

Artículo de revisión

Nefropatía mesoamericana: revisión breve basada en el segundo taller del Consorcio para el estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM)



Ramón García-Trabanino^{a,b,*}, Manuel Cerdas^c, Magdalena Madero^d,
Kristina Jakobsson^e, Joaquín Barnoya^f, Jennifer Crowe^g, Emmanuel Jarquín^h,
Carolina Guzmán-Quiloⁱ y Ricardo Correa-Rotter^j

^a Centro de Hemodiálisis, San Salvador, El Salvador

^b Fondo Social de Emergencia para la Salud de Tierra Blanca, Usulután, El Salvador

^c Servicio de Nefrología, Hospital México, CCSS, San José, Costa Rica

^d División de Nefrología, Departamento de Medicina, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, México

^e Department of Occupational and Environmental Medicine, Sahlgrenska Academy and Sahlgrenska Hospital, Gothenburg University, Division of Occupational and Environmental Medicine, Lund University, Lund, Suecia

^f Division of Public Health Sciences, Department of Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, EE. UU.

^g Programa Salud Trabajo y Ambiente (SALTRA), Instituto Regional en Sustancias Tóxicas (IRET), Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

^h Agencia para el Desarrollo y la Salud Agropecuaria (AGDYSA), San Salvador, El Salvador

ⁱ Departamento de Toxicología, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de San Carlos, Guatemala, Guatemala

^j Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de noviembre de 2016

Aceptado el 5 de noviembre de 2016

On-line el 3 de enero de 2017

Palabras clave:

Centroamérica

Enfermedad renal crónica

Estrés térmico

Nefropatía mesoamericana

Plaguicidas

RESUMEN

La nefropatía mesoamericana (MeN, siglas en inglés) es una forma de enfermedad renal crónica (ERC) endémica no asociada a diabetes ni hipertensión cuya causa aún no ha sido esclarecida. Clínicamente, presenta poca o nula proteinuria e hipertensión leve o también ausente. La MeN es altamente prevalente y de elevada mortalidad en la costa del Pacífico de Centroamérica. El Consorcio para el estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM) realizó un taller en San José, Costa Rica, para revisar la evidencia científica existente, identificar las brechas de conocimiento y proponer recomendaciones.

El objetivo de esta revisión es presentar un breve compendio de la actualización de la evidencia disponible que fuera evaluada durante el taller y que está disponible en el Informe Científico.

Aunque la etiología no se encuentra esclarecida, existe consenso entre la mayoría de investigadores que la MeN tiene un componente ocupacional y ambiental importante, y que el esfuerzo físico intenso bajo estrés térmico probablemente esté relacionado con la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rgt@anhaes.org (R. García-Trabanino).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefrol.2016.11.001>

2444-9032/© 2016 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

enfermedad. Se considera que factores como episodios de deshidratación repetitiva continua y el estrés térmico pudieran desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Es probable que la causa de MeN sea multifactorial y otros factores de riesgo propuestos que merecen ser estudiados a mayor profundidad incluyen: exposición a algunos agroquímicos, algunos agentes infecciosos (*Leptospira* y otros), el consumo frecuente de analgésicos, susceptibilidad genética y determinantes sociales de salud.

La MeN plantea un reto histórico para la nefrología latinoamericana y su abordaje debe ser multisectorial.

© 2016 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mesoamerican nephropathy: Brief review based on the Second Workshop of the Consortium for the study of the Epidemic of Nephropathy in Central America and Mexico (CENCAM)

A B S T R A C T

Keywords:

Central America
Chronic kidney disease
Heat stress
Mesoamerican nephropathy
Pesticides

Mesoamerican nephropathy (MeN) is a form of endemic chronic kidney disease (CKD) unrelated to diabetes or hypertension and its causes are still undetermined. Clinically, patients with MeN have no or only mild proteinuria and mild or absent systemic hypertension. MeN is highly prevalent and with elevated mortality in the Pacific coast of Central America. The Consortium for the Study of the Epidemic of Nephropathy in Central America and Mexico (CENCAM) held a workshop in San José, Costa Rica to review all available scientific evidence, identify knowledge gaps, and propose recommendations.

The purpose of this review is to present a brief summary of the update on the current evidence evaluated during the workshop, which is available in the full Scientific Report.

Although the aetiology is still not clear, there is consensus among most researchers that MeN has an important occupational and environmental component, and that physical exertion under heat stress is probably related to the disease. Continuous repetitive episodes of dehydration and heat stress may play an important role in the pathophysiology of the disease. It is likely that the cause of MeN is multifactorial, and other risk factors have been proposed that deserve to be studied in greater depth, including: exposure to some agrochemicals, some infectious agents (*Leptospira* and others), frequent use of analgesics, genetic susceptibility, and social determinants of health.

MeN poses a historic challenge for Latin American nephrology, and its approach must be multi-sectorial.

© 2016 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La nefropatía mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés) es una forma de enfermedad renal crónica (ERC) endémica altamente prevalente en la costa del océano Pacífico del istmo centroamericano y posiblemente el sur de México, no relacionada con diabetes ni hipertensión, cuya causa aún no ha sido esclarecida [1,2] y que fue descrita por primera vez hace casi ya 20 años [3]. A la enfermedad también se la conoce como ERC de causa no tradicional o ERC de causa desconocida. La presencia de la MeN ha sido documentada en Guatemala [4], El Salvador [3], Nicaragua [5] y Costa Rica [6]. Aunque los países afectados carecen de Registros Nacionales de ERC, El Salvador y Nicaragua destacablemente presentan las tasas de mortalidad por ERC más altas del continente [7] y algunos autores citan más de 2.500 muertes anuales solamente en El Salvador [8]. La enfermedad es más común en varones

adultos que realizan trabajos extenuantes en dichas regiones [1,2].

El Consorcio para el estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM) fue establecido en el Primer Taller Internacional de la Nefropatía Mesoamericana en 2012 en San José, Costa Rica, auspiciado por el programa Salud, Trabajo y Ambiente en Centroamérica (SALTRA) del Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET) en la Universidad Nacional de Costa Rica [9]. El mismo aglutina a investigadores y otros actores de múltiples disciplinas incluyendo a médicos epidemiólogos, salubristas, nefrólogos, toxicólogos y a otros interesados en esta epidemia. En noviembre del 2015 CENCAM y SALTRA organizaron el Segundo Taller Internacional de la Nefropatía Mesoamericana nuevamente en San José, con la participación de 75 expertos de 18 países, con el objetivo de documentar la evidencia científica existente a la fecha, identificar la información que aún se requiere para buscar las causas y plantear soluciones, así como proponer



Figura 1 – Regiones en donde se ha documentado la presencia de la nefropatía mesoamericana.

recomendaciones sobre las áreas y las prioridades en investigación.

Los objetivos del segundo taller fueron: 1) actualizar el progreso en el entendimiento de la epidemia y las preguntas de investigación identificadas durante el primer taller; 2) compartir los estudios en desarrollo en la región e identificar las brechas actuales de conocimiento; 3) articular las hipótesis claves y la solidez de la evidencia existente con miras a enfocar las futuras investigaciones en las hipótesis más prometedoras; 4) promover y constituir nuevas relaciones y colaboraciones entre investigadores y profesionales clínicos; 5) identificar los datos y sus fuentes para informar al público, los clínicos, los socios comerciales de trabajo y los formuladores de políticas para que comprendan la base de la evidencia de las intervenciones y las soluciones para la prevención y tratamiento de la MeN; 6) fortalecer la comunicación y las estructuras de apoyo para los investigadores de la región, y 7) publicar las memorias y los artículos revisados por expertos externos que resuman el progreso y las brechas en la investigación.

En esta revisión se presenta un breve compendio de la actualización de la evidencia disponible que fuera evaluada durante el taller y que está disponible en el Informe Científico (www.cencam.net).

La nefropatía mesoamericana: ¿qué sabemos?

A pesar de que la MeN está claramente caracterizada en ciertas zonas costeras de El Salvador, Nicaragua, Costa Rica y Guatemala, se carece todavía de estudios apropiados de prevalencia en la mayor parte de la región (fig. 1). En México, existen algunas zonas, en particular en Tierra Blanca, en el estado de

Veracruz [10], en las que se ha observado una elevada prevalencia, similar a lo descrito en Centroamérica. Sin embargo, faltan publicaciones que documenten apropiadamente la situación (fig. 1). Todas las áreas geográficas afectadas son muy pobres y mayormente agrícolas, y en algunas de las regiones afectadas, como en Chichigalpa, Nicaragua, el porcentaje de adultos varones entre los 20 y los 40 años de edad con tasa de filtración glomerular $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ronda el 40% [11]. La enfermedad es mucho más frecuente en trabajadores con actividades laborales de gran esfuerzo físico, principalmente la agricultura (corte de caña y otras) y el perfil del paciente enfermo suele ser masculino entre la tercera y sexta década de la vida, aparentemente sin antecedentes médicos relevantes. La MeN induce una forma de ERC con escasa proteinuria, habitualmente sin o con mínima hipertensión arterial acompañante y los afectados permanecen asintomáticos durante muchos años, evolucionando silenciosamente hasta el estadio 5 de la ERC [1,2,12,13].

A la fecha de esta revisión, se han publicado únicamente 2 pequeños estudios con biopsias renales de pacientes afectados, ambos en El Salvador. Otro estudio en Nicaragua se encuentra pendiente de publicación. En todos ellos, los hallazgos histológicos descritos fueron: isquemia glomerular, esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y algunos cambios inflamatorios. Destaca la ausencia de cambios vasculares crónicos [14,15].

Notablemente, los hallazgos histológicos de ambos estudios mostraron un daño más extenso que el esperado para los niveles de creatinina sérica que presentaban los pacientes.

Se ha propuesto una diversidad de hipótesis para intentar explicar la causa de la enfermedad. En 2002 se propuso que algún plaguicida o metal pesado podría ser el responsable de la

Tabla 1 – Causas propuestas de la nefropatía mesoamericana que fueran revisadas durante el Segundo Taller Internacional del CENGAM realizado en San José, Costa Rica, en noviembre de 2015

Agroquímicos y plaguicidas	Glifosato (herbicida, quelante de metales) 2,4-D (herbicida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético y dioxina) Clorpirifós (insecticida, inhibidor de la colinesterasa) Cipermetrina (insecticida, modulador de los canales de sodio) Paraquat (herbicida, especie reactiva de oxígeno = produce radicales libres que reaccionan con el oxígeno formando radicales superóxido = necrosis tubular aguda)
Exposición a metales y toxinas	Cadmio Arsénico Plomo Sílice (de la quema de caña de azúcar) Ácido aristolóquico Antiinflamatorios no esteroideos (iatrogénicos)
Causas metabólicas	Hipocalcemia Hiperuricemia
Causas infecciosas	Leptospirosis Hanta virus
Deshidratación recurrente y estrés térmico	Rabdomiólisis subclínica Deshidratación con estimulación de vasopresina Deshidratación con activación de aldosa reductasa y fructocinasa en el túbulo renal Uricosuria Golpe de calor

inusualmente elevada prevalencia [3]; posteriormente, se propuso el estrés térmico asociado a actividad física intensa como posible causa [12], la ingesta de bebidas alcohólicas artesanales o de baja calidad [16], el consumo frecuente de analgésicos [17] y agentes infecciosos como la *Leptospira* u otro agente aún desconocido [18,19], entre otras. A pesar de los varios estudios recientes que exploran con mayor profundidad algunas de estas posibles hipótesis, a la fecha, la causa de la enfermedad continúa siendo desconocida y podría tratarse de una combinación de varios de dichos factores (tabla 1) [9].

Los estudios sobre plaguicidas como inductores potenciales de nefropatía crónica se han limitado mayormente al autorreporte mediante encuestas orales [3,20-23] y se han realizado pocas mediciones higiénico-ocupacionales de exposición o mediciones biológicas al respecto, con solo un estudio midiendo niveles de colinesterasa plasmática con resultados negativos [24]. Con relación a metales pesados y metaloides, el análisis del conocimiento sobre los efectos renales de los mismos (arsénico, cadmio, plomo, litio y mercurio) y la información sobre la exposición a estos en áreas endémicas de MeN en cuanto a presentación clínica y hallazgos histopatológicos indican que es poco probable que la epidemia esté provocada principalmente por la exposición a dichos elementos [1,2,9].

Por otra parte, estudios experimentales en ratas de laboratorio han demostrado que la exposición repetitiva a estrés térmico y deshidratación producen un daño renal con lesiones histológicamente similares a las observadas en MeN [25,26] y las mediciones higiénicas ocupacionales de campo realizadas en El Salvador y Costa Rica han documentado que el estrés térmico al que están sometidos los trabajadores en riesgo de MeN sobrepasa con creces los límites máximos permisibles [24,27-30]. Hay varios mecanismos que podrían contribuir a que se produzca daño renal por estrés térmico, tales como el aumento de la temperatura corporal debido a actividad física intensa y la deshidratación, la hiperuricemia frecuentemente reportada en estos pacientes, la hiponatremia y la activación del sistema renina angiotensina aldosterona o el consumo frecuente de analgésicos, también reportado en estos pacientes, habitualmente asociado a hiperuricemia y/o a posturas laborales disergonómicas y esfuerzo físico [31-33] (fig. 2).

En conclusión, aunque existe consenso entre la mayoría de los investigadores que la MeN tiene un componente ocupacional importante y que el esfuerzo físico intenso bajo estrés térmico muy probablemente esté relacionado con la enfermedad, no existe un consenso universal en la literatura disponible que esta sea la única causa. De igual manera, es probable que la causa de la MeN sea multifactorial, subrayando la importancia de mantener abiertas todas las líneas de investigación sobre las hipótesis anteriormente descritas.

Aunque históricamente la enfermedad ha sido notablemente más prevalente en varones, en estudios recientes pareciera notarse un incremento en el porcentaje de mujeres afectadas, particularmente en estadios tempranos [34,35].

Se han descrito nefropatías endémicas regionales también en otras partes del mundo, particularmente en Sri Lanka [36], donde las similitudes con la MeN son notables, aunque aún no se realizan estudios comparativos estandarizados para demostrar que se trata de la misma entidad.

El reconocimiento de la enfermedad por las autoridades de salud de la región ha comenzado a crecer en años recientes, con documentos importantes como la Declaración de San Salvador del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA) en abril del 2013 y la resolución CD52/8 de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en octubre del 2013 [37]. En 2015 el gobierno de Costa Rica emitió un decreto para regular la protección de trabajadores ocupacionalmente expuestos al calor (Decreto Ejecutivo N.º 39147-S-MTSS) y en el 2016 se emitió otro decreto identificando las zonas endémicas para la vigilancia epidemiológica de la ERC (N.º 39709-S).

La mortalidad por la epidemia en las regiones afectadas continúa siendo muy elevada, con tasas 10 veces superiores a las de algunos países latinoamericanos y hasta 30 veces superiores para los adultos varones solamente [7,38,39]. La carencia de registros y estadística apropiada constituye un problema muy relevante y ha permitido hacer únicamente estimaciones del peso de la enfermedad. Por ejemplo, los indicadores de prevalencia de pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal, si bien pudieran ser de utilidad en otros entornos, en la región están ausentes y además no serían los mejores para evaluar el impacto de la epidemia, pues la disponibilidad de diálisis y trasplante es baja y sin cobertura universal. Como se ha descrito en otros entornos, esta disponibilidad se relaciona

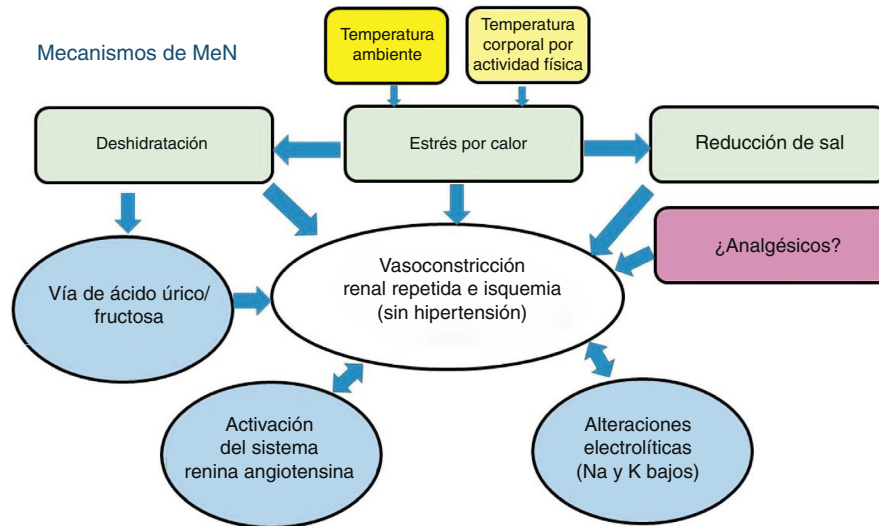


Figura 2 – Mecanismos propuestos de lesión renal crónica en la nefropatía mesoamericana.

con el nivel económico de los países (producto interno bruto), siendo la mayoría de los países afectados de renta media baja [39,40].

¿Cuáles son los pasos a futuro?

Es necesario crear Registros de Pacientes Renales con ERC avanzada en todos y cada uno de los países de la región para establecer con mayor certeza el alcance de la epidemia y aportar datos de mayor peso al perfil epidemiológico de estos [41]. Mientras tanto, es posible avanzar mediante el uso más efectivo de los datos ya existentes como los sistemas de información geográficos (GIS, por sus siglas en inglés), utilizando datos de estudios de prevalencia previos, o mediante nuevos estudios de prevalencia de mayor alcance estandarizados a los criterios internacionalmente aceptados de KDIGO para el diagnóstico de la ERC [42], explorando tanto la distribución de la función renal (TFG) en la población como la prevalencia de ERC. Estos estudios de prevalencia pueden proveer información sobre la proporción de MeN versus otras formas clásicas de ERC en estas poblaciones.

Por otra parte, muchos de los estudios disponibles a la fecha son transversales y habitualmente se centran en la ocupación actual sin explorar antecedentes previos. Es necesario, por tanto, realizar estudios longitudinales que permitan establecer de mejor manera una posible relación con alguno de los factores hipotéticamente asociados con la enfermedad.

Junto al componente de investigación para la determinación de las causas de esta enfermedad se deben atender también los determinantes sociales de salud, así como mejorar la cantidad y calidad de los tratamientos sustitutivos renales en las regiones afectadas, a fin de brindar alternativas a los pacientes que alcanzan el estadio 5 de ERC, que provienen generalmente de regiones pobres y tienen escaso acceso a planes de seguridad social o a tratamientos privados [39,40,43,44].

Con relación a la hipótesis de los plaguicidas como agentes causales de MeN, es necesario avanzar más allá de los

cuestionarios orales y realizar estudios que evalúen y cuantifiquen la exposición a los mismos, así como realizar mediciones higiénico-ocupacionales a fin de confirmar o descartar su participación como factor etiológico o contributorio en el desarrollo de la MeN. Para esto debe primero determinarse cuáles plaguicidas son prioritarios sobre la base del uso ocupacional y la exposición ambiental a dichos productos en las regiones afectadas.

En cuanto a la hipótesis del estrés térmico y la actividad física intensa como desencadenante del daño renal, es deseable realizar estudios longitudinales en los grupos afectados conocidos en el sector agrícola donde se minimice la exposición a este factor, así como a la deshidratación, midiendo el efecto de estas intervenciones sobre la función renal a largo plazo. A la vez, se debe continuar realizando estudios transversales en otros grupos ocupacionales también expuestos a estrés térmico y actividad física intensa.

En algunos casos, los pacientes son detectados en estadios tempranos de ERC tras presentar un cuadro febril inespecífico, pero se desconoce si el cuadro febril está agudizando un daño renal silente preexistente o si está realmente relacionado con la causa. No se han realizado investigaciones sistemáticas sobre un posible origen infeccioso de la enfermedad y es necesario evaluar asimismo esta posibilidad [18].

También se ha considerado pertinente la realización de estudios de predisposición genética y de epigenética, para lo cual se requiere de expertos con amplia experiencia en estas disciplinas.

Finalmente, y dadas las llamativas similitudes de la MeN con otra nefropatía endémica regional reportada en Sri Lanka conocida como nefropatía intersticial crónica de las comunidades agrícolas (CINAC) [36,45], así como con otras más que surgen en regiones tropicales y subtropicales con similitudes estructurales (pobreza, subdesarrollo, ámbito rural) en la India y otras naciones, es necesario realizar estudios epidemiológicos, clínicos e histopatológicos estandarizados que descarten o confirmen si se trata de la misma patología. De confirmarse, el nombre actual de MeN deberá reemplazarse por uno más apropiado.

Conclusiones

La MeN es una entidad clínica descrita por primera vez desde hace cerca de 2 décadas, que afecta mayormente a varones jóvenes de regiones principalmente agrícolas y pobres en la costa del océano Pacífico de países centroamericanos. Aunque la etiología no ha sido esclarecida, se considera que factores como episodios de deshidratación repetitiva continua y el estrés térmico pudieran desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Otros factores de riesgo han sido propuestos, pero todavía no se han estudiado en profundidad. La MeN es un grave problema de salud pública para los países afectados e impone un alto costo humano a las comunidades y por igual un alto costo económico a los sistemas de salud de la región. El nivel de conocimiento y el interés político sobre la epidemia se han incrementado notablemente desde el Primer Taller Internacional de la Nefropatía Mesoamericana en 2012. Sin embargo, las brechas de conocimiento permanecen abiertas y se necesita de un esfuerzo colectivo e intersectorial internacional adecuadamente coordinado para avanzar con la rapidez requerida, pues mientras que el misterio de la nefropatía de los Balcanes tardó 50 años en resolverse, la MeN lleva ya casi 2 décadas desde que fuera descrita y sus elevadas tasas de mortalidad obligan a actuar con rapidez. La nefrología latinoamericana enfrenta un reto de trascendencia histórica sin precedente en la región, que abarca el esclarecimiento de la fisiopatología de la MeN, la creación y el fortalecimiento de registros renales básicos en los países afectados, la mejoría en la cobertura y la calidad de la atención a los pacientes y la implementación y adecuación de políticas nacionales y regionales relacionadas, tanto con la salud como con la seguridad ocupacional.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió financiamiento para la redacción de esta revisión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: The case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):506-20.
- [2]. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH, on behalf of the participants of the First International Research Workshop on the Mesoamerican Nephropathy. Resolving the enigma of the Mesoamerican nephropathy: A research workshop summary. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):396-404.
- [3]. García-Trabanino R, Aguilar R, Reyes Silva C, Ortíz Mercado M, Leiva Merino R. End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador. *Rev Panam Salud Publica.* 2002;12(3):202-6.
- [4]. Laux TS, Barnoya J, Guerrero DR, Rothstein M. Dialysis enrollment patterns in Guatemala: Evidence of the chronic kidney disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrol.* 2015;16:54.
- [5]. Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: A community-based survey. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3):485-96.
- [6]. Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl.* 2005;97(S):31-5.
- [7]. PanAmerican Health Organization. Chronic Kidney disease (N18) & Renal Failure mortality (N17-19), countries of the Americas. Renal Failure, codes N17-N19, year 2008 [Consultado 24 Oct 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9402%3A2014-renal-failure-chronic-kidney-disease-ckd-mortality-visualization&catid=2390%3Aregional-health-observatory-themes&Itemid=2391&lang=en
- [8]. Cohen J. Mesoamerica's mystery killer. *Science.* 2014;344(6180):143-7.
- [9]. Wegman DH, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Wesseling C, editores. Mesoamerican Nephropathy: Report from the Second International Research Workshop on MeN. Heredia, Costa Rica: SALTRA/IRET-UNA, 2016. Informe técnicos IRET, n.º 34.
- [10]. Mendoza-González MF, Montes-Villaseñor E, Muñoz-Flores P, Salado-Pérez M, Espejo-Guevara DM, Tapia-Jaime G. Prevalencia de enfermedad renal crónica en una población de alto riesgo. Tierra Blanca, Veracruz, México. *Memorias Convención Internacional de Salud Pública, Habana, Cuba, Cuba Salud,* 2012.
- [11]. Raines N, Gonzalez M, Wyatt C, Kurzrok M, Pool C, Lemma T, et al. Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC rev.* 2014;16(2):16-22.
- [12]. Peraza S, Wesseling C, Aragon A, Leiva R, García-Trabanino RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):531-40.
- [13]. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):39-48.
- [14]. 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. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:908-18.
- [15]. López-Marín L, Chávez Y, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):49-54.

- [16]. Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Colindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail.* 2010;32(7):766-77.
- [17]. Ramirez-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;16(13):350.
- [18]. Murray KO, Fischer RS, Chavarria D, Duttmann C, Garcia MN, Gorchakov R, et al. Mesoamerican nephropathy: A neglected tropical disease with an infectious etiology? *Microbes Infect.* 2015;17(10):671-5.
- [19]. Yang HY, Hung CC, Liu SH, Guo YG, Chen YC, Ko YC, et al. Overlooked risk for chronic kidney disease after leptospiral infection: A population-based survey and epidemiological cohort evidence. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(10):e0004105.
- [20]. Garcia-Trabanino R, Domínguez J, Jansà JM, Oliver A. Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: Detection with low cost methods and associated factors. *Nefrologia.* 2005;25(1):31-8.
- [21]. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Rev.* 2011;13(4):14-22.
- [22]. Raines N, González M, Wyatt C, Kurzrok M, Pool C, Lemma T, et al. Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):16-22.
- [23]. Vela XF, Henríquez DO, Zelaya SM, Granados DV, Hernández MX, Orantes CM. Chronic kidney disease and associated risk factors in two Salvadoran farming communities, 2012. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):55-60.
- [24]. García-Trabanino R, Jarquín E, Wesseling C, Johnson RJ, González-Quiroz M, Weiss I, et al. Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador — A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res.* 2015;142:746-55.
- [25]. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2014;86(2):294-302.
- [26]. Hilliard LM, Colafella KM, Bulmer LL, Puelles VG, Singh RR, Ow CPC, et al. Chronic recurrent dehydration associated with periodic water intake exacerbates hypertension and promotes renal damage in male spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep.* 2016;6:33855.
- [27]. Bodin T, García-Trabanino R, Weiss I, Jarquín E, Glaser J, Jakobsson K, et al. Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador: Phase 1. *Occup Environ Med.* 2016;73(6):409-16.
- [28]. Lucas RAI, Bodin T, García-Trabanino R, Wesseling C, Glaser J, Weiss I, et al. Heat stress and workload associated with sugarcane cutting — an excessively strenuous occupation! *Extrem Physiol Med.* 2015;4 Suppl 1:A23.
- [29]. Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umaña MP, Ramírez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med.* 2013;56(10):1157-64.
- [30]. Crowe J, Nilsson M, Kjellstrom T, Wesseling C. Heat-related symptoms in sugarcane harvesters. *Am J Ind Med.* 2015;58(5):541-8.
- [31]. Roncal-Jimenez C, Lanaspá MA, Jensen T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Mechanisms by which dehydration may lead to chronic kidney disease. *Ann Nutr Metab.* 2015;66 Suppl 3:10-3.
- [32]. Roncal-Jimenez CA, García-Trabanino R, Wesseling C, Johnson RJ. Mesoamerican nephropathy or global warming nephropathy? *Blood Purif.* 2016;41(1-3):135-8.
- [33]. Roncal-Jimenez C, Garcia-Trabanino R, Barregard L, Lanaspá MA, Wesseling C, Harra T, et al. Heat stress nephropathy from exercise-induced uric acid crystalluria: A perspective on mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):20-30.
- [34]. Orantes Navarro CM, Herrera Valdés R, López MA, Calero DJ, Fuentes de Morales J, Alvarado Ascencio NP, et al. Epidemiological characteristics of chronic kidney disease of non-traditional causes in women of agricultural communities of El Salvador. *Clin Nephrol.* 2015;83 7 Suppl 1:24-31.
- [35]. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Crowe J, Rittner R, Sanati N, Hogstedt C, et al. Mesoamerican nephropathy: Geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occup Environ Med.* 2015;72(10):714-21.
- [36]. Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasiri PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: High proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J.* 2009;54(1):23-5.
- [37]. Pan American Health Organization. Resolution CD52.R1. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2013. 2 p. [consultado 20 Oct 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8833&Itemid=40033&lang=en
- [38]. García-Trabanino R, Hernández C, Rosa A, Domínguez Alonso J, en nombre del Fondo Social de Emergencia para la Salud (FSSES) del cantón Tierra Blanca, departamento de Usulután, El Salvador. Incidence, mortality, and prevalence of end-stage chronic renal disease in the Bajo Lempa region of El Salvador: A ten-year community registry. *Nefrologia.* 2016;36(5):517-22.
- [39]. Gonzalez-Bedat M, Rosa-Diez G, Pecoits-Filho R, Ferreira A, García-García G, Cusumano A, et al. Burden of disease: Prevalence and incidence of ESRD in Latin America. *Clin Nephrol.* 2015;83 7 Suppl 1:3-6.
- [40]. García-Trabanino R, Trujillo Z, Colorado AV, Magaña Mercado S, Henríquez CA, en nombre de la Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador (ANHAES). Prevalence of patients receiving renal replacement therapy in El Salvador in 2014. *Nefrologia.* 2016 Jun 3. Epub ahead of print].
- [41]. Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World J Nephrol.* 2016;5(5):389-97.
- [42]. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney int.* 2013;3 Suppl:1-150.
- [43]. Krinsky LM, Levine WJ. An island of widows: The human face of Mesoamerican endemic nephropathy. *Kidney Int.* 2014;86(2):221-3.
- [44]. Lebov JF, Valladares E, Peña R, Peña EM, Sanoff SL, Cisneros EC, et al. A population-based study of prevalence and risk factors of chronic kidney disease in León, Nicaragua. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:6.
- [45]. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: A worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant.* 2016, doi: 10.1093/ndt/gfw346