106	114	114	334	Edema MI	No	0	31	32	63
	Si	17	9	8	34		Si	123	92	90	305
	Total	123	123	122	368		Total	123	123	122	368
	p	0.097					p	0.000			

Tabla 11

## Examen Físico

### ❖ Tensión arterial

Se clasificó la Tensión Arterial todos paciente según la clasificación JNC-7, para facilitar su análisis. Encontrándose respecto a la cohorte de NeM que el 73.98% se encontraba normotenso y el 26.02% con Hipertensión Arterial. De la cohorte DM sólo el 21.14% se encontró con normotenso el 78.86% eran hipertensos y de ellos el 62.6% estaba en estadio 2. Respecto a la cohorte de HTA el 61.48% estaba en estadio 2 y el 38.52 en estadio 1. Se encontró diferencia estadísticamente significativa con el grupo NeM  $p=0.000$ .

Clasificación JNC 7	Cohorte			Total
	NeM	DM	HTA	
E1	30	77	75	182
E2	2	20	47	69
Normal	91	26	0	117
Total	123	123	122	368
p	0.000			

### ❖ Índice de Masa Corporal

Para valorara el estado nutricional de los tres cohortes se investigó el IMC. Los pacientes NeM presentaron un IMC dentro de rango normal 24.88, pero la cohorte DM y HTA presentaron IMC mayor a 25. Ver tabla 12. Al realizar análisis comparativo se encontró sólo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo NeM vrs DM una  $p= 0.000$ .

Ver figura 1.

Cohorte	Medidas	
NeM	N	100
	$\bar{x}$	24.8811
	Mediana	23.6496
	DS	3.79346
	Valor Mínimo	18.12
	Valor Máximo	35.31
DM	N	84
	$\bar{x}$	28.4125
	Mediana	27.7794
	DS	6.34705
	Valor Mínimo	17.93
	Valor Máximo	64.06
HTA	N	66
	$\bar{x}$	26.6828
	Mediana	26.414
	DS	4.70557
	Valor Mínimo	19.26
	Valor Máximo	41.33

Tabla 12

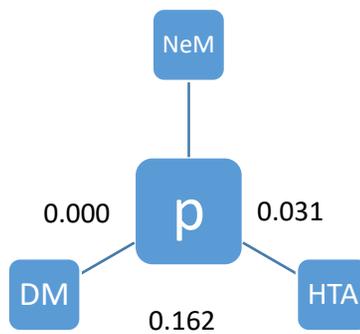


Figura 1.

## **Exámenes de Laboratorio.**

Para el análisis de datos cuantitativos se realizó ANOVA con prueba T3 de Dunnett posthoc, comparando los tres grupos NeM, DM e HTA. La diferencia de medias es significativa al nivel de 0,05.

### *❖ Pruebas de Función Renal y Tasa Filtración Glomerular estimada (MDRD)*

Se comparó las creatininas séricas iniciales de ambas cohortes, encontrando que para el grupo NeM la media inicial es de 2.46mg/dL, DM 1.68mg/dL, HTA 2.05mg/dL. Ver la tabla 13.

La TFG estimada con la fórmula MDRD, para la primera consulta de la cohorte en promedio es 37.8ml/min (estadio 3b), DM de 63.07ml/min (estadio 2) e HTA 45.3ml/min (estadio 3a)

Examen	Valor	NeM	DM	HTA	Examen	Valor	NeM	DM	HTA		
Creatinina sérica	□	2.46	1.69	2.05	TFGe	□	37.80	63.08	45.32		
	Mediana	2.32	1.40	1.72		Mediana	33.10	54.58	42.77		
	DS	0.97	1.07	1.25		DS	21.02	38.63	23.10		
	Valor mínimo	0.77	0.41	0.70		Valor mínimo	11.31	10.51	4.71		
	Valor máximo	5.46	6.00	11.29		Valor máximo	133.07	235.22	120.30		
	p	NeM	0.000			0.013	p	NeM		0.000	0.025
		DM				0.045		DM			0.000
Ácido úrico sérico	□	7.59	6.45	6.80	Glucosa en ayunas	□	93.64	160.28	94.57		
	Mediana	7.73	6.47	6.76		Mediana	93.00	140.00	91.00		
	DS	2.86	2.99	2.55		DS	10.27	77.96	19.80		
	Valor mínimo	0.00	0.00	0.00		Valor mínimo	71.00	18.00	60.00		
	Valor máximo	22.50	21.20	15.00		Valor máximo	124.00	483.00	197.00		
	p	NeM		0.007		0.070	p	NeM		0.000	0.961
		DM				0.070		DM			0.000
Triglicéridos	□	160.44	198.40	149.23	Colesterol Total	□	138.24	165.21	164.95		
	Mediana	145.00	167.00	132.50		Mediana	158.00	171.00	182.00		
	DS	140.88	170.72	133.29		DS	78.35	82.23	77.25		
	Valor mínimo	0.00	0.00	0.00		Valor mínimo	0.00	0.00	0.00		
	Valor máximo	1043.00	1243.00	1113.00		Valor máximo	275.00	345.00	326.00		
	p	NeM		0.165		0.891	p	NeM		0.027	0.023
		DM				0.037		DM			1.000

Calcio sérico	□	9.18	9.13	9.14	Potasio sérico	□	3.53	4.63	4.19
	Mediana	9.34	9.17	9.15		Mediana	3.54	4.72	4.20
	DS	0.91	0.72	0.79		DS	1.11	0.97	0.89
	Valor mínimo	3.47	7.25	6.30		Valor mínimo	0.00	0.00	0.00
	Valor máximo	11.10	11.70	12.50		Valor máximo	6.50	6.80	6.10
	p	NeM		0.962		0.981	p	NeM	
	DM			1.000	DM				0.001
Cloro sérico	□	94.32	100.61	102.86	Sodio sérico	□	129.90	133.34	133.08
	Mediana	97.00	102.00	103.90		Mediana	134.86	136.00	137.00
	DS	11.36	6.04	5.86		DS	18.35	17.93	21.70
	Valor mínimo	54.00	77.00	89.00		Valor mínimo	0.00	0.00	0.00
	Valor máximo	116.00	112.00	122.00		Valor máximo	147.00	148.00	147.00
	p	NeM		0.000		0.000	p	NeM	
	DM			0.126	DM				0.992
Proteínas en orina 24 horas	□	518.91	1171.15	736.46					
	Mediana	305.00	395.00	266.00					
	DS	606.10	2311.00	1261.46					
	Valor mínimo	18.61	3.60	1.00					
	Valor máximo	1803.00	14854.78	8645.01					
	p	NeM		0.006	0.388				
	DM			0.666					

Tabla 13

❖ *Ácido Úrico sérico (AUS)*

El promedio del valor del Ácido Úrico al presentarse a la consulta de Nefrología por primera vez, se encuentra dentro los rangos normales en las 3 cohortes, pero levemente mayor en los pacientes NeM. El grupo NeM 7.59mg/dL, DM 6.45mg/dL, HTA 6.8mg/dL. Resultando la diferencia entre NeM y DM estadísticamente significativa  $p = 0.007$  y la diferencia NeM vrs HTA en cambio tiene  $p=0.07$ , que no es estadísticamente significativo.

❖ *Glucosa en ayunas*

El grupo de paciente NeM presentó glucosa sérica en ayunas dentro de los límites normales 93.6mg/dL, los diabéticos 160.28mg/dL e hipertensos 94.57mg/dL. Las diferencias resultaron ser estadísticamente significativas entre la cohorte NeM y DM  $p=0.000$  e HTA y DM  $p=0.000$ . Ver tabla 13.

❖ *Triglicéridos y Colesterol total*

Los niveles de Triglicéridos y Colesterol total se encuentran dentro de los rangos normales, aunque con un ligero predominio a favor del grupo de DM. El valor promedio para el grupo NeM: Triglicéridos=160.44mg/dL y Colesterol Total= 138.24mg/dL; DM Triglicéridos= 188.4mg/dL y Colesterol Total= 165.21mg/dL; y para HTA Triglicéridos= 149.23mg/dL y Colesterol Total= 164.95mg/dL. Para los triglicéridos no hubo valor estadísticamente significativo entre el grupo NeM y DM o HTA (Triglicéridos NeM-DM  $p=0.165$  y NeM-HTA  $p=0.891$ ; Colesterol NeM-DM  $p=0.27$  y NeM-HTA  $p=0.023$ ). Para Colesterol total hubo diferencia estadísticamente significativa entre NeM y DM,  $p=0.027$ .

#### ❖ *Calcio sérico*

Los valores de Calcio sérico inicial para los tres grupos se encuentran dentro de los límites normales. NeM = 9.18mg/dL, DM = 9.13mg/dL e HTA 9.14mg/dL. No hubo diferencias estadísticamente significativas. Ver tabla 13.

#### ❖ *Potasio sérico*

Los valores de Potasio sérico se encuentran dentro de los límites normales, para las tres cohortes, NeM= 3.53meq/dL, DM=4.63meq/dL e HTA=4.19meq/dL. Las diferencias entre NeM y DM e HTA, resultaron estadísticamente significativas  $p=0.000$ , al igual que la diferencia entre DM e HTA  $p=0.001$ .

#### ❖ *Sodio Sérico*

Los valores de Sodio sérico se encuentran por debajo de los límites normales, para las tres cohortes, NeM=129.9meq/dL, DM=133.34meq/dL e HTA=133.08meq/dL. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas entre los tres grupos.

#### ❖ *Cloro Sérico*

Para el grupo NeM los valores de Cloro sérico se encontraban ligeramente disminuidos Cloro = 94.32meq/L, en cambio las cohortes de DM e HTA presentan valores promedio de Cloro dentro de los límites normales 100.61meq/l y 102.86meq/L para DM e HTA respectivamente. Las diferencias entre NeM vrs DM y NeM vrs HTA resultaron estadísticamente significativas  $p=0.000$  en ambos casos.

❖ *Proteínas en orina 24 horas*

La proteinuria de 24hrs promedio para los paciente NeM fue de 518.9mg/24hrs, para DM 1171.16mg/24hrs y para HTA de 736mg/24hrs. Las diferencias sólo resultaron estadísticamente diferentes entre NeM y DM con  $p= 0.006$ .

**Terapéutica Farmacológica**

❖ *Antihipertensivos*

De los 368 pacientes estudiados, 86% utilizan algún tipo de antihipertensivo. La cohorte NeM utiliza antihipertensivos en un 69%: IECAS 38%, Bloqueadores de los Canales de Calcio (BCC) 25%, Betabloqueantes (BB) 11%, ARA 7%. De los IECAS el antihipertensivo más utilizado en un 53.5% es el Enalapril 5mg/d en un 60%. De los diabéticos el 88.6% utiliza algún tipo de antihipertensivo. Ver tabla 14.

Antihipertensivos	Cohorte		
	DM	HTA	NeM
Sin uso de Antihipertensivos	14	0	38
Agonista $\alpha_2$ adrenérgico	1	0	0
ARA	29	37	8
BB	11	19	14
BCC	67	72	30
IECA	29	25	46
Total de antihipertensivos	137	153	98

Tabla 14

❖ *Diuréticos*

El 33.1% del total de pacientes utiliza diuréticos. De la cohorte NeM el 30.8% utiliza diuréticos. De los diuréticos utilizados el 96.7% utiliza diuréticos ahorradores de potasio: espironolactona a dosis 25 o 50mg/d

❖ *Hipouricemiante.*

El único hipouricemiante disponible es el Alpurinol, del total de pacientes 47.8% utiliza hipouricemiante. El grupo de NeM utiliza alopurinol, el 72.3%,

❖ *Hematínicos*

De las 3 cohortes el 49% utiliza Hematínicos (ácido fólico, hierro, EPO), de la cohorte NeM 49.59% utiliza hematínicos.

❖ *Soluciones con Potasio o Sales de Rehidratación Oral (SRO).*

La cohorte de DM e HTA, no utilizaron soluciones con potasio. De las personas con sospecha de NeM 45 (36.5%) utilizaban soluciones con potasio o SRO.

❖ *Hipolipemientes*

Del total de pacientes, 24.1% utilizaban algún tipo de hipolipemiente. De la cohorte NeM 21.9% utilizaron hipolipemiente (Ciprofibrato 24 pacientes y Atorvastatina 4 pacientes.).

## VIII. ANÁLISIS

La NeM es un nuevo tipo de Nefropatía que solo se ha caracterizado por estudios descriptivos especialmente realizados en la costa pacífica de Guatemala, El Salvador, Nicaragua y Costa Rica con características diferentes a cualquier otro tipo de Nefropatía Tradicional (NT) pero esta comparación no ha sido evaluada por otros investigadores y nuestro principal propósito es corroborar si hay diferencias o similitudes entre estas entidades nosológicas.

*Resultado sobre las características Socio-Demográficas encontrada entre la Nefropatía Mesoamericana, Nefropatía Diabética e Hipertensiva.*

Se evaluó la edad, genero, escolaridad, tipo de trabajo, trabajo con Trabajo realizado a cielo abierto o en un ambiente con percepción térmica de calor.

Los resultados observados con respecto al género se observó un marcado predominio en el género masculino con respecto al femenino en la NeM con una relación de 19.5:1 con una  $p=0$ , mientras que se observó un discreto predominio del género femenino con respecto al masculino en ND y NH.

La media de la edad se pudo observar que la población era más añosa se encontró en la ND 62.8 años y NH 68.7 años con respecto a NeM en donde la media de la edad fue de 45 años.

Con respecto a la escolaridad no hubo diferencia estadísticamente significativa pero el grupo de NeM predominó el mayor porcentaje de baja escolaridad con respecto a ND y NH. **(TABLA 1)**

Se evaluó también dentro de las variables sociales de los pacientes la altura de su residencia en metros sobre el nivel del mar (msnm), pues en la mayoría de los estudios NeM se asocia con residir a una altura menor de <500 msnm.

En los resultados se corroboró que los pacientes con NeM viven a menor altitud sobre el nivel del mar con una media de 393.28 msnm con respecto a los pacientes con ND y NH que residían a más de 500 msnm con una  $p = 0$ .

**(TABLA 2)**

Se exploró la realización del trabajo según la percepción térmica del paciente y/o realizados a cielo abierto; todos los pacientes con NeM se dedican a la agricultura y trabajan actualmente aproximadamente 6 horas en jornadas que inician entre 5 – 6 a.m. hasta 11-12 a.m. Tipo de trabajo, según percepción térmica de calor y/o realizados a cielo abierto

La media de tiempo de jornada laboral por día de los pacientes NeM es de 6hrs, con hora de inicio 5-6 am y hora de finalización 11am-12m. Y se encontró que el 97% de los pacientes con NeM trabajan a cielo abierto y con aumento de la percepción térmica con respecto a los pacientes del grupo de ND y NH con una  $p = 0$ . **(TABLA 3 Y 4)**

*Resultados de factores de riesgo y antecedentes clínicos.*

Se quiso evaluar factores de riesgo como prematuridad, enfermedades durante la infancia **(TABLA 5)** y antecedentes de Injuria Renal Aguda (IRA) documentado por número de episodios y utilizando la clasificación de KDIGO guidelines 2012. **(TABLA 6)**. En los episodios documentados de IRA no tuvieron significancia estadística pero se observó que los pacientes con NeM tenían mayor porcentaje de eventos (44%) que en ND (28.3%) y NH (24.6%).

Para NeM resultado estadísticamente significativo el antecedente de tabaquismo, etilismo, consumo de analgésicos anti-inflamatorios y exposición laboral a agroquímicos resultado estadísticamente significativa. **(TABLA 7)**

### *Resultados de laboratorio.*

En los estudios de laboratorio se encontró significancia estadística en el grupo NeM con respecto a ND y ND en hiperuricemia, normoglucemia, hipertrigliceridemia, hipokalemia, hipocloremia.

No se encontró diferencia estadística en la hiponatremia, hipocalcemia e hipercolesterolemia.

Con respecto a la función renal la tasa de filtrado glomerular más baja se encontró en el grupo de NeM con una media de 37.8 ml/min/1.73 s.c. lo que lo ubica en un estadio 4 de la clasificación de ERC. Los pacientes con NH tenían una media de 45 ml/min/1.73 s.c. estadio 3-b y los que presentaron mayor filtrado glomerular fueron los pacientes con ND con 63 ml/min/ 1.73 s.c. ubicados en un estadio 2, lo cual tuvo significancia estadística en NeM igual que en la proteinuria que fue en menor proporción en ese grupo.

Por lo tanto con los datos anteriores podemos concluir que la NeM tiene un comportamiento clínico y evolución diferente a la que se presenta en la Nefropatía Diabética e Hipertensiva.

### *Evolución de la enfermedad*

No se pudo realizar una valoración adecuada de la evolución clínica de la enfermedad por la falta de datos (mortalidad y tiempo para inicio de la TRR), de los 123 pacientes estudiados solamente 6 iniciaron TRR, estos se presentaron en entre estadio 3b y 4, y ameritaron TRR en un periodo entre 4 y 6 años posterior al inicio de los controles.

### *Medidas Terapéuticas*

Las medidas terapéuticas farmacológicas brindadas por los Nefrólogos a los pacientes sospechosos de NeM, se encuentra bastante limitado debido a pocos recursos disponibles y principalmente al limitado conocimiento que se tiene de la

patología en la actualidad. Se brinda un abordaje por problemas con medidas para evitar la depleción de electrolitos, la deshidratación durante las jornadas extenuantes de trabajo a que se ven sometidos estos pacientes, con Sales de Rehidratación Oral, soluciones ricas en potasio, diuréticos ahorradores de potasio, IECAS por su efecto secundario en el ahorro de potasio. Además según las características específicas de cada paciente se les ofrece tratamiento hipouricemiante, hipolipemiante (principalmente con fibratos) y hematínicos.

#### *Comparación de definiciones de Nefropatía de Mesoamérica*

En la actualidad solo existen dos definiciones de Nefropatía de Mesoamérica (Enfermedad Renal Crónica de causas no tradicionales) consensuadas internacionalmente, producto del Primer Taller Internacional de Investigación sobre Nefropatía de Mesoamérica realizado por SALTRA en San José, Costa Rica y el reciente estudio publicado en 2016 por la OPS, Caso clínico confirmado de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas en Centroamérica: una definición de caso para su monitorización.

En la tabla 15 se resumen las características de las dos definiciones comparados con los hallazgos del presente estudio. Respeto a la epidemiología encontramos discordancia con la definición de OPS en la edad, en residir exclusivamente en zonas agrícolas y realizar únicamente actividades agrícolas. Respecto a la definición de la Reunión de San José sólo se hace referencia a residir en el área de Mesoamérica. Consideramos debe valorarse otros factores estadísticamente significativos como: ser del sexo masculino, residir en zona rural y en una menor a 500msnm, ejercer trabajos con percepción térmica de calor o con exposición alta a luz solar.

En relación a los antecedentes médicos, los dos estudios coinciden en descartar otras patologías conocidas como causantes de ERC, agregamos a esto la necesidad de evaluar episodios previos de Insuficiencia Renal Aguda y el considerar la posibilidad de la concordancia de patologías conocidas que

clásicamente por provocar ERC con la Nefropatía de Mesoamérica, si se cumple con los otros criterios establecidos para su diagnóstico. Existen factores asociados a NeM, al igual que el resto de casos de ERC por otras causas: etilismo, tabaquismo, uso de AINES y medicina herbaria. Todos con una relación estadísticamente significativa para NeM en este estudio ( $p=0.000$ ).

Solamente la definición del Taller de San José, considera dentro la valoración de la ausencia de Edema, que presentó una relación estadísticamente significativa en nuestro estudio ( $p=0.000$ ); además proponemos considerar síntomas por estrés térmico durante la jornada laboral o no ( $p=0.000$ ).

Respecto a los exámenes de laboratorio sólo la definición de OPS hace referencia a proteinuria no nefrótica, anomalías en el sedimento y trastornos tubulares. Con el actual estudio solo podemos apoyar la valoración de la proteinuria no nefrótica (proteínas en orina 24hrs con  $\square$  518mg) y la tendencia a Hipocloremia (asociada a ella la Hiponatremia) y la Tendencia a la Hipokalemia).

### **Limitaciones.**

Durante el transcurso del estudio se tuvieron limitantes esperadas, como la falta de registro de datos necesarios, por la falta de un formato común de registro y la perdida de expedientes clínicos.

DEFINICIONES		OPS 2016		SALTRA 1er REPORTE 2012		ESTUDIO		
CRITERIOS		Criterios Obligatorios	Criterio de Exclusión (1 o más criterios)	Criterios Inclusión	Criterio de Exclusión	Criterios Inclusión	Criterio de Exclusión	
EPIDEMIOLOGICA	SEXO	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	M/F de 19.5:1	Ninguno	
	EDAD	2 a 59 años.		Ninguno		$\bar{x}$ = 45a (rango 17 - 76)		
	RESIDENCIA	Antecedente de Residir en zona de producción agrícola por al menos 6m, en Centroamérica.		Residir en Mesoamérica		Rural 4.12:1 Altura msnm= 390mts Residir en Mesoamérica		
	TRABAJO	Antecedente de trabajo en actividades agrícolas por al menos 6m, en Centroamérica.		Ninguno		Trabajo realizado a cielo abierto o en un ambiente con percepción térmica de calor. (p=0.000)		
ANTECEDENTES MÉDICOS		Ninguno	DM con afección microangiopática y/o proteinuria nefrótica	Ninguno	DM	*K (p=0.001) *Cl (p=0.000)	*Glucosa en ayunas (p=0.000) *Prot orina 24hrs (p=0.006) *Complicaciones Microangiopáticas	
			HTA (JNC7) estadio 2 o estadio 1 con daño a órgano blanco no renal					
			Patología Urológica			HTA ausente o mínima	*Normotenso (73.98%: p=0.000) *HTA E1 (JNC 7)	Riñones Poliústicos (ausente en USG)
			Glomerulopatía primaria confirmada por biopsia renal o sospechada por presencia de proteinuria nefrótica.			Riñones Poliústicos	Otras Patologías que expliquen ERC	
			Enfermedad hematológica					

		Enfermedad renal genética y / o heredofamiliar			(Considerar Efecto Sinérgico)	

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qiu-Li Z, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8:117.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major non communicable diseases. *Kidney International* 2011; 80:1258–1270.
3. Pan American Health Organization (PAHO). Visualizing renal failure and chronic kidney diseases age-standardized mortality rate in countries of the Americas, 2000-2009. *Non-communicable Diseases and Mental Health*. Washington D.C. 2014. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9381:renal-failure-chronic-kidney-disease-ckd&Itemid=2391&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9381:renal-failure-chronic-kidney-disease-ckd&Itemid=2391&lang=es)
4. Cusumano AM, González BD. Chronic Kidney Disease in Latin America: Time to Improve Screening and Detection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008. 3: 594-600.
5. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*; 63(3):506-520.
6. Johnson R, Glaser J, Sánchez-Lozada L, Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: A Disease Related to Global Warming? *MEDICC Review*, April 2014;16 (2), 79-80.
7. Technical Series SALTRA Program for Work, Environment and Health in Central America Report from the First International Research Workshop on MeN. Mesoamerican nephropathy. Disponible en: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/ Technical-Report-for-Website-Final.pdf>

8. García-Trabanino R, Aguilar R, Reyes S, Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2002; 12(3):
9. Orantes C, Herrera R, Almaguer M. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Review*, October 2011;13 (4):14-22
10. Laux TS, Barnoya J, Guerrero DR. A population-based study of prevalence and risk factors of chronic kidney disease in León, Nicaragua. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2015, 2-6.
11. Orduñez P, Martínez R, Reveiz L. Chronic Kidney Disease Epidemic in Central America: Urgent Public Health Action Is Needed amid Causal Uncertainty. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Aug 7; 8(8):e3019.
12. Herrera VR, Orantes CM, Almaguer LM. Clinical characteristics of chronic kidney disease of non-traditional causes in women of agricultural communities in El Salvador. *Clinical Nephrology* 2015; 83 (Suppl. 1):S56-S63.
13. Kupferman J, Amador JJ, Lynch KE. Characterization of Mesoamerican Nephropathy in a Kidney Failure Hotspot in Nicaragua. *Am J Kidney Dis*. 2016 Aug 26. 68(5), 716-725.
14. Herrera R. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Review*, April 2014; 16 (2): 39-48.
15. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62(5): 908-918.
16. Wesseling C, van Wendel JB, Crowe J, Mesoamerican nephropathy: geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occup Environ Med* 2015; 72: 714–721.

17. OPS. 52º Consejo directivo, 65ª sesión del comité regional. La enfermedad renal crónica en comunidades agrícolas de Centroamérica. Washington, D.C., EUA, del 30 de septiembre al 4 de octubre del 2013. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=2448&Itemid=270&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=2448&Itemid=270&lang=es).
18. Weiner D, McClean M, Kaufman J. The Central American epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 Mar; 8(3): 504-11.
19. Orduñez P, Saenz C, Martinez R. The epidemic of chronic kidney disease in Central America. *The Lancet*, August 2014; 2 (8): e440-e441.
20. Torres C, Aragón A, González M. Decreased Kidney Function of Unknown Cause in Nicaragua: A Community-Based Survey. *American Journal of Kidney Diseases* March 2010; 55 (3): 485-496.
21. Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail.* 2010; 32(7): 766–777.
22. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2798–2805
23. Peraza S, Wesseling C, Aragon A. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):531-540.
24. Raines N, González M, Wyatt C. Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican Nephropathy. *MEDICC Rev.* 2014 Apr; 16 (2):16-22.
25. Almaguer M, Herrera R, Orantes CM. Chronic kidney disease of unknown etiology in agricultural communities. *MEDICC Review*, April 2014;16 (2): 9-15.
26. Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl.* 2005 Aug;(97): S31-3.
27. OPS. Salud para un país de futuro. junio/2003, pág. 223-230.

28. García-Trabanino R, Domínguez J, Jansà JM. Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors. *Nefrología* 2005; 25(1):31-8.
29. Laux TS, Barnoya J, Guerrero DR. Dialysis enrollment patterns in Guatemala: evidence of the chronic kidney disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrology* 2015 Apr 14; 16:54.
30. Durán R, Sierra F, Osorio JR. Characteristics of patients in the Peritoneal Dialysis Program of the Hospital Escuela, Tegucigalpa. *Rev Med Hond* 2000; 68:123-128.
31. Aschengrau A, Brooks DI, McSorley E. Cohort pilot study report: Evaluation of the Potential for an Epidemiologic Study of the Association between Work Practices and Exposure and Chronic Kidney Disease at the Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua) January 30, 2012. Disponible en: [http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/BU\\_CohortPilotStudyReport\\_Jan2012\\_ENGLISH.pdf](http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/BU_CohortPilotStudyReport_Jan2012_ENGLISH.pdf).
32. Crowe J, Wesseling C, Solano. Heat Exposure in Sugarcane Harvesters in Costa Rica. *Am. J. Ind. Med.* 2013; 56: 1157–1164.
33. Pan American Health Organization. Resolution CD52.R1. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2013 [cited 2013 Jun 13]. 2 p. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=8833&Itemid=40033&lang=en](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8833&Itemid=40033&lang=en)
34. McClean M, Amador JJ, Laws R. Investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. Disponible en: [http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/Biological\\_Sampling\\_Report\\_April\\_2012.pdf](http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/Biological_Sampling_Report_April_2012.pdf)

35. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Review*, April 2014; 16(2): 23-30.
36. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C; First International Research Workshop on the Mesoamerican Nephropathy. Resolving the enigma of the Mesoamerican Nephropathy: a research workshop. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(3):396-404.
37. D'Haese PC, Yaqoob M, De Broe M. Organic solvents, silicon-containing compounds and pesticides. In: *Clinical Nephrotoxins. Renal Injury from Drugs and Chemicals*, De Broe ME, Porter GA. (Eds), Springer, New York 200. p.827.
38. Cuadra SN, Jakobsson K, Hogstedt C, Wesseling C. Enfermedad Renal Crónica: Evaluación del conocimiento actual y la factibilidad para la investigación en América Central 2006. Disponible en: <http://www.repositorio.una.ac.cr/handle/11056/8590>
39. Santos UP, Zanetta DM, Terra-Filho M. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute Renal dysfunction. *Kidney International* 2015; 87: 792–799.
40. Crowe J, Nilsson M, Kjellstrom T. Heat-Related Symptoms in Sugarcane Harvesters. *American Journal of Industrial Medicine* 2015; 58:541–548.
41. Ramírez RO, Kangsen SM, Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health* 2013; **13**:350.
42. Wernerson A., Wijkström J, Gonzalez M, et al. Confirmation of renal morphology in Mesoamerican Nephropathy - A kidney biopsy study of sugar cane workers in Nicaragua. *ISN World Congress of Nephrology*. Cape Town, 2015. ISN: SUN-476.
43. Brooks R. Cyclical dehydration-induced renal injury and Mesoamerican nephropathy: as sweet by any other name? *Kidney International* 2014; 86: 226–229.

44. Roncal-Jiménez C, Lanaspá MA, Jensen L.G. Mechanisms by Which Dehydration May Lead to Chronic Kidney Disease. *Ann Nutr Metab* 2015; 66 (suppl 3):10–13.
45. Grgic I, Campanholle G, Bijol V, et al.: Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. *Kidney international* 2012; 82: 172-183.
46. McClean M. Industrial hygiene/occupational health assessment: Evaluating Potential Hazards Associated with Chemicals and Work Practices at the Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua). Disponible en: <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/FINALIHRReport-AUG302010-ENGLISH.pdf>
47. Elinder CG, Wernerson A, Wijkström J. Mesoamerican Nephropathy: A 'New' Chronic Kidney Disease related to Occupational Heat Exposure with Repeated Deprivation of Salts and Water. *Int J Nephrol Kidney Failure* 2015; 1(2): 1-9.
48. Roncal-Jiménez CA, Ishimoto T, Lanaspá MA. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney International* 2014; 86: 294–302.
49. Roncal C, García R, Barregard L. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):20-30
50. López-Marín. Chávez Y, García XA. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Review*, April 2014; 16(2): 49-54.

## X. ANEXOS

### ANEXO 1

<b>HOSPITAL NACIONAL ROSALES</b>	
<b>UNIDAD DE DESARROLLO PROFESIONAL/DEPARTAMENTO DE MEDICINA</b>	
<b>SERVICIO DE NEFROLOGÍA</b>	
<b>FORMULARIO DE RECOLECCIÓN</b>	

<b>ESTUDIO</b>	VALIDACION DE CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEFROPATIA MESOAMERICANA (NeM) EN POBLACION SALVADOREÑA, QUE ASISTE AL HOSPITAL NACIONAL ROSALES, NOVIEMBRE DE 2016.		
<b>FECHA</b>		<b>NÚMERO DE FICHA</b>	

DATOS GENERALES	
N° Expediente	
Edad	
Sexo	
Cohorte	DM <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> NeM <input type="checkbox"/>

Teléfono:

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS			
Dirección	MUNICIPIO	DEPARTAMENTO	
Rural	<input type="checkbox"/>	Urbano	<input type="checkbox"/>
Tiempo de vivir en dirección actual?			
Ha vivido en alguna otra zona?			
Escolaridad:	Analfabeto <input type="checkbox"/> Primer Ciclo <input type="checkbox"/> Segundo Ciclo <input type="checkbox"/> Tercer Ciclo <input type="checkbox"/> Bachillerato <input type="checkbox"/> Técnico <input type="checkbox"/> Universitario <input type="checkbox"/>		
Peso:	Talla:	IMC:	
Profesión/Oficio actual			
Duración de la jornada laboral?			
Tiempo de ejercer su actual trabajo?			
Ha ejercido algún otro trabajo?			
Tiempo en anteriores trabajos?			

DATOS CLÍNICOS			
<b>SINTOMA ESTRÉS TERMICO</b>	Tiempo desde aparición?	Episodios Previos?	
		Duración	Asociado a algún hecho

<b>Calambres</b>							
<b>Parestesias</b>							
<b>Disuria</b>							
<b>Polaquiuria</b>							
<b>Lumbalgia</b>							
<b>Edema</b>							
<b>Sudoración</b>							
<b>Piel irritada</b>							
<b>Sed</b>							
<b>Adinamia</b>							
<b>Astenia</b>							
<b>Otros síntomas referidos</b>							
	<b>NORMAL</b>			<b>HALLAZGOS</b>			
<b>Examen físico</b>							

Prematurez	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
Bajo peso al nacer	SI	<input type="checkbox"/>	NO	<input type="checkbox"/>
<b>Enfermedades en la infancia</b>				
<b>AGROQUÍMICOS</b>			<b>Frecuencia</b>	<b>Nombre(s)</b>
Ha utilizado agroquímicos?				
Sabe si se ha utilizado agroquímicos cercano a su sitio de trabajo o habitación?				
Tipo de cultivo realizado?				
Consumo de AINES frecuencia y tipo				
Uso de medicina herbaria				
<b>LÍQUIDOS DE HIDRATACIÓN</b>			<b>Día de trabajo</b>	<b>Día de no trabajo</b>
Cantidad de agua ingerida por día y fuente				
Cuáles bebidas utiliza para hidratarse en su casa?				
De donde obtiene el agua?				
Cuáles bebidas utiliza para hidratarse en su trabajo?}				
Etilista <input type="checkbox"/> Tabaquista <input type="checkbox"/> Otras drogas <input type="checkbox"/>				
Tiene otros familiares con ER?				
Tiene vecinos con ER?				
Tiene compañeros de trabajo con ER?				
Etiología de la ERC			Fecha de diagnóstico de ERC	
SI ha fallecido: anotar fecha				

DATOS PARACLÍNICOS				
Datos de laboratorio DE LA PRIMERA CONSULTA				
TFGe (CKD-EPI/MDRD)				
Creatinina sérica				
Nitrogeno Ureico				
Ácido úrico				
Potasio sérico				
Sodio sérico				
Calcio sérico				
Fosforo sérico				
Magnesio sérico				
Glucosa en ayunas				
HA1C				
TTG				
Trigliceridos				
Colesterol Total				
HDL				
Creatina fosfoquinasa total				
Proteínas en orina 24hrs				
Depuración de creatinina en orina 24hrs				
Ácido orina				
Potasio orina				
Sodio orina				
Calcio orina				
Electrolitos en orina 24hrs				
Ácido úrico en orina de 24hrs				
Sedimento Urinario				
Densidad Urinaria				
pH urinario				
Hematíes en orina				
Leucocitos en orina				
Proteínas en orina al azar				
Nitritos				

Esterasa Leucocitaria				
HIV				
RPR				
Ac Hep C				
Ag Hep B				
<b>Datos imagenológicos</b>				
	Tamaño	Ecogenicidad	Corteza	Otros
USG renal				
<b>Datos Histopatológicos</b>				
	Porcentaje	Otras características	Otros	
Número de Glomérulos				
Glomeruesclerosis				
Fibrosis Intersticial				
Atrofia Tubular				
Cambios vasculares				

Terapia				
-Control de peso -Evaluación del estado nutricional				
-Terapia específica nefroprotectora: Uso de IECAs o ARAs				
-Terapia cardioprotectora adjunta				
-Terapia antihipertensiva adicional				
-Restricción de sal en la dieta -Suplementos de potasio -Suplementos de Magnesio -Otros suplementos				
-Terapia para fósforo -Vitaminas				

-Terapia antilipídica				
-Terapia antiplaquetaria				
-Corrección de la anemia				
-Dejar de fumar -Abandono del alcohol -Restricción de proteínas en la dieta				
Muerte				
Inicio de TRR				

## ANEXO 2

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **ESTUDIO: CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SOSPECHA DE NEFROPATÍA MESOAMERICANA, DE LA CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL ROSALES.**

- Investigadores: Dr. Luis Mauricio Mozo Meléndez y Dra. Narda Sofía Hernández
- Dirección del investigador: 25 Av. Norte, San Salvador. Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Rosales, TEL: 22319200, EXTENSION 606, 607.
- Fecha de preparación de consentimiento informado: 1 de noviembre de 2016.

### **INFORMACION**

Estamos realizando una investigación para conocer si existen diferencias en cómo se presentan lo que sienten como malestar, los exámenes de laboratorio y la biopsia cuando hay de la enfermedad del riñón dependiendo de si ha tenido diabetes, o la presión alta o nada antes de ella. Esta investigación se hará formando tres grupos de pacientes con enfermedad del riñón, y cada grupo será si ha tenido diabetes, o ha tenido presión alta

o si no ha habido nada que pueda haberle dado la enfermedad. Se revisara su expediente, se verá que sentían, como le salieron los exámenes de sangre y del pipi para ver si la gente que tiene daño en el riñón sin diabetes y sin la presión alta tienen algo que las diferencie de los demás, o sea que tienen características propias.

Ud. esta siendo invitado a participar porque tiene enfermedad del riñón. Solo se le solicitara participación si en su expediente falta algún dato necesario, sino, solo se habría hecho usando los datos del expediente. Solo se le preguntaran algunas cosas de su pasado, como donde vivió o en que trabajo para que podamos saber a que estuvo expuesto y si eso tuvo algo que ver con su enfermedad. No se le quitara más de 10 minutos de su tiempo y se hará en un lugar privado.

Ud. no tendría ningún riesgo de participar ya que su nombre y su identidad no se dará a conocer y solo se le preguntaran cosas que deberían estar en su expediente. Igual no tendrá ningún beneficio directo, sino solo para que podamos entender más esta enfermedad que hasta el momento estamos conociendo.

Ud. puede participar o no, es voluntario si así quiere. No le va a pasar nada sino quiere participar, siempre se le dará todo el tratamiento que ud. ya tiene y que el hospital da. Se le dará una copia de este papel para que quede ud. pueda revisarlo nuevamente después. También si desea participar y a media entrevista se quiere retirar, no habría ningún problema.

Si tiene dudas de su participación, puede hacérselas al doctor que le está leyendo este documento, o a los teléfonos de Nefrología, y a los nombres que están arriba de este escrito. Y si tiene dudas de sus derechos como participante de un estudio, puede preguntar y hablar al Comité de ética de investigación del Hospital Rosales, quienes han aprobado este estudio y este consentimiento, a la extensión 258 en la mañana y a la 452 por la tarde.

## **FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

Por medio de mi firma, hago constar que estoy de acuerdo en participar en el presente estudio porque he entendido porque se hace y para qué, y porque me invitan, así como

que hare yo, que será solo contestar unas preguntas, siempre y cuando así lo acepte. Que acepto de forma voluntaria, sin coacción y que no tendré beneficio directo, ni corro ningún riesgo y me puedo retirar en cualquier momento. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

_____	_____	_____
Nombre del participante	Firma o huella	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del testigo	Firma	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del investigador	Firma	Fecha