

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSA NO TRADICIONAL

Maria Elena Ramirez***, Ever Cipriano**, Vicente Sanchez Polo*
Servicio de Nefrología Y Trasplante Renal del

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS-

* Jefe Servicio de Nefrología y Trasplante Renal y Coordinador
del Posgrado de Nefrología IGSS-USAC** Jefe Servicio de Nefrología
– IGSS- ; *** Residente de Primer año de Nefrología – IGSS-

RESUMEN

La Enfermedad Renal Crónica de Causa no Tradicional (ERCnT) fue descrita inicialmente en El Salvador, luego descrita en el sur de México, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá. En la ERCnT no hay evidencia concluyente que explique la etiología, pareciera que existe una contribución de varios factores; sin embargo el rol de las temperaturas altas, que desencadenan una deshidratación recurrente, activación de vías como la fructosa, y polyol, juegan un rol importante en su desarrollo. Afecta predominantemente a varones en la segunda o tercera década de vida, que viven a pocos metros sobre el nivel del mar. En estudio encontró la enfermedad en personas no agrícolas, lo que hace más incierta la etiología. Otras condiciones como la pobreza, bajo peso al nacer, malnutrición, condiciones de trabajo, son agravantes potenciales que provocan una enfermedad renal de lenta progresión, insidiosa, que puede conducir a desenlaces fatales.

ABSTRACT

Chronic Renal Disease of Non-Traditional Cause (CRDnTC) was initially described in El Salvador, later described in southern Mexico, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, and Panama. In CRDnTC there is no conclusive evidence to explain the etiology, it seems that there is a contribution of several factors. However the role of high temperatures, which trigger recurrent dehydration, activation of pathways such as fructose, and polyol, play an important role in its development. It predominantly affects men in the second or third decade of life, who live a few meters above sea level. In study he found the disease in non-agricultural people, which makes the etiology more uncertain. Other conditions such as poverty, low birth weight, malnutrition, working conditions, are potential aggravators that cause a slow, insidious, progressing kidney disease that can lead to fatal outcomes.

Introducción

En la historia de la humanidad, la lucha por la supervivencia y el balance salud-enfermedad siempre ha enfrentado retos. La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es considerada la epidemia del siglo XXI.

Históricamente se han descrito formas epidémicas o endémicas de enfermedad renal. Un típico ejemplo es la nefropatía de los Balcanes. Esta forma endémica de enfermedad se caracteriza por ser una nefropatía túbulo intersticial que afecta entre los 30 a 50 años de edad, a personas que viven en zonas rurales del río Danubio en Serbia, Bulgaria, Croacia, Rumania y Bosnia (1). Después de 50 años de estudios epidemiológicos y clínicos se determinó que el ácido aristolóquico, un contaminante de la harina de trigo, era la probable causa de la nefropatía. Esta toxina también es causa de nefropatía de hierbas chinas descrita en la década de los setenta (2).

Recientemente varios estudios epidemiológicos han descrito una nueva presentación de nefropatía en la región geográfica que incluye el Sureste de México, Guatemala, Belice, El Salvador, Honduras, Costa Rica, Panamá; dicha nefropatía es conocida ahora como Enfermedad Renal Crónica de Causa No Tradicional (ERCnT) o Nefropatía Mesoamericana (MeN) debido a que fue en mesoamerica donde originalmente se describió. Esta forma de enfermedad renal crónica afecta principalmente a jóvenes adultos, trabajadores agrícolas, especialmente en cortadores de caña, y expuestos a condiciones muy calientes.

EPIDEMIOLOGÍA:

La ERC va hacia el aumento a nivel mundial, este incremento está vinculado a enfermedades crónicas no transmisibles, conocidas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad; La región mesoamericana (ver figura 1) no es una excepción a este aumento de la carga de ERC, en relación a nivel mundial. Sin embargo en las últimas dos décadas, varios países de América Central han observado la aparición de una forma diferente de la ERC tradicional. Esta nueva entidad fue conocida inicialmente como Nefropatía Mesoamérica por sus siglas en inglés (MeN), sin embargo por no tener una etiología tradicional que explique esta patología en forma definitiva, de aquí en adelante se utilizará el termino Enfermedad Renal Crónica de causa No Tradicional (ERCnT). La ERCnT fue publicada en el 2002 por Trabanino et al, quien reporto que el 67 % de la población con enfermedad renal crónica avanzada en el hospital Rosales de el Salvador tenia una enfermedad renal de origen desconocido y que no se asociaba a causas tradicionales como diabetes, hipertensión o síndrome metabólico. (8) Esta nefropatía ha surgido en las regiones costeras de Nicaragua, el Salvador, Guatemala y Costa Rica.

Aunque la cifra exacta no se conoce, según la publicación ¿De qué se mueren y enferman los Salvadoreños? (4), el número de muertes atribuidas a ERCnT, alcanza al menos a 20,000 en todo el país. El Salvador tiene la más alta mortalidad global de enfermedad renal, seguidos por Nicaragua, Honduras, y enfermedad renal crónica es la segunda causa de mortalidad entre hombres. (4-5).

Dentro de este contexto epidemiológico, en Nicaragua se encuentra la tasa de muerte por ERCnT entre los hombres de los departamentos de León y Chinandega, es tres veces más altas que el departamento próximo, y cinco veces más alta que la tasa nacional. (6)

Figura 1: Área Geográfica conocida como Mesoamérica, que incluye Sureste de México, Guatemala, Belice, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, y Panamá.(7)



CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE ERCD

En noviembre 2005 reconociendo la necesidad de estudiar esta forma inusual de ERC se decide iniciar la cooperación entre varias entidades académicas por lo que se convoca el primer taller Internacional en Nuevo León, Nicaragua sobre ERC, bajo el auspicio del programa de Trabajo, Salud y Medio ambiente en América Central, (SALTRA) y la Universidad Autónoma de México. (9-10) El último taller internacional fue realizado en Costa Rica en Noviembre 2015, donde tanto epidemiólogos, médicos y profesionales de la salud, hicieron hincapié en indicar que dicha entidad no se presenta en los patrones comúnmente esperados en la enfermedad renal crónica ligada a patologías como hipertensión y diabetes. (3,9) En su lugar ellos confirmaron que basados en estudios epidemiológicos, este tipo de ERC exhibe las siguientes características.

1. Principalmente la ubicación del área geográfica es específica, es decir la zona costera del Pacifico de América Central.
2. La enfermedad Renal no está relacionada con la diabetes mellitus, hipertensión, o demás causas conocidas.
3. Existe un predominio del sexo masculino (3 o 4:1), en personas jóvenes (edades de 30- 50 años)
4. Tiene una alta ocurrencia en individuos que trabajan bajo condiciones de altas temperaturas, en comunidades agrícolas, es decir cortadoras de caña de azúcar, algodón, de zonas costeras.(3).

DEFINICION DE CASO DE ERCD.

La Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) En conjunto a la Organización Panamericana de la Salud (OPS), elaboraron un documento en diciembre del 2013 en donde se establece una definición de caso y se propone que el caso típico de el paciente que presenta ERCnT es el siguiente: individuo que cursa con deterioro lento y constante de la función renal, predominantemente varón, que comienza en la segunda o tercera década de la vida, y que implica cambios mínimos en el análisis de orina, normotensos o ligeramente hipertensos, en ausencia de edema periférico, y en con presencia en menos grado o ausencia de proteinuria. (25)

CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS E HISTOLOGICAS DE ERCT

En la actualidad las causa desencadenante de esta forma de ERC es desconocida, lo que parece claro es que no es una sola causa sino mas bien son muchos los potenciales factores que se involucran en la etiología y fisiopatología de esta entidad. Dentro de estas potenciales causas se postulan algunas teorías respecto a los mecanismo que expliquen dicha entidad, tales como productos agroquímicos, excesivo uso de antiinflamatorios no esteroideos, consumo de alcohol contaminado, metales pesados. Además el nivel de temperatura alta y clima húmedo de las zonas afectadas, junto con condiciones de trabajo extremadamente extenuantes, como otro potencial mecanismo de lesión renal.

La enfermedad por lo general se manifiesta de manera silenciosa y gradual, con un aumento progresivo en la concentración de la creatinina sérica, la ausencia o bajo grado de excreción de proteína en orina (< 1gr/día). En cuanto al sedimento urinario, aunque no fue reportado de manera sistemática en los estudios, a menudo careció de eritrocituria o cilindros. Se observa hipocalcemia, hiponatremia, hipermagnesemia, juntamente con datos de hiperuricemia. El patrón histológico dominante es de una nefritis túbulo intersticial, consistente con la presentación clínica. En el 2013 fue publicada la primera caracterización clínica y patológica de la ERCD (11). Donde realizaron biopsia renal a 8 hombres agrícolas de El Salvador con sospecha de ERCnT y los pacientes incluidos tenían una tasa de filtrado glomerular (TFG), entre 27-79 (media

de 46 ml/min/1.73m²), y la morfología fue similar en las 8 biopsias. Los cambios observados fueron los siguientes:

A. CAMBIOS GLOMERULARES:

Todas las muestras de biopsia mostraron variación en los grados de Glomeruloesclerosis global, afectando el 29 -78 % de los glomérulos incluidos. (Figura 2 A-C). Se observa a su vez engrosamiento de la membrana basal de cápsula d Bowman, con arrugas de los capilares.

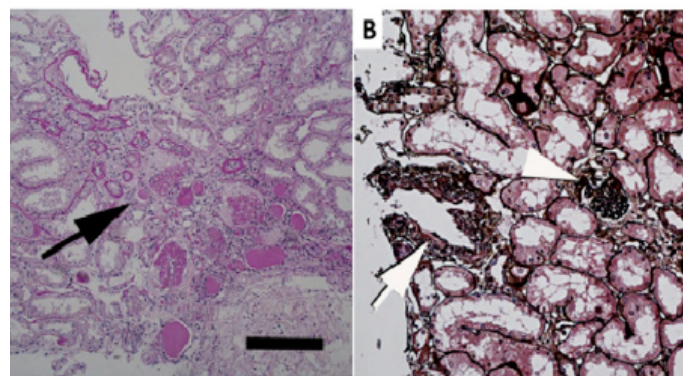
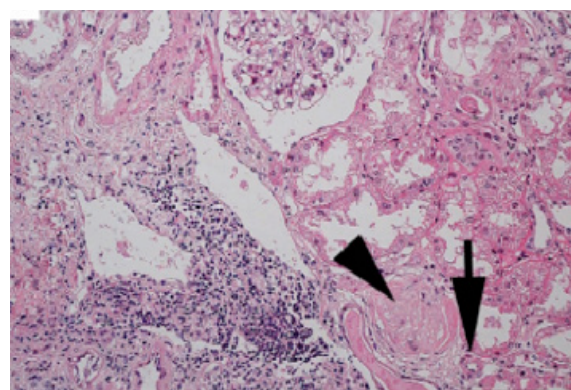


Figura 2: Cambios en Microscopia de Luz en biopsia renal de los 8 pacientes con MeN. (ácido peryodico de schiff).

- A. Glomeruloesclerosis focal, como pequeñas cicatrices (flecha negra).
- B. y C Se observan cicatrices más dispersadas, (ácido peryodico de schiff, y hematoxilina y eosina, respectivamente)



Fuente: Am J Kidney Dis. 2013; 62(5):908-918

CAMBIOS TUBULO INTERSTICIALES:

En general, túbulo demuestra extensos artefactos de fijación, con cambios a largo plazo cómo atrofia tubular y fibrosis intersticial.

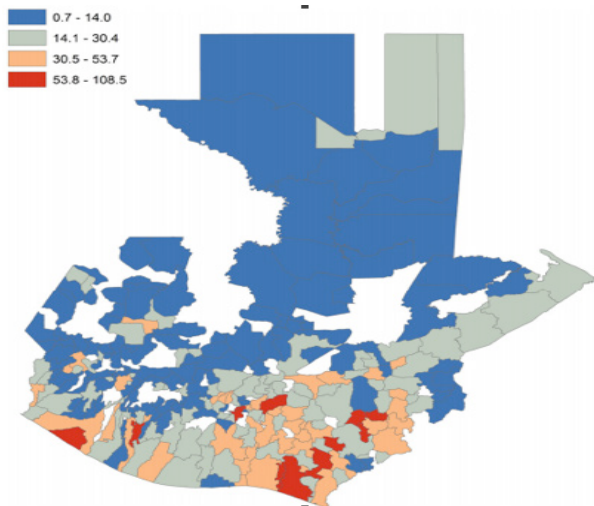
Al igual de cómo sucedió con la nefropatía endémica de los Balcanes, hace muchos años, esta nueva forma de nefropatía de causa desconocida,

con características clínicas específicas e epidemiológicas, necesita ser comprendida para poder intervenir y prevenir esta patología. Revisaremos a continuación la evidencia con respecto a si es una enfermedad de causa única o multifactorial.

Panorama en Guatemala:

Guatemala tiene una de las más altas tasas de morbi mortalidad de ERC, comparte muchos de los factores de riesgo propuestos para MeN. En un estudio realizado por Laux, et al, realizado en la Unidad Nacional de Atención al Enfermo Renal Crónico - UNAERC -, donde se evaluó la tasa de inscripción a diálisis por región, municipio, genero y evaluar si presentaban diferencias en la población del suroeste en cuanto al desarrollo socioeconómicos, nivel educativo, temperaturas diarias y producción agrícola (22).

Figura 1: Tasas de Inscripción en diálisis por Municipio en Guatemala (por 100 000 residentes).



La figura 1, nos demuestra las tasas de inscripción a nivel departamental, por 100 000 habitantes, los departamentos en blanco no tienen información. La tasa de inscripción a diálisis es mayor en el suroeste del país. La proporción hombre-mujer que se encontró fue 3:2, más pequeño, que el reportado en otros estudios.

Laux, Rothstein, Cipriano, Sanchez Polo et al, realizaron un estudio descriptivo, transversal en donde la cohorte fueron pacientes que se encontraban afiliados al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y pertenecen al programa de Hemodialisis en la costa sur de Guatemala. Se tomaron pacientes que viven y reciben hemodialisis en Escuintla, Suchitepequez, Retalhuleu y el sur de Quetzaltenango. Se incluyeron 242 pacientes, 171 (74%) no son diabéticos, hipertensos o tienen características de ERC de causa tradicional. Mientras que la historia en común de este grupo era el trabajo agrícola, uso indiscri-

minado de anti inflamatorios no esteroideos, consumo de alcohol ilegal, la gran mayoría vive por debajo de los 200 mts sobre el nivel del mar, alto índice de pobreza y 13% tiene asociación con antecedente familiar de ERC. Se concluyó que los pacientes con ERC que reciben tratamiento de hemodialisis en la costa sur de Guatemala comparten las características epidemiológicas y clínicas del caso típico de ERCnT. Por lo tanto, el mismo fenómeno descrito en Nicaragua y El Salvador aparentemente también ocurre en Guatemala. (23).

Este mismo grupo efectuó un tamizaje en la Aldea el Terrero, la Gomera, Escuintla. Esta comunidad tiene 1384 habitantes, con predominio del sexo masculino (52 %), y predominio de raza no indígena. Se observó que un alto numero de pobladores (niños y adultos) tienen datos clínicos y de laboratorio sugestivos de daño renal incipiente. Es importante comentar que éste estudio contempla población en riesgo que no necesariamente esta dedicada a labores de agricultura cómo corte de azúcar. Se concluye que los factores de riesgo asociados a daño renal incipiente parecen ser: antecedentes familiares de ERC, infección urinaria, uso de AINES y consumo de bebidas carbonatadas. Además, se documento un alto porcentaje de niños y de adultos de la comunidad presentaba daño renal manifestado por hematuria, leucocituria y microalbuminuria. Estos hallazgos sugirieron que no existe una relación aparente entre lesión renal y ocupación laboral, sino mas bien parece ser un fenómeno socio-ambiental. (24).

POTENCIALES CAUSAS DE ERCD:

1. Golpe de Calor, Deshidratación, y Depleción de Volumen.

Los trabajadores de las tierras bajas de la costa del pacifico de América Central, en particular los cortadores de caña, trabajan bajo condiciones de estrés térmico grave. (12) Diferencias muy significativas, entre los que trabajan en los campos y controles locales, han demostrado en términos de prácticas de hidratación/deshidratación, sus consecuencias y/o beneficios. Solís - Zepedano-tó que los cortadores de caña, presentaban una media de pérdida de 2.6 kg de peso corporal durante el curso del día en los campos de caña de azúcar, mientras que aquellos trabajadores en un programa educacional de hidratación no lo presentaron. (13).

2. Metales Pesados:

Toxinas ambientales pueden ser consideradas metales pesados, tales como el cadmio, plomo, mercurio o arsénico. Sin embargo hasta la fecha existe poca evidencia de la participación de intoxicación por metales pesados, en la región mesoamericana. (14)

3. Agroquímicos:

Otras toxinas ambientales son los productos agroquímicos, tales como los pesticidas o fertilizantes, en apoyo a esta hipótesis, hay una distribución geográfica de la enfermedad que afecta áreas rural- agrícolas. Sin embargo, la asociación de MeN con otras actividades, como la minería, construcción y trabajo portuario, no involucra la presencia de agroquímicos, hace esta hipótesis menos probable. (15) La diferencia en el número de hombres y mujeres, argumenta en contra de exposición de vías ambientales, y si los agroquímicos son la causa de la etiología, la exposición ocupacional sería la causa más probable, pero aun no comprobado de manera rotunda, ya que hasta la fecha ningún agroquímico ha sido identificado como probable causante de la epidemia. (16).

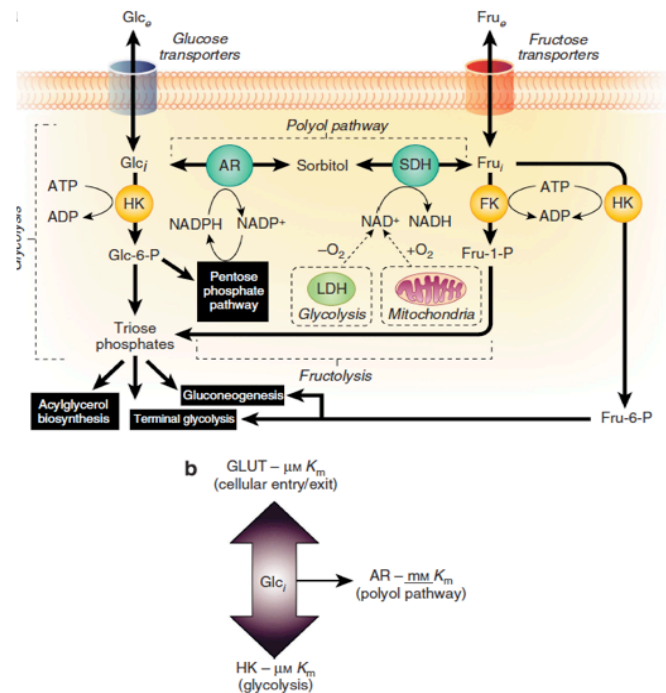
4. Enfermedades Infecciosas:

Leptospirosis podría causar una lesión renal aguda, en humanos y enfermedad renal crónica en otros mamíferos, la leptospirosis es endémica en regiones asociadas a ERCnT, más común entre agricultores masculinos, incluyendo cortadores de caña. (17) Sin embargo aquí la pregunta clave sería ¿Podría la infección leve y subclínica conducir a múltiples episodios de nefritis intersticial, y con ello el progreso a fibrosis renal progresiva y con ello enfermedad renal crónica? Probablemente la leptospirosis sea un cofactor.

5. Activación de la vía fructosa por medio del calor.

En la investigación llevada a cabo por Carlos Roncal et al, donde el propósito de un estudio de investigación realizado en ratas era el explorar, los posibles mecanismos por los cuales la deshidratación crónica o recurrente podría causar daño renal. Donde la hipótesis del estudio era que la hiperosmolaridad secundaria a la deshidratación, puede activar a la aldolasa- reductasa a nivel de la corteza renal y por lo tanto conducir a la generación de fructosa durante la recuperación de la glucosa por el túbulo proximal que causa lesión tubular. Se propone que la vía de activación de la fructosa 6-fosfato es debida al calor, deshidratación y dieta alta en fructuosa. A su vez, el meta-

bolismo de la fructosa por la fructoquinasa en el túbulo proximal, daría lugar a la generación de oxidantes y quimiocinas (MCP-1), que daría lugar a lesión tubular local, e inflamación (18-), junto con la activación de la vía del Polyol, para generar glucosa a partir del sorbitol (ver figura 2). Al activarse la vía de la fructosa se desencadena toda una cascada inflamatoria a nivel intersticial. Sin embargo es de tomar en cuenta que el estudio que propone esta hipótesis fue realizado en



ratas, y que no siempre se aplican a seres humanos.

Figura 2: Vía del Polyol

6. Hipocalemia e hiperuricemia

El riñón desempeña un rol importante en la homeostasis del potasio, por mecanismos renales que transportan y regulan la secreción de potasio, reabsorción y excreción. La prolongada hipopotasemia, podría llevar a fibrosis tubulointersticial. La Hipopotasemia, e hiperuricemia no están universalmente presentes en la ERCnT. Se considera que tanto la hipopotasemia como la hiperuricemia probablemente son consecuencia de la depleción de volumen, junto con la activación del sistema renina-angiotensina, y que son cofactores asociados a la enfermedad, más no la causa primaria (19). Sin embargo Recientemente Carlos Roncal-Jimenez et al (20), en una reciente publicación, argumentan que el ERCnT, podría ser causa de un desorden del metabolismo del ácido úrico, ya que los individuos con riesgo a desarrollar ERCnT, son hombres, que se encuentran expuestos a estrés de calor, y a esfuerzo físico que predispone a la depleción de volumen recurrente, a menudo acompañado con acidificación urinaria y concentración.

El ácido úrico es generado durante el estrés por calor, en parte como consecuencia de la liberación de nucleótidos de los músculos. Y la hipótesis que presentan es que los trabajadores en los campos de caña de azúcar, pueden presentar uricosuria cíclica, en el cual las concentraciones de ácido úrico, exceden a la solubilidad, conformando cristales de urato dihidratado y con ello lesión local (20), considerando que la hiperuricemia conlleva a hipertensión glomerular, mientras que la uricosuria, puede dañar directamente los túbulos renales, por lo tanto ERCnT puede ser el resultado del ejercicio y estrés por calor.

carbonatadas. Todo esto llevara con el tiempo a enfermedad renal crónica.

1. Uso de drogas nefrotóxicos.

Una práctica común, entre los trabajadores en las zonas donde la nefropatía mesoamericana es frecuente, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Loa AINES, son utilizados comúnmente como analgésicos después de actividad física exhaustiva. Aunque los AINES, pueden provocar nefritis intersticial aguda, la forma más probable de daño seria a través de los efectos hemodinámicos que presentan, como es la reducción del flujo sanguíneo a nivel renal. (21)

PREVENCION Y TRATAMIENTO:

La prevención es la mejor acción posible. Se considera que al ser un grupo específico el que se ve afectado, no podríamos dejar de considerar que la mejora en las condiciones de trabajo, incluyendo menos exposición al sol, áreas sombreadas para descansar, y la rehidratación óptima, reduciría la magnitud de esta epidemia. Si bien los plaguicidas no se han comprobado como posible causante de MeN, no cabe duda que son perjudiciales para la salud. Se deberá considerar la posibilidad de eliminar los plaguicidas que son prohibidos en otros entornos, debido a su toxicidad, junta con la las medidas ergonómicas necesarias, para el uso de agroquímicos. Dentro de la prevención cabe mencionar, la educación respecto al abuso de medicamentos como AINE, y exposición a hierbas medicamentosas.

Una vez la enfermedad está presente, el tratamiento no es diferente al que se le ofrece a la enfermedad tubulointersticial, incluyendo la corrección de la hiperuricemia, y de la hipertensión si está presente.

Es importante que gremio médico, esté identificado con la definición clínica de ERCnT, y utilizarlo como instrumento de vigilancia epidemiológica.

BIBLIOGRAFIA

- Grollman AP, Shibutani S, Moriya M et al. Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 12129–12134.
- Debelle FD, Vanherweghem JL, Nortier JL. Aristolochic acid nephropathy: a worldwide problem. Kidney Int 2008; 74: 158–169.

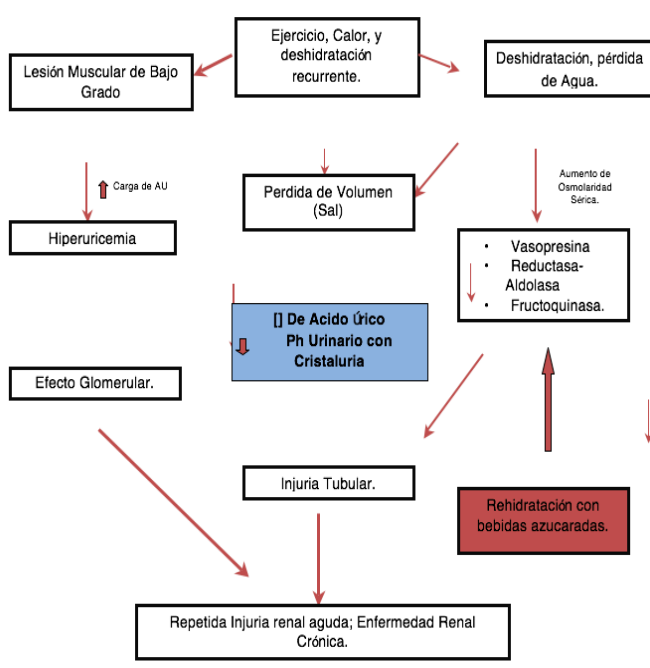


Figura 3. Mecanismo Propuesto para ERCnT.

El ejercicio en condiciones de calor, con inadecuada hidratación, resulta en deshidratación, con el aumento de la osmolaridad sérica, y depleción de volumen por pérdida de sal. Un aumento en los niveles de ácido úrico sérico, produce una lesión muscular subclínica, con depleción de agua y sal, concentrando así la orina, y acidificándola por elevación del lactato, juntamente con los efectos de la aldosterona en el riñón. A medida que avanza la jornada laboral, las concentraciones de ácido úrico exceden su solubilidad debido a las concentraciones altas del mismo y la acidificación. Se produce una lesión tubular proximal de bajo grado, también se produce por aumento en la osmolaridad urinaria, inducida por la vasopresina y la activación de la aldolasa- reductasa, y junto con la activación de la fructoquinasa a nivel del túbulo proximal, esta última amplificada por el consumo de bebidas

3. Correa-Rotter R, Wesseling C, et al. CKD of Unknown Origin in Central America: The Case for a Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2014 63(3): 506-520.
4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, El Salvador. ¿De qué se mueren y enferman los salvadoreños? In: *Memoria de Labores 2009 2010.* 2009:24–30. <http://www.salud.gob.sv/index.php/servicios/descargas/documentos/Documentaci%C3%B3n-Institucional/Memorias-de-Labores-Memoria-de-Labores-2009-2010/Cap%C3%ADulo-II.-%C2%BFDe-qu%C3%A9-se-enferma-ymuere-la-poblaci%C3%B3n-salvadore%C3%B1a/> (accessed Aug 2012).
5. World Health Organization (WHO), 2008. Global burden of disease. 2008. Disease and injury country estimates. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_country/en/index.html (accessed Aug 2012)
6. Ramírez-Rubio O, D McClean M, Amador J, Brooks D. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview, *Postgrad Med J* March 2013 Vol 89 No 1049.
7. Central Intelligence Agency. CIA World Factbook. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook>. Accessed October 31, 2013.
8. Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Pública.* 2002; 12(3):202-206.
9. Cuadra SN, Jakobsson K, Hogstedt C, Wesseling C. Chronic kidney disease: assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America. In: *Chronic Kidney Disease: Assessment of Current Knowledge and Feasibility for Regional Research Collaboration in Central America.* Work & Health Series, No. 2. Heredia, Costa Rica: SALTRA, IRET-UNA; 2006. <http://www.saltra.una.ac.cr/index.Php/sst-vol-2>. Accessed October 6, 2013
10. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, eds. *Mesoamerican Nephropathy: Report From the First International Research Workshop on MeN.* Heredia, Costa Rica: SALTRA/IRET-UNA; 2013. <http://www.saltra.una.ac.cr/index.php/sst-vol-10>. Accessed October 6, 2013.
11. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation.* 2013 Nov; 62(5):908-18. PubMed PMID: 23850447.
12. Crowe J, Wesseling C, Román Solano B, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med.* 2013; 56(10):1157-1164.
13. Solís-Zepeda G. Impacto de las medidas preventivas para evitar el deterioro de la función renal por el Síndrome de Golpe por Calor en trabajadores agrícolas del Ingenio San Antonio del Occidente de Nicaragua, *Ciclo Agrícola 2005-2006.* León: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2007.
14. Elinder CG. Renal effects from exposure to lead, cadmium and mercury. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, eds. *Mesoamerican Nephropathy: Report From the First International Research Workshop on MeN.* Heredia, Costa Rica: SALTRA/IRET-UNA; 2013:67-74. <http://www.saltra.una.ac.cr/index.php/sst-vol-10>. Accessed October 6, 2013.
15. McClean M, Amador JJ, Laws R, et al. Biological sampling report: investigating biomarkers of kidney injury and chronic kidney disease among workers in Western Nicaragua. Boston University School of Public Health. 2012. http://www.caoombudsman.org/cases/document-links/documents/Biological_Sampling_Report_April_2012.pdf. Accessed April 1, 2013
16. Ramírez-Rubio O, Brooks DR, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK. Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health.* 2013; 13:350.
17. Riefkohl A. Possible association between *Leptospira* infection and chronic kidney disease of unknown origin in Central America. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, eds. *Mesoamerican Nephropathy: Report From the First International Research Workshop on MeN.* Heredia, Costa Rica: SALTRA/IRET-UNA; 2013:81-85. <http://www.saltra.una.ac.cr/index.php/sst-vol-10>. Accessed October 6, 2013.
18. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspá MA, et al. Dehydration-induced renal injury: a fructokinase mediated disease? [Published online ahead of print December 11, 2013]. *Kidney Int.* <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.492>
19. Wang HH Hung CC, Hwang DY, et al. Hypokalemia, its contributing factors and renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013; 8(7):e67140.
20. Roncal Jimenez CA, García-Trabanino R, Barregard L, Lanaspá MA, Wesseling C, MD, PhD, Harra t, et al. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67(1):20-30.
21. Torres C, Aragón A, González M, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):485-496.
22. Laux TS, Barnoya J, Guerrero DR, Rothstein M. Dialysis enrollment patterns in Guatemala: evidence of the chronic kidney disease of nontraditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrol* 2015; 16:54.
23. Laux TS, Cipriano E, Sánchez-Polo V, et al. Prevalence of chronic kidney disease of non-traditional causes in patients on hemodialysis in southwest Guatemala. *Rev Panam Salud Pública* 39(4), 2016
24. Cipriano E, Barnoya J, Sánchez-Polo V, Albuminuria como tamizaje de Enfermedad Renal y factores de Riesgo asociados, en una comunidad Agrícola de la Costa Sur de Guatemala. *Estudio Epidemiológico, Transversal y analítico en la Aldea El Terro, La Gomera, Escuintla, Guatemala C.A.* Mayo 2015.
25. Ferreiro, A (Uruguay), Cerdas, M (Costa Rica), Valdez, R (Panama), Mena, E (Honduras), Sanchez Polo, V (Guatemala) et al. Definición de Caso de Enfermedad Renal Crónica de Causa No Tradicional. OPS- SLANH. 2013. (pendiente de publicación)