

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSA NO TRADICIONAL: ARTÍCULO DE REVISIÓN

CHRONIC KIDNEY DISEASE OF UNKNOWN ETIOLOGY: REVIEW ARTICLE

Efraín M. Castillo. Hospital Santo Tomás. Panamá. castlepty6@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0118>

Manuel Rodríguez. Universidad Latina de Panamá, Sede Santiago. Panamá. ma25nuel1990@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5817-8683>

Ana Victoria Jaén. Universidad Latina de Panamá. Panamá. Anavictoriajaen2495@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9913-9480>

Karen Courville. Instituto de Ciencias Médicas, Departamento de Investigación, Nefrología. Panamá. kavac7@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4182-6736>

Recibido: 8/11/2023

Aceptado: 1/12/2023

DOI <https://doi.org/10.48204/1608-3849.7139>

RESUMEN

A pesar de haber sido descrita por primera vez hace más de dos décadas, aún se desconoce la causa específica de la enfermedad renal crónica no tradicional. Se propone una etiología multifactorial que incluye el estrés térmico ocupacional, deshidratación y exposición a pesticidas y agroquímicos. A diferencia de la enfermedad renal crónica tradicional, esta no se asocia a hipertensión, diabetes, ni glomerulonefritis, y presenta poca o nula proteinuria. Para el diagnóstico se emplean criterios definidos para clasificar a los pacientes como sospechosos e iniciar el seguimiento. La enfermedad se confirma a través de una biopsia renal que muestre enfermedad temprana en ausencia de otras causas. A la fecha no se conoce un tratamiento específico, y solo las medidas preventivas han demostrado algún pronóstico favorable. En esta revisión, nuestro objetivo es resumir la información disponible sobre esta patología.

PALABRAS CLAVE: *Enfermedad Renal Crónica, Metales Pesados, Agroquímicos, Deshidratación, Nefritis Intersticial.*

ABSTRACT

Despite having been described for the first time more than two decades ago, chronic kidney disease of unknown etiology's specific cause is still undetermined. A multifactorial etiology is proposed, and it includes occupational heat stress, dehydration, and exposure to pesticides and agrochemicals. In contrast to chronic kidney disease, this disorder is not associated with hypertension, diabetes, or glomerulonephritis, and presents with mild or no proteinuria. For its diagnosis, defined criteria are used to classify patients as suspects and start follow-up. The disease is confirmed through renal biopsy showing early stage injury without other causes. Currently, there is no specific treatment, and only preventive measures have shown a favorable prognosis. In this review, we aim to summarize the available information on chronic kidney of unknown etiology.

KEY WORDS: Renal Insufficiency, Metals, Agrochemicals, Dehydration, Nephritis .

El número de casos de enfermedad renal crónica (ERC) ha ido en incremento en los últimos años a nivel mundial.^[1] En aproximadamente el 60% de los casos la etiología es identificable.^[2] Dentro de las más comunes destacan las enfermedades sistémicas (diabetes mellitus e hipertensión arterial); sin embargo, la ERC también puede ser el resultado final de patologías renales primarias (nefropatías hereditarias, glomerulonefritis primarias) o causas secundarias (nefritis lúpica, litiasis renal, obesidad, infecciones virales).

Estas patologías se agrupan en las causas tradicionales de ERC. También existe la enfermedad renal crónica de causa desconocida o no tradicional (ERCnt), que se ha diagnosticado en Centroamérica. Se presenta mayormente en adultos jóvenes y en ausencia de una etiología definitiva. La causa y/o la fisiopatología específica de la ERCnt siguen sin estar claras,^[3] pero se cree que están asociadas a condiciones laborales y socioeconómicas, exacerbados por episodios repetidos de calor, hipovolemia y deshidratación, entre otros.^[4]

EPIDEMIOLOGÍA

La región más afectada en el continente americano es la costa pacífica de los países mesoamericanos (Sur de México, Guatemala, El Salvador, Belice, Honduras, Nicaragua y el norte de Costa Rica) (ver Figura 1). Sin embargo, actualmente se sugiere el uso del término enfermedad renal crónica no tradicional, a diferencia de nefropatía mesoamericana, ya que involucra países fuera de esta región geográfica, como Colombia, el sureste asiático y Sri-Lanka, con más de 1 400 muertes anuales por esta causa.^[5] En Panamá, las zonas con mayores tasas de pacientes que cumplen con las características de la ERCnt son las provincias centrales: Coclé con la mayor incidencia, seguido de Herrera, Los Santos, Veraguas; y la costa pacífica de Chiriquí, en donde se ha observado un aumento en la prevalencia de pacientes con requerimiento de terapia sustitutiva renal.^[6]



Figura 1. Regiones afectadas por la ERCnt en México y América Central

Fuente: Modificado de Castillo E y Rodríguez M (PowerPoint)

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

En los países en donde se han realizado estudios sobre las causas y la presentación de la ERCnt, se ha visto que es más común en población joven, con una edad media de 32 años en hombres y 34 años en mujeres. Afecta principalmente al sexo masculino, que es la población trabajadora y de tareas pesadas, entre ellas la agricultura (aunque no la única), siendo este un indicador a favor de una etiología ocupacional.^[7,8] Entre los mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar el origen de la ERCnt, debido a que estos pacientes realizan tareas con exposición al sol y a altas temperaturas en la mayoría de los casos, se ha propuesto el “estrés térmico”. Como se ha visto en la agricultura, los trabajadores realizan un esfuerzo físico extenuante bajo condiciones de intenso calor, en donde mantienen una elevación de la temperatura corporal, durante todos los días de su jornada laboral. En estudios en animales se ha demostrado que estos episodios repetitivos asociados a deshidratación-rehidratación producen una lesión tubular aguda, que en algunos casos puede volverse crónica.^[9]

Estas personas mantienen una pobre ingesta de agua, favoreciendo la depleción de volumen intravascular por una hidratación inadecuada. Por otra parte, se ha propuesto que se puede activar la vía del poliol-fructoquinasa intrarrenal y de la vasopresina en los túbulos colectores, produciendo hiperosmolaridad.^[10] Además, durante actividad física extenuante, se puede producir lisis de las células musculares o rhabdomiólisis, y que da como resultado aumentos agudos de ácido úrico, precipitando la cristaluria por la acidificación resultante del ácido láctico como producto del metabolismo anaerobio. Todos estos eventos pueden generar una lesión tubular persistente que, al volverse crónica, produce fibrosis del intersticio y esclerosis glomerular. Se ha evaluado que en algunos casos los pacientes utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el manejo del dolor producto de la actividad diaria. El abuso de estos medicamentos lleva a una disminución en la perfusión renal con isquemia crónica, por vasoconstricción de la arteriola aferente, al inhibir a las prostaglandinas que se encargan de la vasodilatación. En presencia de activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se aumenta la reabsorción de sodio y excreción de potasio, contribuyendo al hallazgo de hipokalemia.^[11] El consumo de alcohol se ha asociado con la ERCnt posiblemente por el grado de deshidratación que produce y la elevación del ácido úrico sérico.^[10]

Existen estudios sobre la exposición a metales pesados y/o productos agroquímicos,^[12] que han sugerido una asociación entre el aluminio y el arsénico, ambos encontrados en el suelo de la corteza terrestre, pudiendo producir daño renal crónico por la depleción de las reservas intracelulares de glutatión del túbulo contorneado proximal (TCP) en conjunto con la activación de la caspasa 3 y 9, la vía apoptótica p-53 e incrementando

la expresión de interleucina 6 y 8.^[13] En países como El Salvador y Nicaragua, se ha documentado que esta enfermedad se presenta en personas con ingresos y niveles de educación bajos, y que en algunos casos son trabajadores por contratos eventuales para los tiempos de cosecha con una ingesta alta de bebidas alcohólicas.^[14] Los agricultores varones tienen una doble carga de riesgos no tradicionales (laborales, ambientales, tóxicos) y tradicionales que actúan en sinergia, causando el daño renal. Muchas veces, la familia se dedica a la misma actividad, por lo que se pudiera sugerir un componente genético o epigenético en aquellos con deterioro de la función renal y en edades alrededor de los 20 años. Las principales diferencias entre la ERC y la ERCnt se detallan en la Tabla 1. Los mecanismos propuestos que describen la fisiopatología de la ERCnt se resumen en la Figura 2.

Tabla 1: Diferencias entre la enfermedad renal crónica tradicional (ERCt) y la enfermedad renal crónica no tradicional (ERCnt).

Características	ERCt	ERCnt
Definición	Una anomalía de la estructura o función renal que persiste por > 3 meses por causas tradicionales.	Alteración de la estructura o función renal que persiste por > 3 meses por causas no tradicionales.
Factores de riesgo	Mayores de 60 años, ambos sexos, diabéticos, hipertensos, pacientes con enfermedades autoinmunes.	Jóvenes, agricultores, hombres, áreas endémicas, exposición laboral, a metales pesados, agroquímicos, estrés térmico, abuso de alcohol, medicamentos y productos herbales.
Predominio del daño renal	Glomerular	Tubulointersticial
Marcadores	Albúmina (alto peso molecular)	Proteína Beta 2-microglobulina (bajo peso molecular), lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), molécula de lesión renal-1 (KIM-1).[15]
Manejo	Soporte, control nutricional y monitoreo. En casos indicados, terapia de reemplazo renal.	

Fuente: Modificado de Castillo E y Courville K. ^[16]

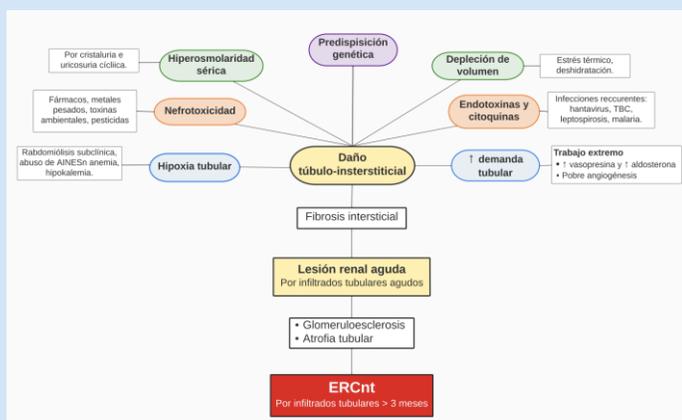


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos propuestos para la ERCnt.

Fuente: modificado de Castillo, E. [16,17,18]

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La presentación clínica puede ser muy heterogénea, variando en manifestaciones, evolución y severidad. La gran mayoría, son pacientes jóvenes, sanos y con labores como agricultura, conducción de equipo pesado, trabajo en fábricas, con buenas condiciones físicas que no aparentan acarrear un riesgo renal y/o metabólico aumentado. En los episodios agudos, las manifestaciones clínicas más comunes son: náuseas (59,4%), dolor lumbar (57,9%), fiebre (54,6%), vómitos (50,4%), cefalea (47,3%), debilidad muscular (45%), parestesia (43,2%), calambres musculares (42,9%), dolor abdominal (31,9%), mialgias (28,8%), artralgias (24,7%), disuria o dificultad para orinar (20,2%).^[19]

En los casos crónicos, los pacientes refieren debilidad muscular como principal síntoma, acompañado de artralgia oligoarticular y calambres musculares. Dependiendo de la severidad, pueden presentar taquicardia, disnea, disuria, nocturia, cefalea, fiebre, mareos, edema de manos y pies, episodios de síncope y dolor en flancos. Pueden estar normotensos o con hipertensión leve y presentar palidez si presentan anemia.^[20,21]

En el abordaje, se solicitan laboratorios generales como hemograma completo buscando la presencia de anemia, y pruebas de función renal para evaluar la creatinina sérica y realizar la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFGe). En el examen de orina puede presentarse hematuria microscópica de bajo grado no asociada a litiasis. En caso de presentar proteinuria, se encuentra en rango subnefrótico (<300 mg/24h).^[22] Los niveles de sodio, potasio, magnesio y fósforo pueden encontrarse disminuidos, y las elevaciones del ácido úrico sérico se asocian con disminución en la función renal por alteración en la excreción.^[23]

Tabla 2: Manifestaciones clínicas encontradas en lesión renal aguda en ERCnt y enfermedad renal crónica.

Características	Lesión renal aguda	Enfermedad Renal Crónica
Síntomas	<ul style="list-style-type: none"> Náuseas y vómitos Fiebre Cefalea Parestesias Calambres 	<ul style="list-style-type: none"> Asintomáticos Debilidad muscular Calambres Pérdida de Peso Adinamia
Signos	<ul style="list-style-type: none"> Normotensión o leve hipertensión Palidez No edema 	<ul style="list-style-type: none"> Normotensión o hipertensión severa Alteración de los reflejos tendinosos Palidez Edema leve o importante Oliguria

Fuente: Castillo E y Courville K. [19]

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ERCnt se considera en pacientes con antecedentes laborales de riesgo en los que se evidencia una disminución en la TFGe por debajo de 60 mL/min/m², que presenten proteinuria leve o hematuria microscópica de bajo grado, no asociado a litiasis o glomerulopatías.^[24,25] El 25% de los pacientes refieren historia familiar de ERC. De todos los pacientes diagnosticados con ERC, el 10% mantiene una etiología no identificada, por lo que se le clasifica como de causa desconocida o no



tradicional (ERCnt). El diagnóstico se establece, si la disminución en la TFGe persiste por al menos 3 meses.^[26] El urianálisis demuestra un patrón tubulointerstitial con mínima presencia o ausencia de proteinuria nefrótica en 24 horas o en evaluaciones consecutivas.^[27] En los hallazgos de ultrasonido renal, se puede evidenciar alteraciones en el tamaño y ecogenicidad, de manera más temprana e importante que en los pacientes con ERCt.

Para la confirmación del diagnóstico se requiere una biopsia renal, en ausencia de otra causa. Sin embargo, debido a que no en todos los centros se tiene acceso a biopsias, este no es un criterio obligatorio para el diagnóstico.^[28] Existen algunos estudios en donde se ha observado la presencia de marcadores urinarios que podrían elevarse previo a la albuminuria, como las proteínas de bajo peso molecular β 2-microglobulina (B2M), molécula de lesión renal urinaria normalizada con creatinina (KIM-1) y la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), probablemente asociados a la lesión renal aguda,^[29] pero se precisa establecer puntos de corte y la correlación con metales pesados e indicadores de daño renal. Con el fin principal de tener una definición de caso clínico de ERCnt para vigilancia, todo caso de ERC se clasificará como ERCnT confirmado si cumple con los criterios obligatorios, en ausencia de criterios de exclusión (ver Tabla 2).

Tabla 3: Criterios obligatorios y de exclusión para la clasificación de caso sospechoso de ERCnt.

Criterios para clasificar como caso	Criterios de exclusión
A. ERC: restringida a las siguientes alteraciones por ≥ 3 meses:	A. Historia Clínica
a. TFGe <60 mL/min/1,73 m ²	a. Diabetes Mellitus
b. Daño renal por anomalías estructurales o funcionales:	b. Hipertensión Arterial
	c. Patología Urológica
	d. Glomerulopatía primaria

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------|
| i. Proteinuria en rango subnefrótico | e. Trastorno hematológico |
| ii. Anomalía en sedimentos urinarios | f. Nefropatía hereditaria |
| iii. Trastornos tubulares renales | g. Enfermedad autoinmune |
| | h. Neoplasia renal o vesical |

B. Ultrasonido Renal:

Presencia de dos riñones sin datos de obstrucción urinaria ni enfermedad poliquística renal

Fuente: Modificado de Ferreiro.^[29]

Los hallazgos histopatológicos tempranos se reducen a inflamación intersticial con mantenimiento de la arquitectura del glomérulo y la membrana basal. Conforme progresa la patología se pueden observar cambios en la arquitectura glomerular, isquemia segmentaria del glomérulo (ver Figuras 3 y 4) con subsecuente esclerosis capilar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.^[30]

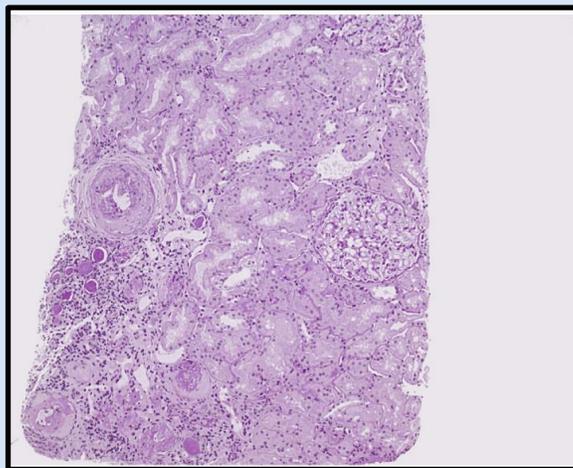


Figura 2. Biopsia renal de pacientes con ERCnt

Hallazgos consistentes con glomérulos esclerosados y lesión tubulointerstitial crónica inespecífica (tinción ácido peryódico de Schiff).

Fuente: Tomado de Lusco MA.^[31]

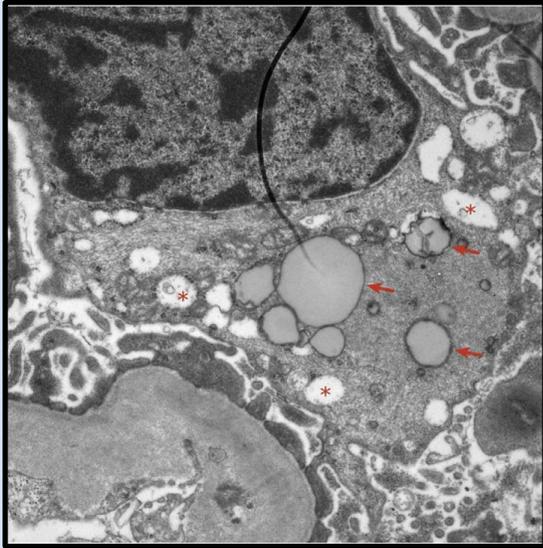


Figura 4. Microscopía electrónica en paciente con ERCnt.

Cuerpos similares a lipofuscina (flechas) y vacuolas (asteriscos) en el citoplasma de un podocito, con borramiento parcial de los “pies” de los podocitos.

Fuente: Tomado de Lusco MA.^[31]

PREVENCIÓN

Las causas de la ERCnt, no están completamente identificadas; esto representa una limitante en la determinación y creación de una terapéutica dirigida. Las campañas de prevención primaria y secundaria son importantes para educar a las personas sobre conductas protectoras para el riñón. Por el momento, es crucial limitar las circunstancias que precipitan el desarrollo de la enfermedad, evitando la deshidratación por medio de la ingesta constante de agua. Se recomienda una pausa laboral para evitar el estrés térmico, estipulando horas delimitadas de exposición al sol e implementando intervalos de reposo bajo la sombra, promoviendo el uso de ropa con protección solar.^[32] La exposición a agroquímicos y metales pesados puede supervisarse con la medición regular de niveles aceptables en conjunto con políticas públicas que reduzcan el uso de los agroquímicos y fomenten el uso de equipo de

protección personal. Además, se recomienda evitar el consumo de bebidas altas en fructosa y alcohol.

Es fundamental limitar el empleo de fármacos o sustancias que alteren la dinámica renal como los AINES. Los riesgos socioculturales, como pobre acceso al agua, marginación social, desatención en salud, entre otros, juegan un papel importante en la progresión de la ERCnt. Dado que esta condición progresa de manera silenciosa, el diagnóstico temprano debe ser prioridad. Es por ello que se recomienda extender los esfuerzos para detectar la pérdida de función renal desde temprano, además de estimular la creación de centros para mejorar el acceso a las biopsias renales para confirmar diagnóstico y poder evaluar los pronósticos. La vigilancia epidemiológica sobre las áreas de mayor riesgo es crucial para poder programar planes de acción.

PRONÓSTICO

El pronóstico para ERCnt es muy variable, con tasas de hasta 8,4% de progresión a ERC avanzada. En algunos estudios se ha documentado una progresión rápida a ERC, con una media alrededor de 100 días luego del diagnóstico de ERC estadio 4, con tasas de deterioro anual en la TFGe que varían desde los 4 mL/min/1,73 m² hasta los 18 mL/min/1,73 m². Entre los factores que predicen progresión a ERC avanzada se encuentra edad \geq 30 años y más de 2 años cortando caña de azúcar.^[33,34]

Si bien la mayor incidencia de estos casos se da en áreas con menor acceso a hemodiálisis, aún en grupos de pacientes que se someten a hemodiálisis oportunamente se presentan altas tasas de mortalidad, sugiriendo que existen otros factores pronósticos con alta predicción de progresión como lo son la presencia de comorbilidades, como la anemia, pobre estado nutricional, desarrollo temprano de falla renal y la aparición de

<https://revistas.up.ac.pa/index.php/revistamedicocientifica>

parestesias.^[33] Algunos predictores de disminución de la progresión evaluados han sido la toma de descansos en horas laborales, niveles de hemoglobina > 13 g/dL en hombres y > 12 g/dL en mujeres, y control en niveles de ácido úrico.^[35]

TRATAMIENTO

Actualmente, el tratamiento de ERCnt es el mismo que el de una ERC tradicional por cualquier otra causa. Una vez hay daño renal establecido, el tratamiento se enfoca en evitar sus consecuencias. Se deben vigilar los niveles de electrolitos y en caso de ser necesario, se utilizan suplementos de potasio, magnesio y sodio. En caso de hipokalemia por el daño intersticial avanzado, se pueden recomendar los diuréticos ahorradores de potasio a bajas dosis, siempre y cuando sea tolerado con buen nivel de presión arterial.^[36] Se desaconseja el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona en caso de presión arterial normal y estados avanzados de ERC, ya que se disminuirá el flujo plasmático renal (FPR), elevando el riesgo de lesión renal.

Para el manejo de hiperuricemia en la ERCnt, se ha estudiado el uso de los inhibidores de la xantina-oxidasa, ya que reducen significativamente las concentraciones intratubulares de ácido úrico al disminuir el estrés oxidativo, la activación de la caspasa 1 y consecuentemente, el inflammasoma, generando un efecto nefroprotector. Por otro lado, el uso de bicarbonato de sodio es ampliamente recomendado para incrementar la solubilidad de cristales de urato, alcalinizando la orina que protege los túbulos en los eventos de rabdomiólisis subclínica, además de prevenir la progresión de la acidosis metabólica característica de la ERC.^[37] En caso de que se presente una ERC avanzada, se debe ofrecer al paciente terapia de reemplazo renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis).

CONCLUSIONES

La ERCnt es un trastorno tubulointersticial crónico de etiología desconocida y multifactorial que incluye deshidratación inducida por exposición a estrés térmico, esfuerzo físico extremo y toxinas ambientales y ocupacionales. Para definir clínicamente casos confirmados, se utilizan criterios clínicos aceptados como herramienta de vigilancia de la salud, antecedente de riesgo laboral y ausencia de causas tradicionales. En el caso de que esté disponible, se puede emplear una biopsia renal para la confirmación del diagnóstico. El enfoque terapéutico más importante es prevenir los eventos precipitantes y manejar las complicaciones relacionadas con la ERC de manera oportuna. Se necesita más inversión para continuar la investigación de la etiología. Es considerable la educación de los pacientes en riesgo, de los médicos y del sistema de salud, para lograr un enfoque completo, mientras se continúa investigando el origen de esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Karan Raj Singh.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Cockwell P, Fisher LA. The global burden of chronic kidney disease. *The Lancet*. [Internet]. 2020 febrero 29;395(10225):662–4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32977-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32977-0).
- [2] Courville K, Bustamante N, Hurtado B, Pecchio M, Rodríguez C, Núñez-Samudio V, et al. Chronic kidney disease of nontraditional causes in central Panama. *BMC Nephrol*. [Internet]. 2022 agosto 5;23(1):275. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-022-02907-3>.
- [3] Velásquez IM, Castro F, Gómez B, Cuero C, Motta J. Chronic Kidney Disease in Panama: Results From the PREFREC Study and National Mortality Trends. *Kidney Int Rep*. [Internet]. 2017 noviembre 1;2(6):1032–41. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.05.016>.
- [4] Fernando BNTW, Alli-Shaik A, Hamege RKD, Badurdeen Z, Hettiarachchi TW, Abeyesundara HTK, et al. Pilot Study of Renal Urinary Biomarkers for Diagnosis of CKD of Uncertain Etiology. *Kidney Int Rep*. [Internet]. 2019 octubre;4(10):1401–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.07.009>.
- [5] Edirisinghe E a. NV, Manthritilake H, Pitawala HMTGA, Dharmagunawardhane HA, Wijayawardane RL. Geochemical and isotopic evidences from groundwater and surface water for understanding of natural contamination in chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) endemic zones in Sri Lanka. *Isotopes Environ Health Stud*. [Internet]. 2018 junio;54(3):244–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10256016.2017.1377704>.
- [6] Gordon C, Patiño H, Valdes R. Clústers geoespaciales de altas tasas de morbi- mortalidad por enfermedad renal crónica en Panamá. [Internet]. 2018 octubre 26. Disponible en: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.10617.93289>.
- [7] Herath C. Chronic interstitial nephritis of agricultural communities: continuing with the term CKDu (chronic kidney disease of unknown cause) is detrimental. *Kidney Int*. [Internet]. 2020 septiembre 1;98(3):786. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.014>.
- [8] Mendley SR, Levin A, Correa-Rotter R, Joubert B, Whelan E, Curwin B, et al. Chronic Kidney Diseases in Agricultural Communities Report from a Workshop. *Kidney Int*. [Internet]. 2019 noviembre;96(5):1071–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.06.024>.
- [9] Marín Trigueros D, Guadamuz Hernandez S, Suarez Brenes G, Salas Garita F. Nefropatía Mesoamericana. *Med. leg. Costa Rica* [Internet]. 2020 marzo; 37 (1): 121-129. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100121&lng=en.
- [10] Schlader ZJ, Hostler D, Parker MD, Pryor RR, Lohr JW, Johnson BD, et al. The Potential for Renal Injury Elicited by Physical Work in the Heat. *Nutrients*. [Internet]. 2019 septiembre 4;11(9):2087. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11092087>.
- [11] Fitria L, Prihartono NA, Ramdhan DH, Wahyono TYM, Kongtip P, Woskie S. Environmental and Occupational Risk Factors Associated with Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in West Javanese Rice Farmers, Indonesia. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. 2020 junio;17(12):4521. Disponible: <https://doi.org/10.3390/ijerph17124521>.
- [12] Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med*. [Internet]. 2019 mayo 9;380(19):1843–52. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813869>.
- [13] Xu S, Yi X, Liu W, Zhang C, Massey IY, Yang F, et al. A Review of Nephrotoxicity of Microcystins. *Toxins*. [Internet]. 2020 octubre 31;12(11):693. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/toxins12110693>.
- [14] 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*. [Internet]. 2011 octubre;13(4):14–22. Disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2011V13.N4.5>.
- [15] De Silva PMCS, Mohammed Abdul KS, Eakanayake EMDV, Jayasinghe SS, Jayasumana C, Asanthi HB, et al. Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. *PLoS Negl Trop Dis*. [Internet]. 2016 septiembre;10(9):e0004979. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004979>.
- [16] Nayak S, Rehman T, Patel K, Dash P, Alice A, Kanungo S, et al. Factors Associated with Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (CKDu): A Systematic Review. *Healthcare*. [Internet]. 2023 enero;11(4):551. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare11040551>.
- [17] Sunil-Chandra NP, Jayaweera JAAS, Kumbukgolla W, Jayasundara MVML. Association of Hantavirus Infections and Leptospirosis With the Occurrence of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology in the North Central Province of Sri Lanka: A Prospective Study With Patients and Healthy Persons. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020; 10. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.556737>.

- [18] Madero M. Is an Environmental Nephrotoxin the Primary Cause of CKDu (Mesoamerican Nephropathy)? Commentary. *Kidney360*. [Internet]. 2020 julio;1(7):602. Disponible en: <https://doi.org/10.34067/KID.0003412020>.
- [19] Fischer RSB, Mandayam S, Chavarria D, Vangala C, Nolan MS, Garcia LL, et al. Clinical Evidence of Acute Mesoamerican Nephropathy. *Am J Trop Med Hyg*. [Internet]. 2017 octubre;97(4):1247–56. Disponible en: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0260>.
- [20] Dally M, Butler-Dawson J, Cruz A, Krisher L, Johnson RJ, Asensio C, et al. Longitudinal trends in renal function among first time sugarcane harvesters in Guatemala. Bolignano D, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 marzo 6;15(3):e0229413. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229413>.
- [21] Fernando WBNT, Hettiarachchi TW, Sudeshika T, Badurdeen Z, Abeysundara H, Ranasinghe S, et al. Snap shot view on anaemia in chronic kidney disease of uncertain aetiology. *Nephrology* [Internet]. 2019;24(10):1033–40. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nep.13545>.
- [22] Caplin B, Yang CW, Anand S, Levin A, Madero M, Saran R, et al. The International Society of Nephrology's International Consortium of Collaborators on Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: report of the working group on approaches to population-level detection strategies and recommendations for a minimum dataset. *Kidney Int* [Internet]. 2019 enero; 95(1):4–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.019>.
- [23] 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* [Internet]. 2016 diciembre 1;6(12):e011034. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011034>.
- [24] Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of Unknown Origin in Central America: The Case for a Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 marzo; 63(3):506–20. Disponible: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.062>.
- [25] Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013;62(5):908-918. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.05.019>.
- [26] Stalin P, Purty AJ, Abraham G. Distribution and Determinants of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: A Brief Overview. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2020; 30(4):241–4. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_313_18.
- [27] Nanayakkara S, Senevirathna STMLD, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, et al. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* [Internet]. 2012 marzo; 17(2):109–17. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12199-011-0224-z>.
- [28] Wijetunge S, Ratnatunga NVI, Abeysekera TDJ, Wazil AWM, Selvarajah M. Endemic chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka: Correlation of pathology with clinical stages. *Indian J Nephrol* [Internet]. 2015; 25(5):274–80. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0971-4065.145095>.
- [29] Ferreiro, Alejandro et al. Confirmed clinical case of chronic kidney disease of nontraditional causes in agricultural communities in Central America: a case definition for surveillance. *Revista Panamericana de Salud Pública* [Internet]. 2016 noviembre; 40(5):301–8. Disponible en: [ISSN 1680-5348](https://doi.org/10.1186/1680-5348).
- [30] López-Marín L, et al. Histopathology of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Salvadoran Agricultural Communities. *MEDICC Rev* [Internet]. 2014; 16(2):49–54. Disponible en: <https://doi.org/10.37757/MR2014.V16.N2.8>.
- [31] Lusco MA, Fogo AB, Wernerson AÖ, Najafian B, Alpers CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: CKD of Unknown Cause (CKDu); Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* [Internet]. 2017 septiembre; 70(3):e17–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.07.001>.
- [32] Glaser J, Hansson E, Weiss I, Wesseling C, Jakobsson K, Ekström U, et al. Preventing kidney injury among sugarcane workers: promising evidence from enhanced workplace interventions. *Occup Environ Med* [Internet]. 2020 agosto 1;77(8):527–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106406>.
- [33] Fischer RSB, Vangala C, Mandayam S, Chavarria D, García-Trabanino R, Garcia F, et al. Clinical markers to predict progression from acute to chronic kidney disease in Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2018 diciembre; 94(6):1205–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.020>.
- [34] Yang X, Wu H, Li H. Dehydration-associated chronic kidney disease: a novel case of kidney failure in China. *BMC Nephrol* [Internet]. 2020 mayo 4;21(1):159. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01804-x>.

- [35] Atanda A, Henry J, Samuel G, Fadiran O, Frederick C, Omole O, et al. Hyperuricemia-associated Mesoamerican Nephropathy: Case Report and Review of Literature. *Cureus* [Internet]. 2018 septiembre 11. 10(9):e3282. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.3282>.
- [36] Valdivia Mazeyra MF, Muñoz Ramos P, Serrano R, Alonso Riaño M, Gil Giraldo Y, Quiroga B. Mesoamerican nephropathy: A not so unknown chronic kidney disease. *Nefrol Engl Ed* [Internet]. 2021 noviembre 1;41(6):612–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.12.009>.
- [37] Goraya N, Wesson DE. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2019 mayo; 28(3):267–77. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000491>.