

## ■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Un nuevo desafío para los médicos del Paraguay: la nefritis intersticial crónica de comunidades agrícolas (CINAC)

#### A new challenge for doctors in Paraguay: chronic interstitial nephritis in agricultural communities (CINAC)

Walter Eduardo Cabrera Jara<sup>1</sup> , Susana Regina Barreto Romero<sup>1</sup> , María Graciela Gamarra<sup>2</sup> , Laura Emilce Flores Rodríguez<sup>3</sup> , Carlos Manuel Orantes Navarro<sup>4</sup> , Francisco Vicente Santa Cruz Segovia<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Católica Nuestra señora de la Asunción, Cátedra de Fisiopatología. Asunción, Paraguay

<sup>2</sup>Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Dirección General de Información Estratégica. Asunción, Paraguay.

<sup>3</sup>Consultora Vitalitas. Salud Ocupacional y Ambiental. Asunción, Paraguay.

<sup>4</sup>Wearable Artificial Organs, Inc. Beverly Hills, California 90211, EEUU.

## RESUMEN

Se presenta revisión narrativa sobre nefritis intersticial crónica de comunidades agrícolas (CINAC, siglas del inglés *Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities*). Se discute la etiología, manifestaciones clínicas, manejo diagnóstico y terapéutico de esta afección.

**Palabras claves:** CINAC, insuficiencia renal crónica, nefritis intersticial

## ABSTRACT

A narrative review on Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities (CINAC) is presented. The etiology, clinical manifestations, diagnostic and therapeutic management of this condition are discussed.

**Keywords:** CINAC, chronic renal failure, interstitial nephritis

## INTRODUCCIÓN

En la última década del siglo XX, los médicos de América Central y Sri Lanka notaron un aumento notable de casos de enfermedad renal crónica (ERC) en las comunidades agrícolas, predominantemente entre los trabajadores de la caña de azúcar (América Central) y entre los agricultores de arroz (Sri Lanka) en dichas regiones <sup>(1)</sup>. En Centroamérica, la enfermedad se denominó

**Artículo recibido:** 27 mayo 2022      **Artículo aceptado:** 18 julio 2022

### **Autor correspondiente:**

Prof. Dr. Francisco Vicente Santa-Cruz Segovia  
Correo electrónico: [fsantas@gmail.com](mailto:fsantas@gmail.com)

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

“nefropatía mesoamericana” (MeN), mientras que en Sri Lanka, la terminología preferida fue “CKD of unknown etiology” (CKDu). Posteriormente, se propuso el término Nefritis Intersticial Crónica en Comunidades Agrícolas (CINAC) para describir ambas entidades. Para el presente artículo se utilizará el término CINAC, con el cual nos referiremos a esta entidad nosológica<sup>(2)</sup>.

Llamativamente, estos pacientes no presentaban causas tradicionales de ERC como glomerulonefritis, nefropatía diabética o enfermedad poliquística e hipertensión arterial, esta última solo aparecía como un hallazgo tardío. La proteinuria era rara, pero cuando estaba presente, era menor de 1 g o del tipo tubular<sup>(2)</sup>. Por estas razones, a esta forma clínica de presentación se le denominó inicialmente ERC de causas no tradicionales por la ausencia de comorbilidades frecuentemente asociadas a la etiología del daño renal.

Una consideración muy importante en la asistencia médica cotidiana es la necesidad de comprender las causas por las que el riñón es tan sensible a la acción o acciones de los tóxicos o de los diferentes fármacos de uso corriente. No olvidemos que la población general de cualquier país está habitualmente expuesta a medicamentos indicados por un facultativo o bien a aquellos fármacos que son de venta libre. Para un adecuado manejo de los pacientes con nefrotoxicidad inducida por fármacos es importante comprender sus mecanismos de acción, sus riesgos y utilizar estrategias para su uso racional y, de esta manera, prevenir la nefrotoxicidad<sup>(3)</sup>.

Las consecuencias clínicas de la exposición a los fármacos nefrotóxicos pueden contribuir a una mayor morbilidad y mortalidad en la población expuesta. Los mismos pueden generar, en un primer momento, injuria renal aguda que puede progresar a nefropatía crónica si no son identificados y retirados los medicamentos generadores de la disfunción renal.

Los riñones son particularmente vulnerables a la toxicidad de los fármacos, sobre todo porque están muy vascularizados y reciben alrededor del 25% del gasto cardíaco. Además, la acumulación intersticial de agentes tóxicos en la papila y la médula suele deberse a la existencia de un gradiente osmótico corticomedular<sup>(4)</sup>.

El túbulo renal tiene un rol clave en los procesos de reabsorción de una serie de sustancias endógenas y exógenas, hecho que aumenta aún más la exposición del riñón a altas concentraciones de agentes potencialmente tóxicos, tanto en la luz tubular como en las células<sup>(5)</sup>. Esto pone a los médicos en alerta ante la administración de medicamentos potencialmente nefrotóxicos, ya que pueden dañar cualquiera de los componentes del tejido renal: glomérulo, túbulo, intersticio o vasos sanguíneos.

Los factores de riesgo pueden ser analizados desde el punto de vista del paciente, del riñón y de los factores específicos de los fármacos y están resumidos en el cuadro 1<sup>(4)</sup>. No pretendemos presentar una lista exhaustiva de los factores de riesgo, sino en convertir los datos mencionados en el cuadro en un instrumento para razonar en la asistencia médica.

<b>Cuadro 1.</b> Factores que aumentan la vulnerabilidad del riñón a los fármacos <sup>(4)</sup>	
Relacionados al paciente	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sexo femenino</li><li>- Edad &gt;65 años</li><li>- Síndrome nefrótico, cirrosis</li><li>- Deshidratación</li></ul>
Relacionados al riñón	<ul style="list-style-type: none"><li>- Alto flujo sanguíneo</li><li>- Concentración aumentada de toxinas en médula e intersticio</li><li>- Alto metabolismo de las células tubulares</li></ul>
Factores específicos de los fármacos	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tiempo prolongado de exposición</li><li>- Efecto nefrotóxico directo</li><li>- Combinaciones de toxinas</li></ul>

Por otra parte, es importante destacar el potencial nefrotóxico de algunas plantas de uso medicinal. El riñón es la vía de excreción de la mayoría de las sustancias presentes en las plantas. Las altas concentraciones pueden ser alcanzadas en la médula renal debido a transporte tubular activo, especialmente durante un estado de deshidratación. La afectación renal asociada con el uso de las plantas medicinales puede tomar varias formas, incluyendo lesión aguda del riñón, defectos de la función tubular, trastornos electrolíticos, hipertensión sistémica, ERC, necrosis papilar renal, urolitiasis y cáncer urotelial. Los pacientes con daño renal preexistente pueden desarrollar complicaciones debido a la utilización de plantas medicinales<sup>(5)</sup>.

La población y el medio ambiente están expuestos directa o indirectamente a múltiples sustancias tóxicas por las actividades agrícolas relacionadas al uso inapropiado de agroquímicos y sustancias contenidas en ellos en forma de impurezas (metales pesados y metaloides).

Actualmente existe una creciente evidencia de las implicaciones en la salud del uso de compuestos químicos en la agricultura. Los resultados de las investigaciones sugieren que la venta de más de mil compuestos activos contenidos en los agroquímicos como insecticidas, fertilizantes, pesticidas, herbicidas y fungicidas provocan un efecto nocivo sobre la salud humana, que incluye cáncer, disrupciones endócrinas y daño renal<sup>(6)</sup>.

En comunidades agrícolas con elevada prevalencia de ERC se ha documentado que los agroquímicos suelen aplicarse por vía aérea y son utilizados en grandes cantidades, mezclados y sin equipos de protección personal apropiados y, en algunos casos, con una regulación ausente<sup>(7)</sup>.

La plausibilidad de la hipótesis que atribuye un peso causal a los agroquímicos en la epidemia de nefritis intersticial crónica de comunidades agrícolas (CINAC, siglas del inglés *Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities*) alcanzó un respaldo empírico consistente, sistemático y notorio en una reciente investigación realizada en El Salvador, que independientemente de la forma en que se haya caracterizado el antecedente de exposición a agroquímicos (por ejemplo, contacto con paraquat o fumigación aérea), la razón de chances (del inglés OR) siempre fue mayor que 1,0 (IC 95% 1,36 - 3,75). Análogamente, el promedio de años de exposición fue sistemáticamente mayor en los casos que en los controles en todas las variables continuas examinadas (más de 2 años en la mayoría de los casos). Este trabajo fue complementado por las evidencias previas y los numerosos indicios teóricos que la sustentan. Los efectos de los agroquímicos parecen converger de manera decisiva en la red causal, probablemente potenciados por el estrés térmico y la deshidratación en condiciones sociales y laborales marcadamente hostiles<sup>(8)</sup>.

Es plausible que el estrés térmico contribuya de forma importante a la perpetuación de CINAC, pero resulta poco probable que sea la principal fuerza motriz, ya que CINAC está ausente en zonas muy cálidas como Cuba, Myanmar y el norte de Sri Lanka, donde rara vez se utilizan productos agroquímicos. El idéntico fenotipo clínico y patológico de CINAC en diferentes lugares apoya la implicación de vías fisiopatológicas comunes. Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN) adquieren lesiones similares en las células del túbulo proximal. El efecto documentado de los ICN de algunos herbicidas e insecticidas (paraquat, glifosato y piretroides) sugiere una vía que conduce a la sorprendente similitud de las lesiones del túbulo proximal en estas 2 formas de nefropatía tóxica. Estos hallazgos sugieren fuertemente una etiología toxicológica para la presencia de CINAC<sup>(9)</sup>.

Las lesiones específicas en los túbulos proximales se caracterizan por una acumulación de lisosomas agrandados y dismórficos con agregados dispersos junto con una atrofia tubular, pérdida de proliferación de células tubulares y fibrosis intersticial. La identificación de las mismas lesiones en pacientes tratados con ICN y otros agentes nefrotóxicos, así como en los riñones de ratas tratadas con

ciclosporina, llevó a los investigadores a proponer que CINAC es una nefropatía inducida por toxinas y causada por factores que afectan a la señalización de la calcineurina<sup>(10)</sup>.

En el Paraguay, en comunidades de Caaguazú y en San Pedro, fue validado un cuestionario de monitoreo comunitario para la exposición y posibles impactos a la salud por el uso de plaguicidas y los datos del trabajo de campo apuntan a señalar que la gestión en el uso de agroquímicos en la población analizada debe ser enfatizada en cuanto a capacitación, al uso y a la disposición final de los productos<sup>(11)</sup>.

En la publicación de Gamarra et al, al relacionar los datos del egreso hospitalario de las enfermedades trazadoras tanto en los mapas nacionales desagregados por Departamentos, como por distritos, se observa la concentración de las mismas en 3 a 4 Departamentos o Distritos relacionados con el uso de plaguicidas. Esta situación se repite en casi todas las enfermedades trazadoras que incluyen a las enfermedades renales. La vigilancia con estas herramientas permitirá ir acumulando las evidencias necesarias para la determinación de causalidad o no de los diferentes factores intervinientes<sup>(12)</sup>. Fueron consideradas patologías trazadoras una variedad de neoplasias, malformaciones congénitas, lesiones neurológicas, hepáticas, renales o abortos, en el ámbito poblacional afectado por la exposición o el uso de plaguicidas. Los autores mencionan, además, que el Paraguay presenta un alto desarrollo de agricultura extensiva y por lo tanto es potencialmente vulnerable al uso de los plaguicidas<sup>(12)</sup>.

La identificación del primer caso de nefritis intersticial crónica de las comunidades agrícolas en el Paraguay (CINAC) y la publicación del mismo en *Kidney Int Reports* (Impact Factor 2020: 4,16) obliga a analizar y definir los criterios para la identificación de esta entidad en el Paraguay<sup>(13)</sup>. Pretendemos entonces con esta revisión poner en conocimiento de los internistas, médicos de familia o generales y de otras especialidades, las bases clínicas, de imágenes y de laboratorio para el manejo diagnóstico y terapéutico de esta afección.

Las Unidades de Salud Familiar del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social y los Dispensarios de Salud de la Universidad Católica podrían beneficiarse especialmente con el presente material, de tal manera que podrían contribuir para su conocimiento y difusión, hecho que facilitará en diagnóstico de eventuales nuevos pacientes con CINAC en el Paraguay.

## Enfermedad renal crónica

Es importante reconocer al paciente con ERC, por lo que presentamos algunos criterios útiles y fáciles de emplearlos en la práctica clínica<sup>(14)</sup>.

Los criterios para la definición requieren la presencia de las siguientes pautas por tiempo >3 meses:

### 1) Marcadores de daño renal (uno o más)

Albuminuria a partir del índice albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g (IAC)

Anormalidades del sedimento urinario

Trastornos electrolíticos u otras anomalías debidas a enfermedades tubulares

Anormalidades histopatológicas (por biopsia renal)

Anormalidades estructurales detectadas por estudios con imágenes

### 2) Disminución de la tasa filtración glomerular estimada (TFGe).

TFGe  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>

**Cuadro 2.** Estadios de la enfermedad renal crónica <sup>(15)</sup>

Estadio	TFGe (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Terminología
1*	≥ 90	Normal o alto
2*	60-89	Ligeramente disminuido
3a**	45-59	Ligero a moderadamente disminuido
3b**	30-44	Moderado a severamente disminuido
4**	15-29	Severamente disminuido
5**	< 15	Fallo renal

\* Necesario presencia de marcadores de daño renal para diagnóstico

\*\* No necesario presencia de marcadores de daño renal para diagnóstico

Toda población con más de 5 años dedicada a labores agrícolas con <60 años de edad y TFGe 60-89, sin marcadores de daño renal, debe considerarse de alto riesgo y procurar una evaluación de los electrolitos en sangre.

En los estudios epidemiológicos en las comunidades agrícolas se detectaron principalmente hombres agricultores con edades <60 años con TFGe 60-89 mL/min/1,73m<sup>2</sup> sin causa determinada y sin expresar marcadores de daño renal en la orina con desbalances electrolíticos principalmente del sodio y el potasio.

La ERC en sí misma no es un diagnóstico. Se debe intentar identificar la causa, las comorbilidades y sus complicaciones, sin embargo, lo más importante es que con independencia de la causa de la ERC, existe una metodología de acciones encaminadas para detener o enlentecer la progresión de la enfermedad y que deben ser aplicadas.

CINAC se refiere a la ERC que se presenta en trabajadores agrícolas jóvenes, en ausencia de una causa bien identificada, como sería la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, glomerulopatía o enfermedad renal poliquística del adulto. Por representar un grave problema de salud pública, varios países se integraron en un Consorcio para el estudio de esta nefropatía en Centroamérica y México (CECAM) <sup>(15)</sup>.

Para el médico no especialista es importante tener presente que la disminución progresiva de la filtración glomerular secundaria a la pérdida irreversible de las nefronas funcionantes, independientemente de la etiología que la produzca, en sus inicios se manifiesta por una elevación persistente (>3 meses) de los niveles plasmáticos de los productos de desecho del metabolismo que habitualmente se eliminan por el riñón, como por ejemplo la urea y creatinina. Luego aparecen otras manifestaciones en el laboratorio y posteriormente las manifestaciones clínicas <sup>(14)</sup>.

## **Etiología**

La nefropatía crónica producida por CINAC está fuertemente asociada con el trabajo en el campo de los agricultores y ligado al hecho de habitar en países con un ambiente cálido. Pero si la causa es una toxina, un agente infeccioso, una lesión asociada con el calor o una combinación de varios factores, hoy aún no es posible identificarlo con precisión <sup>(16)</sup>.

Los riesgos atribuidos a la epidemia de ERC de causas no tradicionales no son excluyentes. Diversos elementos apuntan a considerar que las jornadas laborales agrícolas extenuantes, en condiciones de elevadas temperaturas y sudoración profusa, sin una adecuada hidratación de agua y electrolitos, son obviamente dañinos para la salud renal en sí mismos que, a su vez, potencian el efecto producido por el uso intensivo de agroquímicos en las comunidades agrícolas.

Por lo tanto, el internista o los médicos involucrados en la asistencia de los enfermos deben realizar un interrogatorio amplio y muy preciso, preguntando con detalles, por ejemplo, los antecedentes laborales y residenciales, sobre el tipo y las condiciones de su actividad laboral, las horas de exposición al sol, el horario laboral, cuantificar la cantidad de líquido ingerido en las horas de trabajo, la exposición a agroquímicos, el tipo empleado y las condiciones de su utilización, el tiempo de exposición a los mismos o el acceso y fuente de agua para beber durante el día<sup>(12,17)</sup>.

El paciente con CINAC en el Paraguay reside y trabaja en Itacurubí del Rosario, que se encuentra en una elevación sobre el nivel del mar de 102 metros, lo que supone un descenso de 11,3 milibares de presión atmosférica con respecto a la presión atmosférica ISA (*International Standard Atmosphere*), a nivel del mar, hecho que puede facilitar la aparición de la afección que nos ocupa<sup>(13)</sup>.

## Diagnóstico

A todo paciente con la presencia de factores de riesgo asociados a CINAC se deberá realizar el tamizaje con la siguiente evaluación:

- Exploración física: medición de la presión arterial, peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC)
- Creatinina para estimación de la tasa de filtración glomerular (TFGe) a partir de las fórmulas matemáticas recomendadas, debe utilizar CKD-EPI para adultos a partir de los 18 años de edad y fórmula de Schwartz en edades de 2 a 17 años de edad
- Examen general de orina mediante tiras reactivas para evaluar osmolaridad, pH, cetonas, nitritos, eritrocitos, leucocitos, cristales, cilindros y proteinuria
- Medir albuminuria, por medio de tiras reactivas a través del índice albúmina/creatinina (IAC) o medición cuantitativa en equipos de laboratorio clínico designados. Se recomienda la muestra de orina matinal para minimizar el efecto postural sobre la albúmina, aunque una orina al azar es aceptable
- Hemograma completo

El diagnóstico de ERC es un proceso dinámico que consiste en la búsqueda activa de anomalías en la estructura y funcionamiento de los riñones, que deben ser confirmadas en una consulta subsecuente después de 3 meses, con el fin de definir la persistencia del daño renal detectado, hecho que determina su cronicidad.

Debe tomarse en cuenta que el daño puede tratarse de una agudización de una ERC preexistente o tratarse de una lesión renal aguda, ello implica una apropiada evaluación clínica del paciente.

La presencia de CINAC debe ser considerarse cuando exista:

1. Aumento de los casos de ERC en las comunidades agrícolas pobres de los países tropicales que no se explica por las causas tradicionales
2. Aparición en jóvenes trabajadores agrícolas

La definición de la epidemia del CINAC se caracteriza por:

1. Aumento de los casos de ERC en las comunidades agrícolas pobres de los países tropicales que no se explica por las causas tradicionales
2. Aparece en una etapa temprana de la vida en jóvenes trabajadores agrícolas
3. Afecta a ambos sexos (con predominio masculino)

Esta epidemia se caracteriza por 3 condiciones generales:

1. Comunidades agrícolas pobres
2. Contaminación ambiental
3. Condiciones de trabajo insalubres

Para confirmar el diagnóstico CINAC es necesario tener en cuenta criterios epidemiológicos, clínicos e histopatológicos, dentro del contexto social y geográfico adecuado<sup>(18,19)</sup>.

Para definir un **posible caso de CINAC** se recomienda tener en cuenta criterios epidemiológicos:

- Paciente que vive o ha vivido, trabaja o ha trabajado en una comunidad agrícola pobre, sin antecedentes conocidos de enfermedad renal
- Presencia de biomarcadores de daño renal
- Disminución de la tasa de filtración glomerular

Para definir el **caso probable de CINAC** se recomienda tener en cuenta los criterios clínicos:

- No se pueden identificar las causas primarias o secundarias de la enfermedad renal
- Asintomático en las primeras fases de la enfermedad
- Síntomas: fatiga, calambres, poliuria, nicturia, disuria, orina espumosa, desmayos, dolor articular
- Signos: hipotensión ocasional, fundoscopia normal, irregularidades de la pared vascular predominantemente de los miembros inferiores, reflejos neurológicos alterados, pérdida de audición neurosensorial
- Laboratorio: proteinuria baja o ausente, marcadores de daño tubular y excreción anormal de electrolitos en orina de 24 h (Na, K, Mg, Ca, P). Electrolitos en sangre: hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. También hiperuricemia.

Para definir el **caso confirmado de CINAC** se recomienda tener en cuenta los criterios histopatológicos:

- Nefritis tubulointersticial crónica con glomeruloesclerosis y cambios vasculares crónicos leves
- Microscopía electrónica: el diagnóstico de confirmación se establece en presencia de lisosomas dismórficos agrandados (>1,2 mm) que contienen agregados densos en electrones. En ausencia de lisosomas agrandados, el diagnóstico debe sospecharse si hay 2 o más grupos de 3 lisosomas que tienen agregados intralisosómicos.

Al realizar la entrevista médica, para avanzar el diagnóstico se debe considerar varios aspectos, que analizamos a continuación.

**a. Antecedentes clínicos.** Es importante descartar al inicio de la evaluación de los pacientes aquellas enfermedades que son causa prevalente de ERC en el país, como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus. Hemos aplicado en nuestro caso un cuestionario cuidadosamente elaborado que facilita y da precisión a los antecedentes clínicos (ver **material suplementario**). La utilización de este material puede contribuir a la identificación de los potenciales candidatos a presentar CINAC, que luego deberá ser referido en consulta a un nefrólogo, quien debe tener disponible el acceso a estudios histológicos completos para el examen del tejido renal.

**b. Examen físico.** Dependiendo del estadio de la enfermedad renal que presenta el paciente, es posible que el mismo se encuentre asintomático en el momento de concurrir a la consulta. Pero si el grado de deterioro de la función renal es importante, será posible encontrar manifestaciones clínicas de la ERC, como por ejemplo, anemia, hipertensión arterial, náuseas y/o vómitos.

**c. Estudios diagnósticos de enfermedad renal: imágenes y biopsia renal.** Se debe solicitar una ecografía renal y de las vías urinarias para corroborar o descartar la presencia de quistes renales (poliquistosis renal) u otra patología renal crónica como litiasis renal. La evaluación del tamaño renal y la ecogenicidad del parénquima también tiene mucho peso, ya que puede asociar al paciente con datos ecográficos de ERC.

Se requiere de biopsia del riñón para confirmar el diagnóstico de CINAC entre individuos con la presentación clínica adecuada y para distinguir entre diferentes formas de nefropatías endémicas<sup>(20)</sup>.

Las características histológicas observadas en la biopsia incluyen atrofia tubular y fibrosis junto con cambios glomerulares crónicos, que incluyen glomeruloesclerosis, hipertrofia y colapso de penachos glomerulares indicativos de isquemia glomerular. En las primeras etapas de esta afección, las biopsias renales pueden mostrar inflamación intersticial<sup>(21)</sup>.

Algunos investigadores refieren que identificaron en las biopsias renales una constelación única de hallazgos en las células tubulares proximales. Identificaron lisosomas dismórficos con densidad electrónica ligera-media con matriz que contiene una membrana densa en electrones oscura dispersa o en "agregados" unidos. Estos agregados asociados con diversos grados de atrofia celular/tubular, desprendimiento aparente de fragmentos de células y capacidad proliferativa de las células tubulares proximales disminuida o débil, soportan la posibilidad de que probablemente esta tubulopatía lisosomal es causada por una sustancia o sustancias tóxicas<sup>(9,22)</sup>.

En la última década la metformina mostró, además de la conocida acción de mejorar la glucemia, otras acciones muy favorables en el ser humano, mostrando múltiples modos de acción<sup>(23)</sup>. Fue mencionado que este fármaco es raramente la única causa de acidosis láctica en pacientes con ERC<sup>(24)</sup>.

Teniendo en cuenta las evidencias experimentales, la metformina aparece como un fármaco prometedor en el tratamiento del daño renal crónico y progresivo, pero son necesarios nuevos estudios para evaluar esta afirmación<sup>(25,26)</sup>.

Se recomienda la referencia temprana a medicina interna o medicina familiar de los pacientes con ERC en estadios 1 a 3a (cuadro 2) con las siguientes comorbilidades:

- a) Hipertensión arterial resistente
- b) Cuando hay proteinuria mayor de 0,5 g al día; cuando IAC  $\geq$  300 mg/g o excreción de albúmina  $\geq$  300mg/24 horas
- c) Velocidad de progresión rápida, la TFGe disminuye más de 5 mL/min/año
- d) Hematuria persistente
- e) Alteraciones electrolíticas en sangre y orina
- f) Nefrolitiasis recurrente
- g) Anemia  $<$  10 g/dL
- h) Alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la ERC

Todo paciente con la ERC 3b (cuadro 2) en adelante, independientemente de las comorbilidades previamente descritas, se debe referir a nefrología, cumpliendo lo siguiente:

- Historia clínica completa
- Exámenes de laboratorio recientes
- Tasa de filtrado glomerular
- Ultrasonografía renal según capacidad instalada

### **Acciones de promoción de la salud renal y prevención de riesgos asociados a CINAC**

La ERC en los trabajadores agrícolas requiere una continua educación y promoción en salud. La salud ocupacional puede desempeñar un papel importante en el reconocimiento de los riesgos de enfermedad renal entre los trabajadores agrícolas, en la implementación de estrategias de prevención como el uso de pesticidas de acuerdo con las regulaciones establecidas, el uso de equipo de protección personal, sombra, descanso y el suministro de agua potable para prevenir la deshidratación y el estrés por calor.



Los equipos de salud deben evaluar, con el concurso de otros sectores, las condiciones laborales. Prevenir el uso excesivo de medicamentos nefrotóxicos es capital para enfrentar la ERC.

Mejorar las condiciones laborales y controlar la exposición a los pesticidas puede desempeñar un rol importante en el manejo de la enfermedad.

### **Consideraciones terapéuticas**

Mejorar las condiciones laborales y controlar la exposición a los pesticidas puede desempeñar un rol importante en el manejo de la enfermedad.

En pacientes con diagnóstico de CINAC debe valorarse la prescripción de IECA o ARA-II, siempre y cuando el paciente presente hipertensión arterial y/o albuminuria.

Educar y capacitar con enfoque intersectorial, multidisciplinario y participativo, sobre medidas de higiene y salud ocupacional a los trabajadores agrícolas.

Los pacientes con CINAC presentan un cuadro clínico diferente y, por lo tanto, la ingesta de sodio y potasio en la dieta debe ser individualizada en relación a la condición clínica de cada paciente.

La metformina demostró últimamente otras acciones muy favorables en el ser humano, mostrando múltiples modos de acción<sup>(23)</sup>. Además, se demostró que este fármaco es raramente la única causa de acidosis láctica en pacientes con ERC<sup>(24)</sup>.

Si bien no se tienen aún datos objetivos para recomendar su utilización en los casos de CINAC, teniendo en cuenta las evidencias experimentales, la metformina aparece como un fármaco prometedor en el tratamiento del daño renal crónico y progresivo, por lo que son necesarios nuevos estudios para evaluar esta afirmación<sup>(25,26)</sup>.

## **CONCLUSIÓN**

Con base en la anamnesis, el examen físico, las pruebas de laboratorio y las imágenes mencionadas anteriormente, es posible que los clínicos o médicos de otras especialidades contribuyan de manera muy importante para el diagnóstico de CINAC. Y ellos pueden referir al nefrólogo y justificar una evaluación adicional con otras pruebas laboratoriales complementarias incluyendo eventualmente una biopsia renal.

### **Conflicto de interés.**

Todos los autores declaran no tener intereses en competencia

### **Contribución de los autores**

Todos los autores han contribuido con la elaboración de este manuscrito y han dado su aprobación para la publicación

### **Financiamiento**

Autofinanciado

### **Material Suplementario**

Cuestionario a utilizar en la consulta de los pacientes:

<https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2468024922011998-mmc1.pdf>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orantes Navarro CM, Herrera Valdés R, López MA, Calero DJ, Fuentes de Morales J, Alvarado Ascencio NP, Vela Parada XF, Zelaya Quezada SM, Granados Castro DV, Orellana de Figueroa P. Epidemiological characteristics of chronic kidney disease of non-traditional causes in women of agricultural communities of El Salvador. *Clin Nephrol.* 2015;83(7 Suppl 1):S24-31. doi: 10.5414/cnp83s024
2. Vervaet BA, Nast CC, Schreurs G, Jayasumana Ch, Herath C, Kojc N, De Broe ME. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a new perspective on etiology, diagnosis and mechanism. *Nephrol Ther.* 2021;17S: S45-S50. doi: 10.1016/j.nephro.2020.02.010
3. Wu H, Huang J. Drug-induced nephrotoxicity: Pathogenic mechanisms, biomarkers and prevention strategies. *Curr Drug Metab.* 2018;19(7):559-67. doi: 10.2174/1389200218666171108154419
4. Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009, 4(7): 1275-83. doi: 10.2215/CJN.02050309
5. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. Toxicité rénale des médicaments. *Nephrol Ther.* 2010; 6(1):58-74. doi: 10.1016/j.nephro.2009.02.006
6. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013; 268(2):157-77. doi: 10.1016/j.taap.2013.01.025
7. Mejía R, Quinteros E, López A, Ribó A, Cedillos H, Orantes C, et al. Pesticide-handling practices in agriculture in El Salvador: An example from 42 patient farmers with chronic kidney disease in the Bajo Lempa Region. *Occup Dis Environ Med.* 2014;2(2):56-70. doi: 10.4236/odem.2014.23007
8. Orantes Navarro CM, Almaguer López M, Alonso Galbán P, Díaz Amaya M, Hernández S, Herrera Valdés R, Silva Aycaguer LC. The chronic kidney disease epidemic in El Salvador: the influence of agrochemicals. *Rev Cuba Med Tropical [Internet].* 2020 [citado 2020 Sep 12];72(2):e531. Disponible en: <http://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/531/325>
9. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana Ch, Schreurs G, Roels F, Herath Ch, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney Int.* 2020; 97(2):350-69. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.009
10. Allison SJ. Toxins linked to chronic interstitial nephritis in agricultural communities. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(3):132. doi: 10.1038/s41581-019-0239-z
11. Flores L, Gamarra G, González de Bóveda H, Paredes M. Monitoreo comunitario para la vigilancia de exposición al uso de plaguicidas en Paraguay, Año 2018. *Rev. salud publica Parag [Internet].* 2019 [citado 21 Abr. 2022]; 9(1): 9-18. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2307-33492019000100009&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492019000100009&lng=en). <https://doi.org/10.18004/rspp.2019.junio.9-18>
12. Gamarra MG, Tullo E, Salinas Z, Flores L, Paredes M, González H. et al. Implementación de herramienta tecnológica (TIC) para la vigilancia de factores ambientales y posibles afecciones relacionadas a la exposición por uso de plaguicidas agrícolas en Paraguay. *Rev. salud publica Parag [Internet].* 2019 [citado 21 Abr. 2022]; 9(1): 19-32. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2307-33492019000100019&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-33492019000100019&lng=en). <https://doi.org/10.18004/rspp.2019.junio.19-32>
13. Cabrera J. WE, Vervaet BA, Scheurs G, Nast CC, Santa-Cruz F, De Broe ME. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: A patient in Paraguay. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):1131-5. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.02.019>
14. Obrador Vera GT. Enfermedad renal crónica. En: Farreras/Rozman. *Medicina interna.* 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. pp: 836-41. V.I
15. García-Trabanino R, Cerdas M, Madero M, Jakobsson K, Barnoya J, Crowe J, et al. Nefropatía mesoamericana: revisión breve basada en el segundo taller del Consorcio para el estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM). *Nefrol Latinoam.* 2017;14(1):39-45. <https://doi.org/10.1016/j.nefrol.2016.11.001>
16. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *N Engl J Med.* 2019; 380(19):1843-52. doi: 10.1056/NEJMra1813869

17. Siriwardhana EARIE, Perera PAJ, Sivakanesan R, Abeysekara T, Nugegoda DB, Jayaweera JAAS. Dehydration and malaria augment the risk of developing chronic kidney disease in Sri Lanka. *Indian J Nephrol.* 2015; 25(3):146-51. doi: 10.4103/0971-4065.140712
18. Orantes-Navarro CM, Herrera-Valdés R, Almaguer-López M, López-Marín L, Vela-Parada XF, Hernandez-Cuchillas M, Barba LM. Toward a comprehensive hypothesis of chronic interstitial nephritis in agricultural communities. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(2):101-106. doi:10.1053/j.ackd.2017.01.001
19. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, Ordunez P, Siribaddana S, Gunatilake S, De Broe ME. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 Feb 1;32(2):234-241. doi: 10.1093/ndt/gfw346.
20. Wernerson A, Wijkström J, Elinder CG. Update on endemic nephropathies. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014; 23(3):232-8. doi: 10.1097/01.mnh.0000444911.32794.e7
21. Fischer RSB, Vangala Ch, Truong L, Mandayam S, Chavarria D, Granera Llanes OM, et al. Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int.* 2018; 93(3):681-90. doi: 10.1016/j.kint.2017.09.012
22. Vervaet BA, D'Haese PC, Verhulst A. Environmental toxin-induced acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2017; 10(6):747-58. doi: 10.1093/ckj/sfx062
23. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017; 60(9):1577-85. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z
24. Lalau JD, Arnouts P, Sharif A, De Broe ME. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int.* 2015; 87(2):308-22. doi: 10.1038/ki.2014.19
25. De Broe ME, Kajbaf F, Lalau JD. Renoprotective effects of metformin. *Nephron.* 2018;138(4):261-74. doi: 10.1159/000481951
26. Song A, Zhang Ch, Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Biomed Pharmacother.* 2021; 138:111454. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111454