



# Nefropatía mesoamericana: una nueva enfermedad renal crónica de alta relevancia regional

Ricardo Correa Rotter,<sup>1</sup> Ramón García Trabanino<sup>2</sup>

## Resumen

Una forma no descrita de enfermedad renal crónica (ERC) se encontró hace alrededor de dos décadas en Centroamérica; por su presencia en esta región se le bautizó años después como nefropatía mesoamericana (MeN). La MeN afecta más con más frecuencia a hombres jóvenes de las regiones pobres y agrícolas de la costa del Pacífico en Centroamérica. Se han planteado diversas hipótesis para explicar la causalidad de la MeN; sin embargo, la fisiopatología de la misma continúa sin esclarecerse. La deshidratación repetida y la exposición a temperaturas extremas ha sido estudiada tanto en modelos experimentales como en el humano, y podrían tener un papel relevante en la etiopatogenia de la MeN. Otros factores de riesgo que ameritan ser considerados son la exposición a agentes agroquímicos con efecto nefrotóxico y metales pesados. En algunas comunidades de Mesoamérica, la MeN es un grave problema de salud pública que impone un alto costo económico a los sistemas de salud y un elevado costo humano a las comunidades en donde se presenta. Es urgente coordinar esfuerzos a diversos niveles para avanzar en el entendimiento de esta forma de enfermedad renal que hoy se ha convertido en una grave epidemia regional. Adicionalmente, es necesario enfatizar en el diagnóstico y atención oportunas para facilitar un control nefrológico adecuado para los pacientes, a fin de disminuir en lo posible la velocidad del declive de la función renal.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica, nefropatía Mesoamericana, nefropatía regional.

## Summary

An unknown form of chronic renal disease was described two decades ago in the Pacific coast of Central America, in young males working as sugar cane cutters. In the last few years, this renal disease was named Mesoamerican nephropathy (MeN) because it was only found in this particular region of America. The mechanisms of the MeN are unknown, but heat stress and repetitive pictures of dehydration have been studied in human and animal models and could play a role in the pathophysiology of this new disease. Other factors considered were the exposure to agrochemicals and heavy metals used in the fields. In several Mesoamerican communities, MeN has become a very serious public health problem due to the fact that it imposes a great burden in the economy of the local health services as well as in human lives. Is urgent to coordinate efforts to advance in the understanding of this form of renal disease that has become a severe epidemic in this region of the world. It is important to detect, identify and diagnose this disease at an early stage, and to establish treatment programs to prevent and reduce its relentless progression to advanced stages of renal failure.

**Key words:** Kidney disease, Mesoamerican nephropathy, regional nephropathy.

<sup>1</sup> Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

<sup>2</sup> Centro de Hemodiálisis, San Salvador, El Salvador. Fondo Social de Emergencia para la Salud de Tierra Blanca, Usulután, El Salvador.

Correspondencia:

Ricardo Correa Rotter

Correo electrónico: correarotter@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

## INTRODUCCIÓN

A finales del siglo pasado, un grupo de investigadores del principal hospital de referencia de la salud pública de El Salvador, el Hospital Nacional Rosales, describió la presencia de un exceso de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada que acudían al Servicio de Urgencias del hospital en condiciones de extrema gravedad por la presencia de síndrome urémico y con necesidad de inicio de terapia sustitutiva de la función renal. Una característica común a la gran mayoría de estos casos era el hecho de que estos pacientes no contaban con antecedentes médicos relevantes y carecían de diagnóstico y atención nefrológica previa. Aquí surgió la noción de que lo que se observaba constituía una forma no previamente descrita de ERC.<sup>1</sup>

La gran mayoría de los pacientes descritos eran varones adultos jóvenes, no eran diabéticos ni presentaban hipertensión arterial sistémica; por lo general, cursaban sin sobrecarga significativa de líquidos; dos terceras partes de los afectados eran agricultores que referían haber estado en contacto con sustancias agroquímicas; la mayoría provenía de las regiones costeras de El Salvador. Con dicho perfil, los investigadores propusieron en la publicación original la posibilidad de que algún agente agroquímico o la exposición a algún metal pesado podría estar causando el daño renal de etiología no identificada, y se consideró que posiblemente se trataba de un fenómeno endémico ocupacional limitado a las fértiles regiones costeras de la desembocadura del río Lempa, el principal río de El Salvador.<sup>1</sup>

Sin embargo, los primeros estudios de campo para investigar la enfermedad y su etiología, así como las primeras biopsias de tejido renal, no lograron establecer una relación causal clara con dicha hipótesis.<sup>2-4</sup> Además, años más tarde, la presencia de pacientes con este mismo peculiar perfil comenzó a ser reportada también en otros países de la región mesoamericana, en particular, en Nicaragua, y luego, en Guatemala, Costa Rica y, quizás, el sureste de México.<sup>5-8</sup>

En 2012 se realizó en San José, Costa Rica, el Primer Taller Internacional sobre esta nueva enfermedad, que se denominó “nefropatía mesoamericana” (MeN, por sus siglas en inglés) o, alternativamente, “enfermedad renal crónica de causa desconocida” (CKDu, por sus siglas en inglés). Esta reunión fue auspiciada por el Programa Salud, Trabajo y Ambiente en Centroamérica (SALTRA) del Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET) de la Universidad Nacional de Costa Rica, y contó con la participación de investigadores y actores de diversos países del mundo y de múltiples disciplinas, incluyendo a médicos epidemiólogos, salubristas, nefrólogos, toxicólogos y otros interesados en la enfermedad. En la reunión, la mayoría de los asistentes acordaron referirse a la enfermedad como nefropatía mesoamericana (MeN), en un intento por brindar una orienta-

ción geográfica a la nueva entidad mientras se dilucidaban sus causas, siguiendo el ejemplo previo de la nefropatía de los Balcanes, más tarde renombrada “nefropatía por ácido aristolóquico” al esclarecerse su etiología.<sup>9,10</sup>

En la actualidad, se sabe que la MeN afecta de manera primordial a varones adultos jóvenes que trabajan en diversas ocupaciones, en particular –aunque no de forma exclusiva– en la agricultura, que está presente en zonas específicas de la franja costera del Océano Pacífico de la región mesoamericana, aunque ausente en regiones más elevadas, alejadas de la costa (*Figura 1*), y que su histopatología se caracteriza sobre todo por atrofia tubular y fibrosis intersticial, con algunos cambios glomerulares predominantemente secundarios a isquemia.<sup>11-13</sup> La causa de la enfermedad continúa siendo motivo de amplio debate.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

Al principio, todos los pacientes con MeN eran diagnosticados con daño renal avanzado o terminal (enfermedad renal crónica categoría G5 de la clasificación KDIGO) y el cuadro clínico en estadios tempranos era desconocido.<sup>1</sup> El paciente típico nunca había recibido atención médica alguna hasta el momento en que acudía a la sala de urgencias requiriendo tratamiento dialítico urgente, con síndrome urémico grave, pero, habitualmente, con potasio sérico normal, bajo o aumentado en forma discreta, sin edema o manifestación alguna de retención hídrica, con marcada anemia y, en ocasiones, con hiponatremia. Algo notable en la mayoría de los pacientes era la ausencia de hipertensión arterial significativa a pesar de la gravedad del daño renal. Además, llamaba la atención la ausencia de antecedentes médicos o comorbilidades relevantes, en particular, los



**Figura 1:** Zonas de México y Centroamérica donde se ha observado una mayor prevalencia de un cuadro sugestivo de nefropatía mesoamericana.

asociados de forma clásica con la ERC, tales como diabetes mellitus o hipertensión arterial. La hiperuricemia era una manifestación frecuente y, por lo común, no había evidencia de daño a otros órganos, tanto al examen físico como en los exámenes de laboratorio.<sup>1-14</sup>

Debido a la ausencia de antecedentes médicos relevantes y la falta de consultas médicas previas, al principio se pensaba que la enfermedad era asintomática en su totalidad y silenciosa en su evolución. No fue sino hasta que se iniciaron las primeras investigaciones de campo y los primeros esfuerzos para diagnosticar de manera precoz a estos pacientes que se empezó a describir su cuadro clínico en etapas más tempranas.<sup>2-15</sup> En estadios iniciales, muchos de los afectados por MeN son asintomáticos por completo y sólo son diagnosticados por la presencia de una tasa de filtrado glomerular (TFG) progresiva o persistentemente baja, acompañada de albuminuria leve o moderada (categorías A1-2 KDIGO), tras haber descartado las causas clásicas de ERC. Sin embargo, es común que en estos estadios tempranos los pacientes acusen debilidad muscular paroxística relacionada con eventos de hipoka-

lemia o presenten hiponatremia, así como disuria aséptica, misma que se ha asociado con el posible paso de cristales de urato en la orina.<sup>7,13,14,16-18</sup> Como ya mencionamos, la presión arterial suele ser normal o normal-baja y la hiperuricemia también es frecuente en estadios iniciales.<sup>13,14,16-18</sup> La *Tabla 1* resume algunas de las características clínicas de los pacientes con MeN.

### Histopatología

Los hallazgos histológicos en las muestras de biopsias renales practicadas a algunos pacientes con MeN en El Salvador y Nicaragua muestran una lesión de predominancia túbulo-intersticial (atrofia y fibrosis) acompañada de signos de isquemia y esclerosis glomerular y algunos cambios inflamatorios, aunque con la notable ausencia de alteraciones vasculares crónicas. De forma interesante, los hallazgos histológicos descritos suelen mostrar un daño tisular más extenso que el sospechado para los niveles de creatinina sérica de los pacientes.<sup>11-13</sup> Un estudio reciente de biopsias renales en pacientes en apariencia debutantes

**Tabla 1:** Cuadro clínico de los pacientes con nefropatía mesoamericana.

Estadios iniciales de ERC (categorías G1-3 KDIGO)	ERC definitiva (categoría G5 KDIGO)
<b>Síntomas</b>	<b>Síntomas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Muy poco sintomática</li> <li>Ocasionalmente disuria aséptica (asociada a actividad física intensa en ambiente caliente e hiperuricemia)</li> <li>Ocasionalmente debilidad muscular (asociada a hipokalemia)</li> <li>Ocasionalmente calambres (asociados a alteraciones electrolíticas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Palidez</li> <li>Pérdida de peso</li> <li>Calambres</li> <li>Adinamia</li> <li>Astenia</li> <li>Hiporexia</li> </ul>
<b>Signos</b>	<b>Signos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Presión arterial sistémica normal, en ocasiones con tendencia a niveles bajos</li> <li>Alteraciones en los reflejos osteotendinosos (asociadas a alteraciones electrolíticas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La presión arterial sistémica puede estar alta, normal o, en ocasiones, baja</li> <li>Ausencia de edemas o edema leve</li> <li>Palidez</li> <li>Uremia</li> </ul>
<b>Laboratorio</b>	<b>Laboratorio</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Albuminuria categoría A1-2 KDIGO</li> <li>Tasa de filtrado glomerular normal o moderadamente disminuida</li> <li>Hemoglobina normal o leve anemia</li> <li>Trastornos electrolíticos, principalmente hipokalemia</li> <li>Hiperuricemia</li> <li>Ultrasonido: riñones de tamaño normal con aumento de la ecogenicidad del parénquima</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Retención azoada importante</li> <li>Normo o hipokalemia</li> <li>Hiponatremia</li> <li>Anemia importante</li> <li>Acidosis metabólica</li> <li>Ultrasonido: riñones de pequeño tamaño con aumento de la ecogenicidad del parénquima</li> </ul>

que presentaban un cuadro clínico de lesión renal aguda mostró importantes hallazgos inflamatorios, con un daño primariamente intersticial.<sup>19</sup>

### Possibles causas de la nefropatía mesoamericana

Muchas hipótesis han sido propuestas para intentar explicar la etiología de la MeN (*Tabla 2*). La primera hipótesis asociaba la enfermedad a la exposición a plaguicidas o metales pesados.<sup>1</sup> Sin embargo, los trabajos donde se han evaluado exposiciones a dichos elementos han producido resultados negativos y la mayoría de los estudios de campo, basados en el autorreporte mediante encuestas orales, o no han encontrado asociación estadística significativa o han descrito asociaciones débiles con ciertos agroquímicos, aunque con reportes inconsistentes entre sí y entre los diferentes focos epidémicos en la región.<sup>20</sup> Por otra parte, la causalidad por algún metal pesado o metaloide (cadmio, mercurio, plomo, litio o arsénico) es poco probable ante la ausencia de las

características clínicas y los hallazgos histopatológicos típicos de éstos. Además, si la causa de la enfermedad se encontrara en una contaminación específica —por ejemplo, en el agua para beber—, el agente contaminante tendría que estar presente a lo largo de la extensa franja costera en todas las zonas epidémicas y debería contaminar tanto a hombres como a mujeres y niños. Estos dos últimos (mujeres y menores de edad) no presentan tasas de incidencia, prevalencia o mortalidad aumentadas de ERC como sucede con los varones adultos, particularmente aquéllos en contacto con actividades agrícolas.<sup>15,21</sup>

Considerando que, en todos los trabajos donde se ha realizado comparación de poblaciones, la prevalencia de daño renal siempre es muy alta en las zonas costeras que están expuestas a altas temperaturas y elevada concentración de humedad en el ambiente (razón de momios entre 8 y 10)<sup>2,4</sup> y va disminuyendo conforme aumenta la altitud sobre el nivel del mar y el clima se vuelve más templado, se ha propuesto como hipótesis que el estrés térmico al que están sujetos los individuos afectados (deshidratación recurrente y actividad física intensa en altas temperaturas) podría ser el responsable o un factor contribuyente importante del daño renal en estos pacientes.<sup>7,17</sup>

Varios estudios de campo realizados en El Salvador y Costa Rica han documentado que los trabajadores en riesgo de padecer la enfermedad están sometidos a niveles de estrés térmico muy superiores a los límites máximos permisibles,<sup>18,22,23</sup> y en estudios experimentales con ratas de laboratorio se ha demostrado que la exposición repetitiva a estrés térmico y deshidratación puede producir una lesión renal histológicamente similar a la descrita en estos pacientes.<sup>24,25</sup> Por otra parte, la hiperuricemia, frecuente en estos pacientes podría estar asociada tanto a la deshidratación como a la actividad física intensa y podría mediar en el desarrollo de o añadir a la lesión renal.<sup>17,26,27</sup>

Otras posibles hipótesis que han sido asociadas a la enfermedad, tales como la ingesta de bebidas alcohólicas de baja calidad o artesanales, la automedicación frecuente de analgésicos o algunas infecciones como la leptospirosis o la infección por hantavirus, todavía carecen de evidencia publicada que las respalde.

Finalmente, es importante resaltar que la enfermedad es muy común entre los miembros de una misma familia,<sup>3,28</sup> por lo que podría existir un componente genético asociado, pero a la fecha no se han publicado estudios a este respecto.

Es importante considerar que esta enfermedad podría ser multifactorial; por ejemplo, es plausible considerar que exista concurrencia de dos o más factores participando en la génesis, tales como algún factor nefrotóxico directo aunado al efecto renal inducido por deshidratación consecutiva al estrés térmico.

**Tabla 2:** Factores que han sido propuestos como posible causa de la nefropatía mesoamericana.

Herbicidas y plaguicidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraquat</li> <li>• Clorpirifós</li> <li>• Glifosato</li> <li>• 2,4-D</li> <li>• Cipermetrina</li> </ul>
Medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analgésicos, aminoglucósidos</li> </ul>
Exposición a metales pesados y metaloides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arsénico</li> <li>• Cadmio</li> <li>• Plomo</li> <li>• Sílice</li> </ul>
Toxinas ambientales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido aristolóquico</li> </ul>
Causas metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokalemia</li> <li>• Hiperuricemia</li> </ul>
Causas infecciosas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leptospirosis</li> <li>• Hantavirus</li> </ul>
Deshidratación recurrente y estrés térmico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Golpe de calor repetitivo con recuperación inadecuada</li> <li>• Rabdomiolisis subclínica repetitiva</li> <li>• Deshidratación con estimulación de vasopresina</li> <li>• Deshidratación con activación de aldosa reductasa y fructoquinasa en el túbulo renal</li> <li>• Uricosuria y cristaluria</li> </ul>

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para la enfermedad y las recomendaciones de las guías KDIGO deben ser aplicadas con cautela, puesto que los pacientes son habitualmente normotensos y la hipokalemia es frecuente.

Ya que la enfermedad ha sido asociada a factores ocupacionales como el uso de agroquímicos, el estrés por calor y la deshidratación, se debe brindar educación al paciente sobre medidas higiénicas ocupacionales y salud laboral, en particular, en el uso de equipo de protección personal adecuado, así como en evitar jornadas extenuantes de trabajo bajo el sol, favoreciendo la rehidratación apropiada y respetando los límites permisibles de exposición al estrés térmico.

Se debe brindar al paciente las recomendaciones habituales para mantener un estilo de vida saludable: evitar el tabaco y las bebidas alcohólicas, así como la automedicación, en particular, el uso de analgésicos de venta libre o antibióticos aminoglucósidos. No es adecuado restringir intensamente la ingesta de proteínas, pues las guías KDIGO más recientes no lo recomiendan; además, estos pacientes son, por lo general, de escasos recursos, con limitado acceso a alimentos ricos en proteínas, lo que de manera natural conlleva una dieta moderada en proteínas. Ya que la epidemia se focaliza en las zonas calientes de la costa, se recomienda a los pacientes mantener una adecuada hidratación y evitar el uso de bebidas carbonatadas como rehidratante, ya que el consumo reiterado de la alta fructosa de dichas bebidas tiene implicaciones en la posible génesis de la hiperuricemia.

La hipokalemia es frecuente en estadios tempranos y si no se trata, puede contribuir al deterioro de la TFG.<sup>29</sup> Por tanto, se recomienda una dieta rica en potasio y, de ser necesario, el uso de suplementos orales. En el caso de que la hipokalemia persista, puede indicarse el uso de un diurético ahorrador de potasio como la espironolactona, iniciando con dosis bajas y aumentando según la necesidad. Empíricamente, se han utilizado inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina a dosis muy bajas como protectores renales; además, ayudan a mejorar los niveles de potasio. Sin embargo, debe tenerse mucho cuidado en su uso, pues, como se ha descrito, muchos de estos pacientes tienen tendencia a la deshidratación por factores ambientales y ocupacionales, y por otro lado, no son hipertensos.

Cuando el paciente exhibe hiperuricemia o disuria aséptica con presencia de cristales de uratos en la orina, se han utilizado inhibidores de la xantina oxidasa en forma oral, en la dosis mínima necesaria para resolver la indicación.

El bicarbonato de sodio oral puede ser de utilidad en presencia de acidosis metabólica o acidificación de

la orina asociada a cristales de urato. Como en otras formas de enfermedad renal progresiva, la anemia no es común en etapas iniciales de la enfermedad, pero de presentarse, debe ser tratada, ya sea con suplementos orales de hierro (cuando exista deficiencia de hierro) o con agentes estimulantes de la eritropoyesis, en el caso de existir indicación.

## PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad por ERC en las regiones epidémicas de la MeN son altas en extremo, hasta 10 veces superiores a las informadas de forma habitual en otros países latinoamericanos y hasta 30 veces superiores a las que por lo común se presentan en varones adultos.<sup>15,21</sup> Sin embargo, debe reconocerse que los datos disponibles se basan sólo en estimaciones o registros comunitarios debido a la carencia de registros oficiales en los países afectados, por lo que el verdadero peso de la epidemia continúa siendo desconocido. Esta alta mortalidad no es necesariamente inherente a la letalidad de la enfermedad y podría más bien estar asociada al escaso acceso a control preventivo y a tratamientos modernos de reemplazo de la función renal, debido a que la mayoría de los países donde se encuentra presente la enfermedad son de renta media baja y las regiones donde se ha documentado son, en su mayoría, rurales, pobres y sin acceso universal a servicios de salud.<sup>15</sup> De hecho, los países en apariencia más afectados por la enfermedad, El Salvador y Nicaragua, presentan algunas de las tasas de mortalidad por ERC más altas del mundo.<sup>21</sup>

Aunque no existe evidencia definitiva publicada, empíricamente, los esfuerzos comunitarios de detección temprana y control médico adecuado (como los realizados por el Fondo Social de Emergencia para la Salud del cantón Tierra Blanca en la región el Bajo Lempa en El Salvador) parecen, al menos, contribuir a detener o retrazar el declive de la TFG hacia el estadio final o definitivo de enfermedad renal crónica (categoría G5 KDIGO). En otros países, en particular, Nicaragua y Guatemala, también parece que los esfuerzos de detección temprana y atención a la salud podrían tener beneficio y retrazar la progresión en los sujetos afectados. Si bien en México no se ha demostrado de forma indudable la existencia de esta enfermedad, existen algunos sitios con informe de prevalencias extraordinariamente elevadas, en particular, en el estado de Veracruz (Tierra Blanca, Puntilla Aldama). La presencia y prevalencia de la ERC en estos sitios se encuentra en estudio en la actualidad.

Para terminar, la enfermedad no parece recurrir en los pocos pacientes que han tenido acceso a un trasplante renal y la supervivencia de cuando llegan a hemodiálisis también parece ser buena.<sup>15</sup>

## CONCLUSIONES

Una forma no antes reportada de ERC, que posteriormente se denominaría MeN, se describió por primera vez hace alrededor de dos décadas en Mesoamérica. La MeN afecta con mayor frecuencia a hombres jóvenes de las regiones pobres y agrícolas de la costa pacífica de Centroamérica. Existen diversas hipótesis que han intentado explicar la causalidad de la MeN; sin embargo, la fisiopatología de la misma continúa sin esclarecerse. La deshidratación repetida y la exposición a temperaturas extremas ha sido estudiada tanto en modelos experimentales como en el humano y puede tener un papel relevante en la génesis de la MeN. Otros factores de riesgo o agentes potencialmente causales, tales como agentes agroquímicos con efecto nefrotóxico y metales pesados, requieren estudiarse a mayor profundidad. En algunas comunidades de Mesoamérica, la MeN es un grave problema de salud pública que impone un alto costo económico a los sistemas de salud y un elevado costo humano a las comunidades en donde se presenta. Es urgente coordinar esfuerzos a diversos niveles para avanzar en el entendimiento de esta forma de enfermedad renal que hoy se ha convertido en una grave epidemia regional. Adicionalmente, es necesario enfatizar en el diagnóstico y atención oportunos para facilitar un control nefrológico adecuado para los pacientes, a fin de disminuir en lo posible la velocidad del declive de la TFG.

## REFERENCIAS

1. García-Trabánino R, Aguilar R, Reyes-Silva C, Ortiz-Mercado M, Leiva-Merino R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Pública*. 2002; 12 (3): 202-206.
2. Oliver A, Gracia-Trabánino R, Domínguez J, Jansá JM. Proteinuria e insuficiencia renal crónica en la costa de El Salvador: detección con métodos de bajo costo y factores asociados. *Nefrología (Madr)*. 2005; 25 (1): 31-38.
3. 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.
4. Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García-Trabánino RA, Torres C et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012; 59 (4): 531-540.
5. Domínguez J, Moya-Pérez C, Jansá JM. (2003). Análisis de prevalencia y determinantes de la insuficiencia renal crónica en la costa del Océano Pacífico: Sur de México, Guatemala, El Salvador y Honduras. Agencia Municipal de Salud Pública, Barcelona, Catalunya, España. En: SALTRA, ed. *Chronic Kidney Disease: Assessment of Current Knowledge and Feasibility for Regional Research Collaboration in Central America*, Section 1, vol. 2, 1st ed. Heredia, Costa Rica: Salud y Trabajo en América Central; 2006. pp. 23-24.
6. 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): 485-496.
7. 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): 506-520.
8. 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.
9. Gökmén MR, Cosyns JP, Arlt VM, Stiborová M, Phillips DH, Schmeiser HH et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. *Ann Intern Med*. 2013; 158 (6): 469-477.
10. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH et al. Resolving the enigma of the Mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (3): 396-404.
11. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62 (5): 908-918.
12. 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.
13. Wijkström J, González-Quiroz M, Hernandez M, Trujillo Z, Hultenby K, Ring A et al. Renal morphology, clinical findings, and progression rate in Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69 (5): 626-636.
14. Ferreiro A, Álvarez-Estevez G, Cerdas-Calderón M, Cruz-Trujillo Z, Mena E, Reyes M et al. Confirmed clinical case of chronic kidney disease of nontraditional causes in agricultural communities in Central America: a case definition for surveillance. *Rev Panam Salud Pública*. 2016; 40 (5): 301-308.
15. García-Trabánino R, Hernández C, Rosa A, Domínguez Alonso J, en nombre del Fondo Social de Emergencia para la Salud (FSES) del cantón Tierra Blanca, Departamento de Usulután, El Salvador. Incidencia, mortalidad y prevalencia de enfermedad renal crónica terminal en la región del Bajo Lempa, El Salvador: 10 años de registro comunitario. *Nefrología (Madr)*. 2016; 36 (5): 517-522.
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. Roncal-Jiménez C, García-Trabánino R, Barregard L, Lanasa 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.
18. Wesseling C, Aragón A, González M, Weiss I, Glaser J, Rivard CJ et al. Heat stress, hydration and uric acid: a cross-sectional study in workers of three occupations in a hotspot of Mesoamerican nephropathy in Nicaragua. *BMJ Open*. 2016; 6 (12): e011034.
19. Fischer RSB, Vangala C, Truong L, Mandayam S, Chavarría D, Granera-Llanes OM et al. Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int*. 2018; 93 (3): 681-690.
20. Valcke M, Levasseur ME, Soares da Silva A, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. *Environ Health*. 2017; 16 (1): 49.
21. Ordóñez P, Nieto FJ, Martínez R, Soliz P, Giraldo GP, Mott SA et al. Chronic kidney disease mortality trends in selected Central America countries, 1997-2013: clues to an epidemic of chronic interstitial nephritis of agricultural communities. *J Epidemiol Community Health*. 2018; 72 (4): 280-286.
22. García-Trabánino 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: 746-755.
23. 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): 1157-1164.

24. Roncal-Jiménez CA, Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2014; 86 (2): 294-302.
25. Hilliard LM, Colafella KM, Bulmer LL, Puelles VG, Singh RR, Ow CP 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.
26. Roncal-Jiménez C, Lanaspa MA, Jensen T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Mechanisms by which dehydration may lead to chronic kidney disease. *Ann Nutr Metab.* 2015; 66 Suppl 3: 10-13.
27. Roncal-Jiménez CA, García-Trabanino R, Wesseling C, Johnson RJ. Mesoamerican nephropathy or global warming nephropathy? *Blood Purif.* 2016; 41 (1-3): 135-138.
28. González-Quiroz M, Pearce N, Caplin B, Nitsch D. What do epidemiological studies tell us about chronic kidney disease of undetermined cause in Meso-America? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Kidney Journal.* 2017. [Epub ahead of print]
29. Wang HH, Hung CC, Hwang DY, Kuo MC, Chiu YW, Chang JM et al. Hypokalemia, its contributing factors and renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013; 8 (7): e67140.