



## TEMA 2-2019:

### Revisión y Actualización en Nefropatía Mesoamericana

Recibido: 03/09/2019

Aceptado: 07/09/2019

- <sup>1</sup> Ellen Sylvie Sánchez Más
- <sup>2</sup> Diego Juan Sánchez Brito
- <sup>3</sup> Daniela Sequeira Calderón
- <sup>4</sup> Jose Alfredo Murillo Saviano
- <sup>5</sup> Daniel Sandoval Loría

<sup>1</sup> Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: [ellen.sylvie3@gmail.com](mailto:ellen.sylvie3@gmail.com)

<sup>2</sup> Médico Especialista en Nefrología. Universidad de Costa Rica - Universidad de La Habana. Correo electrónico: [dsanchezbrito@gmail.com](mailto:dsanchezbrito@gmail.com)

<sup>3</sup> Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: [dsequeira.c@gmail.com](mailto:dsequeira.c@gmail.com)

<sup>4</sup> Médico General. Universidad de Costa Rica. Correo electrónico: [josemuri07@gmail.com](mailto:josemuri07@gmail.com)

<sup>5</sup> Médico General. Universidad de Ciencias Médicas. Correo electrónico: [dsandovall@gmail.com](mailto:dsandovall@gmail.com)

#### Resumen

La Nefropatía Mesoamericana se refiere a la enfermedad renal crónica (ERC) de etiología desconocida no relacionada a factores de riesgo tradicionales, endémica en Centroamérica. El principal factor asociado es el esfuerzo físico intenso bajo estrés térmico en hombres jóvenes dedicados principalmente a la agricultura. Hallazgos recientes han señalado un factor inflamatorio como parte de la etiopatogenia de la enfermedad. La población con alto riesgo de Nefropatía Mesoamericana también presenta un riesgo elevado de LRA que no será diagnosticada y que evolucionará a ERC.

#### Abstract

Mesoamerican Nephropathy refers to Chronic Kidney Disease of unknown etiology not associated with traditional risk factors, endemic in Central America. The main associated factor is the strenuous physical activity under heat stress realized by the young men dedicated to agriculture. Recent investigations have highlighted an inflammatory factor as part of the disease etiopathogenesis. The population with high risk for Mesoamerican Nephropathy also presents an elevated risk of Acute Kidney Injury that will not be diagnosed and that will progress into Chronic Kidney Disease.

#### Palabras clave

Nefropatía mesoamericana; enfermedad renal crónica de origen desconocido; enfermedad renal crónica; lesión renal aguda; Centroamérica; estrés térmico; nefritis tubulointersticial aguda.

#### Key words

Mesoamerican nephropathy; chronic kidney disease of unknown origin; chronic kidney disease; acute kidney injury; central america; heat stress, tubulointerstitial nephritis.

### Introducción

La Nefropatía Mesoamericana (*Mesoamerican Nephropathy o MeN*) se refiere a la enfermedad renal crónica (ERC) de etiología desconocida no relacionada a factores de riesgo tradicionales (por ejemplo Diabetes Mellitus o Hipertensión Arterial) endémica en Centroamérica <sup>(1-9)</sup>. Presenta una alta prevalencia y mortalidad especialmente en la costa pacífica de Guatemala, El Salvador, Nicaragua y Costa Rica <sup>(1,4,8)</sup>. También se ha descrito una epidemia de ERC de características similares en otras partes del mundo como Egipto <sup>(5)</sup>, Sri Lanka, India, Tailandia y México <sup>(7)</sup>.

Se observa principalmente en hombres jóvenes que desempeñan labores físicamente extenuantes bajo altas temperaturas y largas jornadas diarias, en particular los que se dedican a tareas agrícolas; como el cultivo y corte de la caña de azúcar <sup>(1,4,5,6,8,9)</sup>.

La prevalencia de pacientes con ERC en las poblaciones agrícolas de estas zonas oscila entre 2-50% <sup>(5)</sup>. A la fecha han fallecido al menos 20.000 personas en la región centroamericana a causa de MeN. Los primeros casos fueron reportados en la década de 1970 <sup>(10)</sup>.

En este trabajo se hará una descripción de los hallazgos en relación con la MeN, así como de las nuevas hipótesis que se formulan acerca de la posible etiología y potenciales nuevos tratamientos.

### Definición

En el XVIII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología se intentó definir los criterios de Nefropatía Mesoamericana (cuadro 1) <sup>(1)</sup>. Sin embargo aún existen divergencias en cuanto a la definición de caso y falta de consenso en cuanto a los criterios diagnósticos <sup>(3)</sup>.

En las recientes investigaciones, un estudio transversal y un estudio prospectivo de 2 años, se ha observado que los pacientes con función renal intacta y riesgo de sufrir MeN podían sufrir episodios tempranos de Lesión Renal Aguda (LRA) <sup>(3,5,6)</sup>.

■ **Cuadro 1:** Criterios para la definición de la Nefropatía Mesoamericana (Adaptado de Arguedas J. Nefropatía Mesoamericana. AMPMD. 2015: (164)-01-12-TA.)

Criterio	Parámetros
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>	Índice de filtrado glomerular <60 ml/minuto/1.73 m <sup>2</sup> de superficie corporal durante más de 3 meses y/o alteraciones del sedimento urinario (proteinuria no nefrótica y/o microhematuria) persistentes durante más de 3 meses.
<b>Edad</b>	Entre 10 y 59 años
<b>Ecografía Rena</b>	Dos riñones pequeños, simétricos, sin obstrucción ni quistes.
<b>Otros</b>	Ausencia de otras condiciones que pudieran explicar la enfermedad renal crónica.

Debido a que la mayor parte de los casos documentados de MeN se encuentran en estadios finales de la enfermedad, aún persiste una brecha de conocimiento en cuanto a la progresión clínica desde la LRA inicial <sup>(3)</sup>.

Los criterios propuestos en un estudio para definir MeN agudo en un trasfondo de alto riesgo se citan en el cuadro 2 <sup>(2)</sup>. Sin embargo estos criterios aún no han sido validados y se desconoce si los individuos en este estudio progresaron a la forma clásica crónica de MeN <sup>(2)</sup>.

### Epidemiología

Los estudios de prevalencia sobre la Nefropatía Mesoamericana son poco frecuentes y los registros de pacientes en diálisis son de participación voluntaria, lo que hace que se omita un gran porcentaje de pacientes con ERC de etiología desconocida <sup>(11)</sup>.

■ **Cuadro 2:** Criterios para la definición de MeN en fase aguda (Adaptado de Elinder C Wernerson A. *Mesoamerican nephropathy*. En: Palevsky P, Forman J, editors. UpToDate. 2018)

Criterio	Parámetros
<b>Creatinina sérica</b>	Mayor a 1.3 mg/dL para hombres y >1.1 mg/dL para mujeres o Aumento $\geq 0.3$ mg/dL de la base documentada.
<b>Examen general de orina</b>	Leucocituria
<b>Síntomas y hemograma</b>	Incluyendo 2 o más de los siguientes: fiebre, náuseas y vómito, dolor lumbar, debilidad muscular, cefalea, leucocitosis y neutrofilia

■ **El Salvador**  
 En un estudio transversal (n=775) en una población con alta tasa de ERC se documentó una prevalencia de ERC (definido como TFG <60ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> por más de 3 meses) de 17% en hombres y 4% en mujeres; siendo un 54% del total de casos ERC de etiología desconocida (no asociada a hipertensión arterial o diabetes)<sup>(12)</sup>.

■ **Nicaragua**  
 En un estudio transversal (n=1026) en la población total se documentó una prevalencia de TFG <60ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> en el 18% de los hombres dedicados a minería y agricultura; además se evidenció ausencia una asociación fuerte con factores de riesgo tradicionales para ERC<sup>(13)</sup>.

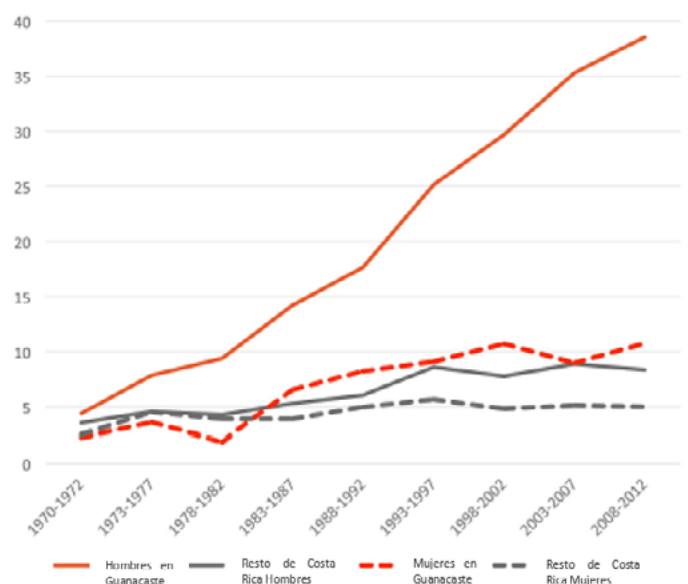
La mortalidad asociada a ERC (de cualquier etiología) en zonas de la costa del pacífico nicaragüense se ha reportado en 35/100 000 habitantes; mientras que en otras zonas del país es mucho menor aunque con tendencia al aumento (de 4 a 10/100 000 habitantes en el periodo entre 1992 y 2002)<sup>(2)</sup>.

■ **Guatemala**  
 En un estudio transversal (n=329) se documentó una prevalencia de MeN del 17% en pacientes con ERC en tratamiento con hemodiálisis; siendo el 80% de los casos identificados del sexo masculino<sup>(14)</sup>.

■ **Costa Rica**  
 Entre 1970 y el 2012 han fallecido 6295 personas por ERC de cualquier causa (incluido de etiología desconocida) de los cuales un 61% corresponde a hombres; 19% del total de los pacientes eran habitantes de Guanacaste<sup>(8)</sup>.

En la figura 1 se grafica la tasa de mortalidad asociada a ERC en Guanacaste y el resto de Costa Rica en periodos de 5 años desde 1970-2012<sup>(8)</sup>. Se puede observar como en Guanacaste la tasa de mortalidad en hombres ha aumentado casi 9 veces en los últimos 40 años: de 4.4 a 38.5 por cada 100 000; y más de 4 veces en mujeres, de 2.3 a 10.7 por cada 100 000. En el resto de Costa Rica la tasa de mortalidad se duplicó para ambos sexos<sup>(8)</sup>.

■ **Figura 1** Tasa de Mortalidad asociada a ERC cada 100 000 hombres y mujeres ajustada por edad para Guanacaste y el resto de Costa Rica por periodos de 5 años, 1970-2012



**Fuente:** (Adaptado de Wesseling C van Wendel J 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(0):1-8.)

Un exceso de mortalidad es identificado solamente en la provincia de Guanacaste para ambos sexos. Existe un aumento constante y severo en la tasa de mortalidad estandarizada para los hombres desde 1970, mientras que para las mujeres en la misma región es moderado. Se ha presentado un cambio en la mortalidad en hombres que afecta a grupos de edad menores en los últimos 15 años, en particular en los cantones de menor altitud, calientes y secos, con extensiva producción de caña de azúcar<sup>(8)</sup>.

El cantón con la mayor tasa de mortalidad asociada a ERC actual y con el mayor aumento de mortalidad asociada a ERC es Cañas (aumentó 13 veces respecto a 1970)<sup>(8)</sup>.

Otras regiones del país que han demostrado aumento en la tasa de mortalidad son Puntarenas (extremo suroeste de Costa Rica) y Noreste de Alajuela<sup>(8)</sup>.

En general la epidemia en Guanacaste no ha llegado al nivel de severidad en Nicaragua o El Salvador, donde en el 2009 se reportó una mortalidad de 60 por cada 100 000 hombres y 25 por cada 100 000 mujeres<sup>(8)</sup>.

Habitualmente la prevalencia de ERC en otras zonas del mundo es alrededor del 10%, mucho menor a la de las regiones centroamericanas mencionadas<sup>(15)</sup>. Esto da una idea de la gran carga asistencial y económica que implica para los países la alta prevalencia de MeN.

### Factores Asociados

Se han conducido numerosos estudios con el fin de determinar cuáles son los factores de riesgo para MeN. Los resultados han sido variables de acuerdo con la zona geográfica y población en donde se realice. El factor que se ve asociado de manera consistente con MeN es esfuerzo físico intenso bajo estrés térmico<sup>(1,2,4,6,7,15)</sup> en especial los agricultores encargados del corte de la caña de azúcar<sup>(6)</sup>; lo que implica un componente ocupacional importante<sup>(4)</sup>.

Estrés térmico se refiere al estado en el cual el organismo es incapaz de eliminar el exceso de calor, de forma que perjudica el funcionamiento mental y físico de la persona. En los trabajadores la disipación de la energía térmica de un día caluroso puede verse complicado por la pobre hidratación, falta de periodos de descanso, pobres condiciones de climatización laboral y uso de ropa o equipos que aumenten el calor y disminuyan la evaporación del sudor<sup>(16)</sup>.

Otros factores de riesgo que han sido asociados son: localización geográfica en las llanuras de la costa pacífica, deshidratación recurrente<sup>(7)</sup>, edad mayor a 60 años, sexo masculino, menor nivel socioeconómico y menor masa muscular<sup>(2)</sup>.

Notablemente en un estudio prospectivo longitudinal de 2 años (n=350) en una población con alto riesgo de MeN (donde fueron excluidos hipertensos y diabéticos) se identificaron 4 principales asociaciones con la rápida disminución de la TFG (pérdida promedio de 14-18 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup>/año): trabajo agrícola con exposición al sol, ausencia de áreas de sombra, rol de cortador de caña y fiebre autorreportada en los últimos 6 meses<sup>(5)</sup>. En un estudio transversal seguido de un estudio prospectivo de 6 meses-1 año se asoció también el rol de cortador de caña a la rápida disminución de la TFG. Dicho rol es el de mayor esfuerzo físico y riesgo ocupacional en la industria de la caña de azúcar<sup>(6)</sup>.

Los siguientes factores de riesgo han sido propuestos, pero con poca evidencia a su favor: consumo de agua con altas concentraciones de metales pesados como arsénico, consumo de bebidas azucaradas como fuente de rehidratación, uso excesivo de AINES y exposición a pesticidas<sup>(2)</sup>.

La evidencia a favor de la exposición a pesticidas como factor de riesgo primario es débil. Se ha observado que la MeN no es prevalente en áreas de mayor altitud en donde los agricultores utilizan los mismos agroquímicos<sup>(7)</sup>. Además en un estudio de control de casos en Nicaragua (n=997) en hombres agricultores sin exposición a pesticidas, se documentó una alta prevalencia de una TFG baja<sup>(2)</sup>.

Aunque la importancia de estas implicaciones es aún poco clara, podría dar algunas pistas para investigaciones futuras sobre MeN.

### Fisiopatología

Los factores de riesgo más prevalentes: estrés térmico, ejercicio físico extenuante y ciclos de deshidratación repetida, pueden inducir una Lesión Renal Aguda y esta última condición por sí misma es un factor de riesgo independiente para desarrollar ERC<sup>(7)</sup>. En varios estudios se ha documentado aumento de la creatinina sérica posterior a la faena diaria<sup>(7)</sup> y finalización de la época de cosecha<sup>(5,6)</sup>. Además se ha detectado una fluctuación anual en la función renal en



todos los agricultores de aproximadamente 2.5 ml/minuto/1.73 m2 posterior a la época seca (época de cosecha) respecto a los 6 meses previos<sup>(5)</sup>.

Los hallazgos descritos sugieren como posible mecanismo fisiopatológico la recurrencia de LRA subclínica de tipo isquémica que lleve al desarrollo de una ERC<sup>(7)</sup>.

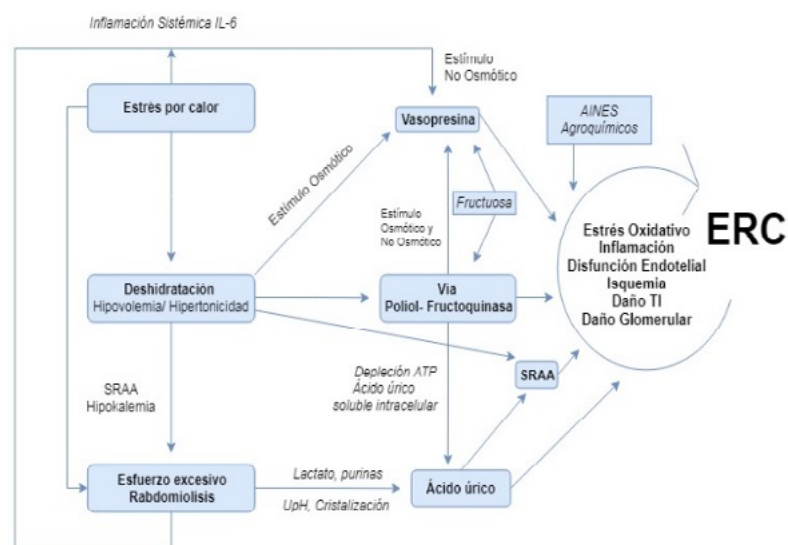
Como se puede inferir de la figura 2 y según Madero *et al.*<sup>(7)</sup> el estrés térmico y la deshidratación inducen hipovolemia, hipertonicidad e inflamación sistémica estimulando la secreción de vasopresina y activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA). La hipertonicidad activa de forma anormal la vía poliol fructoquinasa en la corteza renal, llevando a la depleción de ATP y la activación de la vía de degradación de purinas, resultando en la síntesis de ácido úrico intracelular. Además, el aumento en la producción endógena de fructoquinasa estimula la secreción de vasopresina por mecanismos osmóticos y no osmóticos. La activación del SRAA induce hipokalemia, que junto con el ejercicio físico induce rbdomiolisis subclínica lo cual incentiva la inflamación sistémica, niveles de lactato y ácido úrico secundario al daño de las fibras musculares. La combinación de hiperuricemia y disminución del pH urinario favorece la cristalización del ácido úrico en los túbulos renales. La sinergia que existe entre estos mecanismos tiene efectos deletéreos al inducir el estrés oxidativo, inflamación, vasoconstricción endotelial disfuncional, daño túbulointersticial y glomerular. Otros factores como consumo de fructuosa (bebidas azucaradas), ingesta excesiva de AINES y exposición a nefrotoxinas podrían agravar la enfermedad. La recurrencia de estos eventos puede llevar al desarrollo de ERC en el largo plazo<sup>(7)</sup>.

En estudios en animales se ha observado que factores como altas temperaturas, alta humedad y actividad física (con secundaria deshidratación y aumento de la concentración tubular de nefrotoxinas como pesticidas, metales pesados y AINES<sup>(7)</sup>), pueden tener un impacto directo en la toxicología ya sea al aumentar la absorción de las sustancias o alterando la respuesta fisiológica hacia los insultos tóxicos al organismo<sup>(15)</sup>.

Uno de los estudios más recientes publicado por Fischer *et al.*<sup>(3)</sup> hace una contribución novel en relación con el origen de MeN. Basado en los hallazgos compatibles con Nefritis Tubulointersticial documentados en las biopsias renales de 11 pacientes con su-

puesto MeN agudo, se puede concluir que un agente inflamatorio es la más probable etiología de MeN, aunque solo con los resultados obtenidos no se puede distinguir entre un agente tóxico (reacción mediada por toxinas o reacción de hipersensibilidad), o un agente infeccioso<sup>(3)</sup>. Haas<sup>(10)</sup> plantea la posibilidad de que, debido a los parecidos histopatológicos con la Nefritis Túbulointersticial Crónica mediada por Células T reportada en los casos de Rechazo de Injerto Renal, el mecanismo fisiopatológico subyacente de MeN involucre una injuria persistente mediada por células T que progresa de un estado activo (reproduciendo los hallazgos en el rechazo de injerto renal) o nefritis intersticial mediada por drogas, a un estado activo crónico caracterizado por fibrosis intersticial y atrofia tubular que evoluciona posteriormente a un estado relativamente inactivo como las descripciones histopatológicas clásicas de MeN<sup>(10)</sup>.

■ **Figura 2** Probables mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de MeN (Adaptado de Madero M García-Arroyo E Sánchez-Lozada A. *Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017; 26(4):296-302.)



### Patología

Los siguientes hallazgos se explican con la sección de fisiopatología de la enfermedad.

### Descripción clásica de MeN

Gloméruloesclerosis de varios grados, hipertrofia glomerular y signos de isquemia glomerular crónica, junto con leve a moderado daño túbulointersticial<sup>(9)</sup>.

## MeN agudo

Inflamación intersticial con infiltrado de células inmunes, principalmente linfocitos T y monocitos, concentrado en la unión corticomédular e implicando Nefritis Tubular Intersticial<sup>(3)</sup> como se puede observar en la figura 3<sup>(3)</sup>.

## Posibles predictores de disminución en la TFG

Un estudio encontró una correlación significativa entre los niveles de sodio plasmático (hiponatremia) y una mayor tasa de progresión de la enfermedad renal en pacientes con MeN<sup>(9)</sup>. También se ha propuesto la copeptina (subrogado de la secreción de vasopresina) el cual está independientemente asociado con el aumento del riesgo de sufrir ERC así como progresión de la enfermedad<sup>(7)</sup>.

Otros marcadores propuestos son NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) el cual ha mostrado pobre predicción por sí solo en pacientes con LRA. Tampoco se encontró asociación entre disminución de la TFG en estos pacientes y proteinuria o relación proteína/creatinina<sup>(5)</sup>.

## Clínica

La mayoría de los pacientes son hombres jóvenes, trabajadores agrícolas, no obesos, carecen de antecedentes personales patológicos y presentan una historia de actividad física demandante en climas cálidos<sup>(2)</sup>.

Los síntomas descritos tienden a ser variados e inespecíficos, se presentan generalmente de forma semanal, e incluyen: debilidad muscular, artralgia, fasciculaciones musculares, cefalea, fiebre, náuseas, sensación de mareo, sudoración de manos y pies, disuria, nocturia y lumbalgia<sup>(2)</sup>.

Usualmente los pacientes se encuentran normotensos o con hipertensión leve sin edema<sup>(2)</sup>.

Los exámenes de laboratorio revelan un aumento de la creatinina sérica con una disminución de la TFG. Generalmente no presentan hematuria y la proteinuria es leve o ausente. Las concentraciones plasmáticas de sodio, magnesio y potasio frecuentemente son bajas<sup>(2)</sup>.

El ultrasonido renal es consistente con las características citadas en el cuadro 1<sup>(2)</sup>.

La enfermedad renal crónica tiende a progresar a Insuficiencia Renal Crónica Terminal, aunque el periodo en el que esto sucede aún no está bien definido<sup>(2)</sup>.

## Manifestación Aguda

La LRA clínicamente significativa pero no diagnosticada es un evento común entre los agricultores en estudio<sup>(6)</sup>.

En un estudio transversal (n=326) en hombres agricultores de caña de azúcar en Nicaragua se halló que el 10% de los trabajadores desarrollaron una LRA al final de la época de cosecha (todos presentaban una TFG normal previa y no factores de riesgo tradicionales). Como grupo hubo una mejoría de la función renal general a los 6 y 12 meses de seguimiento; sin embargo más de un tercio de los trabajadores que presentaron una LRA mantuvieron una disminución >30% por debajo de 60 ml/minuto/1.73 m<sup>2</sup> al final del periodo de seguimiento, sugiriendo el desarrollo de ERC<sup>(6)</sup>.

Otro estudio prospectivo de 2 años realizado en una población sin factores de riesgo tradicionales en Nicaragua (n=350) documentó una disminución rápida de la TFG en el 9.5% de los hombres al cabo de 2 años (presentaban una TFG normal de base previo al inicio del estudio)<sup>(5)</sup>.

Lo que se puede concluir a partir de estos datos es que hay un riesgo aumentado (aproximadamente del 10%) de sufrir LRA inaparente durante la cosecha<sup>(5,6)</sup> y que hasta un tercio de estos pacientes podrían evolucionar a ERC<sup>(6)</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de MeN se debe sospechar en pacientes en riesgo, con una disminución de la TFG sin proteinuria o hematuria y sin otras causas de ERC<sup>(2)</sup>.

Se confirma con una TFG baja que persiste por 3 o más meses. Los resultados del EGO, ultrasonido y proteínas en la orina es similar al de otras formas de nefritis tubulointersticial<sup>(2)</sup>.

Es importante siempre descartar otras causas de ERC, y en los individuos cuyos criterios clínicos cumplan con MeN se debe considerar la realización de una biopsia renal para confirmar el diagnóstico y diferenciarlo de otras nefropatías endémicas<sup>(2)</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento consiste en terapia de soporte, dirigida a prevenir la progresión y al manejo de los signos y síntomas de la ERC<sup>(2)</sup>.

Sin embargo, los nuevos hallazgos histopatológicos en pacientes con presunta MeN aguda y sus paralelos con el rechazo de injerto renal mediado por células T, sugieren un mecanismo de lesión inmune<sup>(3,10)</sup>. En el caso de que se pruebe la existencia de similitudes fisiopatológicas entre estas entidades, es probable que las nuevas terapias para la última sean de ayuda en el tratamiento de la primera<sup>(10)</sup>.

## Guías de Manejo

Se recomienda revisar el Reporte del Segundo Taller Investigativo Internacional sobre Nefropatía Mesoamericana<sup>(11)</sup> y la Guía para Práctica Clínica KDIGO 2017 para Enfermedad Renal Crónica<sup>(17)</sup>.

## Conclusiones

La Nefropatía Mesoamericana es un problema de salud pública con alta prevalencia y mortalidad en la región pacífica centroamericana. A nivel nacional, es de especial importancia en la provincia de Guanacaste. Dado su aparente origen multifactorial y ocupacional se deben invertir mayores recursos en la investigación sobre posibles factores etiológicos que nos guíen hacia la detección y tratamiento temprano de la enfermedad; así como el aumento en la vigilancia e institución de políticas de salud ocupacional en las zonas de alto riesgo dedicadas a la agricultura. La instauración de un programa de tamizaje de función renal para las poblaciones de alto riesgo es razonable dada la alta tasa de lesión renal aguda no diagnosticada. De la misma forma, el reforzamiento de un Registro Nacional de Enfermedad Renal Crónica es una propuesta que nos acerca a conocer el origen de MeN.

## Bibliografía

1. Arguedas J. *Nefropatía Mesoamericana*. AM-PMD. 2015; (164):01-15-TA.
2. Elinder C Wernerson A. *Mesoamerican nephropathy*. En: Palevsky P, Forman J, editors. UpToDate. 2018. doi: [https://www.uptodate.com/contents/mesoamerican-nephropathy?search=mesoamerican%20nephropathy&source=search\\_result&selectedTitle=1~1&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/mesoamerican-nephropathy?search=mesoamerican%20nephropathy&source=search_result&selectedTitle=1~1&usage_type=default&display_rank=1)
3. Fischer R Vangala C Truong L *et al*. *Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy*. *Kidney Int*. 2018; 3(3):681-69.
4. García-Trabanino R Cerdas M Madero M. *et al*. *Nefropatía mesoamericana: revisión breve basada en el segundo taller del Consorcio para el estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM)*. *Nefrol Latinoam*. 2017; 14(1):39-45.
5. Gonzalez-Quiroz M Smpokou E Silverwood R *et al*. *Decline in Kidney Function among Apparently Healthy Young Adults at Risk of Mesoamerican Nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*. 2018; (29): 2200-2212.
6. Kuperman J Ramírez-Rubio O Amador J *et al*. *Acute Kidney Injury in Sugarcane workers at risk for Mesoamerican Nephropathy*. *Am J Kid Dis*. 2018; 72(4):475-482.
7. Madero M García-Arroyo E Sánchez-Lozada A. *Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy*. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017; 26(4):296-302.
8. Wesseling C van Wendel J Crowe J *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; (0):1-8.
9. Wijkstrom J Gonzalez-Quirós M Hernández M *et al*. *Renal Morphology, Clinical Findings, and Progression Rate in Mesoamerican Nephropathy*. *Am J Kid Dis*. 2016; 69(5):626-636.
10. Haas M. *Mesoamerican nephropathy: pathology in search of etiology*. *Kidney Int*. 2018; 93: 535-544.
11. Weegman D Crowe J Hogstedt C Jakobsson K Wesseling C. *Mesoamerican nephropathy: report*

from the second international research workshop on men. Primera Edición. Heredia. IRET-UNA. 2016.

12. Orantes C. Herrera R. Almaguer M. *et al.* *Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors in the Bajo Lempa Region of El Salvador: Nefrolempa Study*, 2009. MEDICC Review. 2011; 13(4):14-22.

13. Torres C Aragon A Gonzalez M Lopez I Jakobsson K Elinder C. *Decreased Kidney Function of Unknkown Cause in Nicaragua: A community-Based Survey*. Am J Kidney Dis. 2010; 55(3):485-496.

14. Fernández-Rojas M. *Prevalencia de Nefropatía Mesoamericana en pacientes con hemodiálisis*. Guatemala: Universidad Rafael Landívar; 2018. doi: <http://recursosbiblio.url.edu.gt/tesiseortiz/2018/09/18/Fernandez-Maria.pdf>

15. Flores J. *Enfermedad Renal Crónica: Epidemiología y Factores de riesgo*. Rev. Med. Clin. Condes. 2010; 21(4):502-507.

16. Crowe J Wesseling C Roman-Solano B *et al.* *Heat exposure in Sugarcane Harvesters in Costa Rica*. Am J Ind Med. 2013; (56): 1157-1164.

17. International Society of Nephrologists. KDIGO 2017 *Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. Kidney Int. 2017; 7(1).