



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Enfermedad renal crónica de las comunidades agrícolas, una revisión de la literatura

John Fredy Nieto-Ríos^{1,2}, Camilo Andrés García-Prada², Daniel Vesga-Martín³, Manuela Obregón-Giraldo³, Lina María-Serna-Higueta⁴

¹ Internista Nefrólogo, Departamento de Nefrología y Trasplante Renal Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

² Internista Nefrólogo, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico, Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁴ Pediatra Nefrólogo, Eberhard Karls University, Institute for Clinical Epidemiology und Applied Biometrics, Tuebingen, Germany.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Enfermedad Renal Crónica;
Enfermedades Renales;
Epidemiología;
Insuficiencia Renal;
Nefritis Intersticial;
Poblaciones Agrícolas;
Salud Pública

KEYWORDS

Epidemiology;
Kidney Diseases;
Nephritis, Interstitial;
Public Health;
Renal Insufficiency, Chronic;
Renal Insufficiency;
Rural Population

Recibido. Abril 5 de 2020

Aceptado: junio 29 de 2021

Correspondencia:

John Fredy Nieto-Ríos,
johnfredynieto@gmail.com

Cómo citar: Nieto-Ríos JF, García-Prada CA, Vesga-Martín D, Obregón-Giraldo M, Serna-Higueta LM. Enfermedad renal crónica de las comunidades agrícolas, una revisión de la literatura. *Iatreia*. 2022 Abr-Jun;(35):131-40. DOI 10.17533/udea.iatreia.136.

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la alteración funcional o estructural progresiva de los riñones que persiste por 3 meses o más. Esta enfermedad afecta el 10 al 15 % de la población mundial, siendo la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las glomerulopatías primarias y las enfermedades genéticas las etiologías más frecuentemente asociadas. Sin embargo, en los países pobres se reportan otras enfermedades causantes de la ERC; entre ellas la nefropatía mesoamericana (NM). La NM se presenta principalmente en la población masculina joven, lo cual lleva a pérdida de la vida laboral productiva. En Colombia hay una alta prevalencia de ERC con etiología no estudiada (mal llamada desconocida) y hay pocas investigaciones de la ERC en las comunidades agrícolas. Teniendo en cuenta que la población campesina de Colombia se expone a noxas climáticas y laborales similares a Mesoamérica, es posible que esta nefropatía también sea una causa de ERC en nuestra población. El presente artículo hace una revisión de la ERC de las comunidades agrícolas, con el fin de sensibilizar el personal de salud en la importancia de la búsqueda de esta enfermedad en la población vulnerable, lo cual podría impactar de una forma positiva en la salud de los agricultores y campesinos.

SUMMARY**Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities, review of the literature**

Chronic kidney disease (CKD) is defined as an abnormality of the kidney structure or function for ≥ 3 months. This disease affects 10% to 15% of the world's population, with diabetes, arterial hypertension, primary glomerulopathies and genetic disorders being the most common etiologies associated with this disease worldwide. Nevertheless, in low-income countries, other diseases causing CKD are also

reported; among them, Mesoamerican nephropathy, which is a common cause of CKD in Mesoamerica, especially in the young male population, leading to loss of productive working capacity. In Colombia, the prevalence of CKD with unknown etiology is high and there are few studies on chronic kidney disease in agricultural communities, given that the agricultural population in Colombia is exposed to harmful climatic and occupational agents similar to those in Mesoamerica, it is possible that this nephropathy is also a cause of CKD in our population. This article provides an overview of CKD in agricultural communities to sensitize health workers to the importance of screening for this disease in vulnerable populations, which could have a positive impact on the health of farmers.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la alteración funcional o estructural progresiva de los riñones que persiste por más de 3 meses (1). Esta enfermedad es secundaria a un conjunto de condiciones que, de no ser tratadas adecuadamente, llevarán a una lesión renal potencialmente irreversible. Entre las

principales causas de ERC en el mundo se encuentran la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las enfermedades glomerulares primarias, las enfermedades genéticas, entre otras (2,3). Aunque en la actualidad se ha observado una mejoría en el diagnóstico etiológico de la ERC (4), en las últimas dos décadas se han reportado múltiples casos de ERC de etiología desconocida en la región de Mesoamérica, principalmente reseñados en conglomerados de comunidades agrícolas socialmente vulnerables, siendo más frecuente en hombres trabajadores y de especial gravedad en los cortadores de caña de azúcar, sin relación con los factores de riesgo tradicionales de ERC. Esta nefropatía de origen poco claro se ha descrito en la región de Mesoamérica (Figura 1), la cual está compuesta por el sureste de México, Guatemala, Belice, El Salvador, el occidente de Nicaragua, Honduras y el noroccidente de Costa Rica (5) y afecta principalmente a las comunidades agrícolas. Fue descrita por primera vez en el 2002, cuando el grupo de investigación de Trabanino reportó que hasta el 67 % de la población con ERC del hospital Rosales en El Salvador tenía una etiología desconocida de su nefropatía (6). Desde entonces han sido publicados múltiples reportes consistentes con una nefropatía de origen desconocido altamente prevalente en Mesoamérica (7,8).

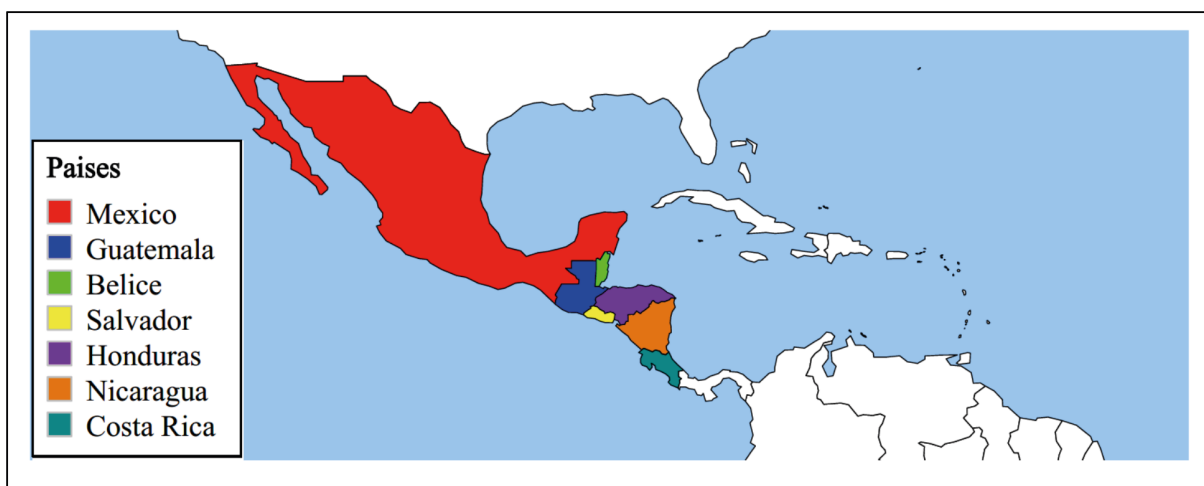


Figura 1. Países en donde se han reportado pacientes con nefropatía mesoamericana (Región de Mesoamérica) Fuente: tomado de (5)

Epidemiología

En esta región la incidencia de ERC es desproporcionadamente alta a pesar de la ausencia de factores de riesgo identificables para la enfermedad; esto comparado con Estados Unidos, donde factores de riesgo para ERC como diabetes, obesidad e hipertensión son altamente prevalentes. En el año 2013, las tasas de mortalidad ajustadas por edad y por ERC en países centroamericanos como Belice (11,51 x 100.000 habitantes), Costa Rica (6,64 x 100.000 habitantes), El Salvador (47,46 x 100.000 habitantes), Guatemala (14,7 x 100.000 habitantes), Honduras (8,59 x 100.000 habitantes), Nicaragua (36,67 x 100.000 habitantes) y Panamá (9,52 x 100.000 habitantes), fueron elevadas en comparación con su país vecino Estados Unidos (4,58 x 100.000 habitantes) (9). La alta prevalencia de la ERC en esta región geográfica motivó a la realización de estudios epidemiológicos locales, los cuales identificaron una nefropatía con una fisiopatología multifactorial, única de esta región. Por esto, se ha denominado como nefropatía mesoamericana (NM) y recientemente enfermedad renal de las comunidades agrícolas de Centroamérica o también nefritis intersticial crónica de comunidades agrícolas (10,11).

En Colombia, la cuenta de alto costo reporta una incidencia de la ERC en el año 2019 de 3,5 casos por 1000 habitantes, donde las principales causas de ERC son la hipertensión arterial, otros tipos de enfermedad cardiovascular y la diabetes mellitus tipo II (2). Sin embargo, se han recibido reportes en los últimos 4 años de un incremento en el número de pacientes pertenecientes a comunidades indígenas, que buscan atención médica debido a urgencias dialíticas; lo que hace sospechar una posible presencia de NM en la población Colombiana (12).

La NM característicamente se presenta en población joven (30-50 años), principalmente de sexo masculino (relación hombre: mujer 3-4:1) y pertenecientes a comunidades agrícolas que trabajan predominantemente en los ingenios de caña de azúcar; usualmente estos pacientes no tienen antecedentes de enfermedades renales y no reportan los factores de riesgo tradicionales para ERC. En la biopsia renal se encuentra nefritis intersticial crónica (7,13,14).

Factores de riesgo

Diferentes factores de riesgo se han asociado a la NM, los cuales incluyen factores inherentes a la población, así como aquellos agravantes de la enfermedad (5). Entre los factores inherentes se reportan:

- Exposición a tóxicos: productos de fumigación, herbicidas, plaguicidas, paraquat, clorpirifos y glifosato, entre otros.
- Exposición a metales pesados: arsénico, Cadmio, plomo o sílice.
- Consumo de gran cantidad de caña de azúcar
- Prácticas agotadoras de trabajo agrícola: deshidratación, golpes de calor repetitivos con recuperación inadecuada, rhabdomiólisis, uricosuria y cristaluria.

Entre los factores agravantes para el desarrollo de una nefropatía crónica se encuentran el envejecimiento, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la obesidad (15,16).

Fisiopatología de la NM

Entre los mecanismos fisiopatológicos que explican el origen de la NM está el denominado estrés térmico, en el cual el esfuerzo físico extenuante bajo condiciones de intenso calor como producto de la actividad laboral, expone a los individuos a episodios frecuentes de deshidratación, con depleción de volumen y rhabdomiólisis; esto lleva a eventos repetitivos de lesión renal aguda generando una lesión tubular persistente, glomeruloesclerosis e hiperfiltración en los glomérulos restantes que va a llevar a esclerosis segmentaria. Por otro lado, al combinarse otros factores de riesgo como el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el manejo del dolor producto de la actividad diaria, esto lleva a una disminución en la perfusión renal, con isquemia crónica, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la reabsorción de sodio y excreción de potasio, hallazgo característico de la NM (17-19). Otros factores asociados con esta enfermedad como la exposición a metales pesados o productos agroquímicos; y las condiciones inherentes al estado socioeconómico de base como el bajo peso al nacer, la prematuridad y la desnutrición, terminan

por producir una nefropatía crónica avanzada de etiología multifactorial. Esta teoría explicaría porque esta nefropatía es mucho más común en hombres jóvenes, agricultores y de estratos socioeconómicos bajos (17).

Uno de los estudios que respalda esta teoría es el realizado por el Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET) y el Programa salud, trabajo y ambiente (SALTRA), en la provincia de Guacacaste en Costa Rica entre el año 2009 y 2012 en trabajadores de un ingenio de caña de azúcar. Se encontró que los trabajadores que cortaban caña de azúcar presentaban una pérdida de hasta 405 Kcal/hora a temperatura ambiente de 26°C, asociada con una deshidratación marcada. Estos trabajadores consumían en promedio 5 litros de agua al día, a pesar de lo cual pierden en promedio 0,5 Kg de peso por jornada laboral, con un aumento de hasta un 25 % de la creatinina sérica, una elevación del 27 al 43 % de los niveles de ácido úrico y una disminución del pH urinario con incremento de la densidad urinaria (>1,020); hallazgos altamente sugestivos de una deshidratación persistente y que no se observó en los trabajadores de oficina (20,21).

Posteriormente, se realizaron diferentes estudios donde se practicaron biopsias renales a los pacientes que trabajaban en los ingenios y tenían cuadros de nefropatía crónica de etiología no clara. Dichas biopsias mostraron atrofia tubular y fibrosis intersticial leve a moderada en estadios tempranos; glomerulosclerosis, hipertrofia glomerular e isquemia glomerular con engrosamiento de la cápsula de Bowman y corrugaciones de la membrana basal glomerular en estadios más avanzados. Llamativamente, estas biopsias tenían una inmunofluorescencia negativa y lesiones vasculares mínimas (14,22,23).

Hay estudios que comparan el estado general de los trabajadores del ingenio en las etapas pre y post zafra (jornada laboral de corte de caña de azúcar), los cuales evidencian que los niveles de malondialdehído, un marcador de estrés oxidativo sistémico, se incrementa de forma marcada en la etapa post zafra, asociado además con un incremento en los

marcadores de deshidratación tales como la taquicardia, aumento del hematocrito, aumento de la creatinina, disminución del sodio urinario y aumento de la densidad urinaria. Por otro lado, también se encontró evidencia de rabdomiólisis post zafra (24).

Tradicionalmente, los trabajadores de los ingenios realizan su rehidratación durante sus extensas jornadas laborales con el jugo de caña de azúcar, el cual es rico en fructosa. La deshidratación post zafra lleva a una hiperosmolaridad sérica que produce un incremento de la actividad de la aldosa reductasa a nivel de la corteza renal. Esto lleva a la conversión de la glucosa consumida por el jugo de la caña de azúcar en sorbitol, que en presencia del sorbitol deshidrogenasa se convierte en fructosa y que a su vez se transforma en fructoquinasa deshidrogenada. La fructoquinasa deshidrogenada lleva a un estrés oxidativo con gran producción de citoquinas y estrés tubular secundario (25-27). Todo esto, sumado al consumo crónico de AINES, podría contribuir a que los individuos que laboran en los ingenios desarrollen nefritis tubulointersticial crónica. Esta teoría ha sido comprobada en modelos animales, en los cuales al rehidratar con soluciones ricas en glucosa a un grupo controlado de ratones, se vio un aumento en los niveles de sorbitol y fructosa, con aumento secundario de la creatinina sérica y niveles de lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NAGL) en la orina, con posteriores biopsias renales que evidenciaron infiltración de macrófagos y fibrosis temprana de los túbulos proximales (28).

Todos estos eventos son la base teórica que nos explica los puntos extra en la fisiopatología de la NM (Figura 2): por un lado, la deshidratación, la elevación del ácido úrico, sumado a dietas ricas en fructosa, llevan a constricción de la arteriola renal e hipoperfusión glomerular, hechos confirmados en modelos animales (29-31). Adicionalmente, a medida que se acidifica la orina, se produce una precipitación del ácido úrico con formación de cristales, lo que puede producir lesión renal y explicar el dolor o dificultad que tienen estos pacientes para la evacuación de la orina (32).

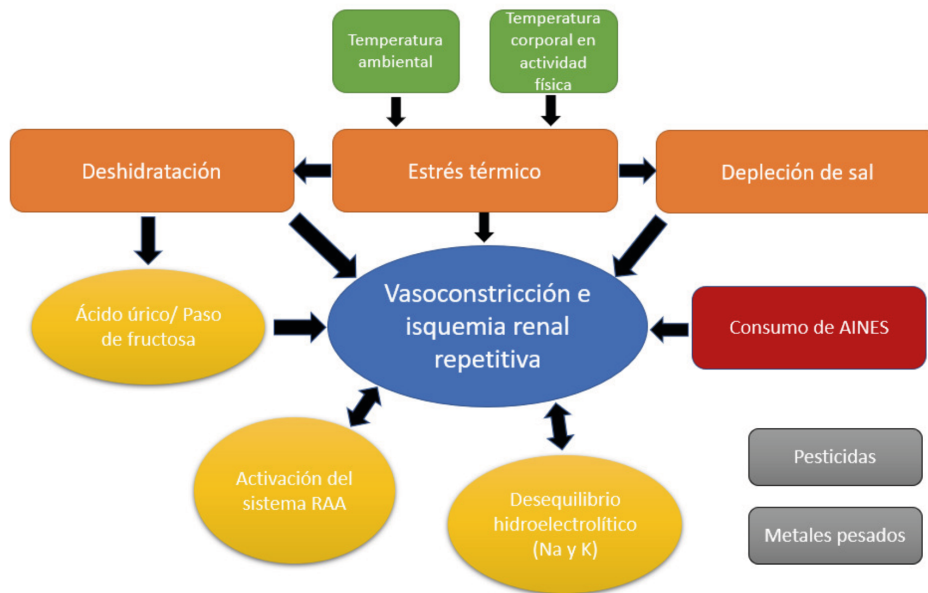


Figura 2. Fisiopatología propuesta para NM. Fuente: creación propia

Si bien estos hallazgos clínicos y patológicos han sido predominante descritos en las comunidades agrícolas mesoamericanas, hay evidencia de que este proceso fisiopatológico tiene presencia en las comunidades agrícolas de otras partes del mundo (33,34). Por ejemplo, en Sri Lanka las plantaciones de caña de azúcar ofrecen factores de riesgo muy similares a los previamente expuestos en los ingenios mesoamericanos, como un alto reporte de uso elevado de AINES y rehidratación post zafra con jugo de caña de azúcar en los trabajadores de los ingenios. Además, estos reportan disuria aséptica recurrente y presentan anomalías en los reflejos y nefropatía crónica de causa no clara; asociada con anomalías urinarias como hiperuricosuria, hipernatriuria, hipermagnesuria, hiperfosfaturia, hipercalciuria, proteinuria no marcada y trastornos séricos clásicos de la NM como hiperuricemia e hipocalcemia (35). Al realizarle biopsia renal a estos pacientes, se reporta en gran medida la presencia de fibrosis y atrofia tubular e infiltración intersticial mononuclear, hallazgos compatibles con nefritis tubulointersticial crónica, ampliamente descrita en la NM (22,36).

Presentación Clínica

Inicialmente, los pacientes con NM se caracterizaban por nunca haber recibido atención médica previa y consultar a los servicios médicos en estadios avanzados o con urgencia dialítica como debut de ERC (37). Al caracterizar mejor la enfermedad, se logró evidenciar que en sus estadios iniciales es poco sintomática, solo se reporta presencia de disuria aséptica ocasional relacionada con la actividad física intensa en ambientes calientes, debilidad muscular y presencia de calambres (38). Al examen físico la presión arterial suele ser normal o con tendencia a la baja y los reflejos osteomusculares suelen estar disminuidos. Estos hallazgos suelen relacionarse con hiperuricemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipocalcemia (hipopotasemia) hasta estadios avanzados de la enfermedad (este último hallazgo característico, que ayuda a diferenciarla de otras causas de ERC). Finalmente, hay aumento progresivo de los azoados previo al desarrollo de los hallazgos típicos de la ERC avanzada. Adicionalmente, estos pacientes tienen riñones imagenológicamente de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad del parénquima (39-41).

Enfoque diagnóstico

Ante la evidencia de la posibilidad de un fenómeno mundial, hay un llamado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para el diagnóstico de esta enfermedad, que podría ser una pandemia ignorada (42,43). Colombia no es ajena a esta problemática mundial. Se han recibido reportes en los últimos 4 años de un incremento en el número de pacientes pertenecientes a comunidades indígenas que buscan atención médica debido a urgencias dialíticas. Estas comunidades no tienen los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de nefropatía crónica y sus actividades laborales tienen condiciones muy similares a las descritas en los ingenios mesoamericanos, lo que hace altamente sospechosa la presencia de enfermedad renal de las

comunidades agrícolas en nuestro país (12). La invitación a partir de esta revisión es a realizar una búsqueda activa de esta enfermedad en las poblaciones de riego en nuestro país, especialmente en personas jóvenes, hombres, que realizan trabajos extenuantes con exposición a altas temperaturas, entre ellos trabajadores agrícolas, constructores, vendedores ambulantes, deportistas, población de áreas costeras como pescadores o trabajadores portuarios, entre otros (44). La tamización inicial debe realizarse con la medición de la presión arterial, creatinina sérica, uroanálisis y relación albuminuria/creatinuria. Los criterios diagnósticos propuestos están descritos en la tabla 1 y es importante tener en cuenta que para el diagnóstico de esta enfermedad, se debe realizar una exclusión juiciosa de los factores etiológicos tradicionales de nefropatía crónica (9).

Tabla 1. Propuesta diagnóstica de la enfermedad renal de las comunidades agrícolas

Requisitos	
NM sospechada	TFG < 60 ml/min/1,73m ² y/o albuminuria >30 mg/g y/o proteinuria >150 mg/g
NM probable	Todos los criterios de "NM sospechada" con presencia de hipocalcemia y/o hiperuricemia
NM confirmada	Todos los criterios de NM probable y hallazgos histopatológicos consistentes con NM en la biopsia renal = nefritis tubulointersticial crónica no infecciosa, autoinmune o asociada a medicamentos (pielonefritis y nefritis intersticial causadas por etiologías específicas deben ser excluidas de la definición)
Adicionalmente se requiere el siguiente requisito:	
<ul style="list-style-type: none">- Personas de comunidades agrícolas que trabajan en el área rural a temperaturas altas (principalmente en ingenios de corte de caña de azúcar)- En ausencia de HTA, DM, LRA, enfermedades autoinmunes, enfermedades glomerulares, enfermedad renal congénita, enfermedad renal obstructiva u otra enfermedad renal de causa conocida- Edad menor de 60 años- Los hallazgos se deben confirmar 12 semanas después de la valoración inicial	

DM: Diabetes mellitus, NM: Nefropatía mesoamericana, HTA: Hipertensión arterial, LRA: lesión renal aguda, TFG: tasa de filtración glomerular. Fuente: adaptado de (9)

Tratamiento

Ante la sospecha de NM, estos pacientes deben ser remitidos al nefrólogo para completar el estudio diagnóstico y etiológico apropiado, incluyendo biopsia renal. Debe ajustarse el manejo clínico y tratamiento de esta nefropatía según las guías de enfermedad

renal crónica de la Sociedad Latinoamericana de nefrología e hipertensión (SLANH) o del Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Entre las medidas preventivas más destacadas están: evitar los nefrotóxicos, especialmente los AINES y los alimentos con fructosa, reducir el estrés térmico y tener acceso

a una adecuada hidratación con agua y sales de rehidratación oral, como una recomendación universal. Algunos protocolos incluyen el suministro de agua para que los trabajadores agrícolas puedan beber un promedio de 3 a 5 litros/día. La valoración de la hidratación adecuada en los trabajadores se puede realizar midiendo el peso corporal antes y después de una jornada laboral, donde la disminución de peso al cabo de un día se traduce en la pérdida de volumen efectivo. Igualmente se recomiendan áreas de descanso con sombra, adecuada nutrición, manejo del estrés, así como cambios benéficos en los estilos de vida (45-48).

Por otro lado, se busca un diagnóstico precoz mediante la educación de los trabajadores, los programas de cribado en poblaciones de riesgo y la formación de los médicos de atención primaria en la implementación de los cribados, el diagnóstico de la enfermedad renal y su derivación oportuna al nefrólogo. Por ejemplo, en Costa Rica, los programas de capacitación para el personal de atención primaria y el desarrollo de una red de atención que conecta los tres niveles de atención, han llevado a un aumento en el diagnóstico precoz de ERC. La implementación de las medidas de prevención de NM implica la participación de múltiples actores de la industria saludable, los responsables políticos y las ONG que colaboran activamente en los procesos de educación de la población en áreas endémicas, buscando el desarrollo de una adecuada prevención y tratamiento de la salud renal (36).

El objetivo de esta revisión es fomentar la vigilancia epidemiológica de esta entidad en el continente, para así introducir la enfermedad renal de las comunidades agrícolas como una posible causa de ERC en pacientes sin etiología clara y que trabajen en condiciones ambientales similares a las descritas en los ingenios mesoamericanos. Lo anterior con el objetivo de instaurar medidas de prevención y detección temprana con determinación de presión arterial, uroanálisis, creatinina sérica y relación albuminuria/creatinuria, para impactar positivamente la salud renal de estas poblaciones.

CONCLUSIÓN

La ERC de las comunidades agrícolas es una causa prevalente de enfermedad renal en agricultores y

campesinos que se exponen constantemente a un ambiente de estrés térmico, con una dieta rica en fructuosa, consumo de analgésicos y con pobres medidas de hidratación. La prevención y detección oportunas son los pilares fundamentales para evitar esta enfermedad o controlar la progresión de la lesión renal en los pacientes que la presentan.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lopera-Medina M. Chronic Kidney Disease in Colombia: Health Needs and Response of the General System of Social Security in Health. *Rev Gerenc Polít Salud*. 2016;15(30):212-33.
2. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17088. DOI 10.1038/nrdp.2017.88.
3. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238-1252. DOI 10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
4. Tomlinson L, Wheeler D. Clinical evaluation and management of chronic kidney disease. In: Elsevier. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6 ed. España; Elsevier; 2019. p. 935-41.
5. Correa-Rotter R, Garcia-Trabanino R. Mesoamerican Nephropathy. *Semin Nephrol*. 2019;39(3):263-71. DOI 10.1016/j.semnephrol.2019.02.004.
6. Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;12(3):202-6. DOI 10.1590/s1020-49892002000900009.
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):506-20. DOI 10.1053/j.ajkd.2013.10.062.

8. Gonzalez-Quiroz M, Smpokou ET, Pearce N, Caplin B, Nitsch D. Identification of young adults at risk of an accelerated loss of kidney function in an area affected by Mesoamerican nephropathy. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):21. DOI 10.1186/s12882-018-1193-x.
9. Hoy W, Ordunez P. Epidemic of Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America. Case definitions, methodological basis and approaches for public health surveillance [internet]. Iris: Pan American Health Organization; 2017. [Consultado 2021 Ago 04]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34132>
10. García CJ. Nefropatía mesoamericana: enfermedad renal de las comunidades agrícolas de Centroamérica. *Rev Ces Med.* 2019;33(2):153-63.
11. Ramon-Garcia T, Cerdas M, Madero M, Jakobsson K, Barnoya J, Crowe J, et al. 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). *Nefrología Latinoamericana.* 2017;14(1):39-45. DOI 10.1016/j.nefrol.2016.11.001.
12. Aroca-Martinez G, Cadena-Bonfanti A. Buscan los primeros casos de nefropatía mesoamericana en Colombia [internet]. [Consultado: 2021 Ago 04]. Disponible en: <https://bit.ly/2VIOWUw>
13. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: a call for interdisciplinary research and action. *Am J Public Health.* 2013;103(11):1927-30. DOI 10.2105/AJPH.2013.301594.
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(5):908-18. DOI 10.1053/j.ajkd.2013.05.019.
15. Ordunez P, Nieto FJ, Martinez 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):280-6. DOI 10.1136/jech-2017-210023.
16. Valcke M, Lévassieur 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. DOI 10.1186/s12940-017-0254-0.
17. Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umana MP, Ramirez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med.* 2013;56(10):1157-64. DOI 10.1002/ajim.22204.
18. 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.
19. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1843-52. DOI 10.1056/NEJMra1813869.
20. Crowe J, Wesseling C, Robles-Ramírez A. Mesoamerican Nephropathy: Report from the First International Research Workshop on Mesoamerican nephron. Central American Institute for Studies on Toxic Substances (IRE-UNA) and Program on Work, Environment and Health in Central America (SALTRA) [Internet]. [Consultado 2021 Ago 04]. Disponible en: <https://bit.ly/3IB1an1>
21. Garcia-Trabanino R, Jarquin E, Wesseling C, Johnson RJ, Gonzalez-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. DOI 10.1016/j.envres.2015.07.007.
22. Lopez-Marin L, Chavez Y, Garcia XA, Flores WM, Garcia YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):49-54.
23. Jha V, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27 Suppl 3:iii32-8. DOI 10.1093/ndt/gfs113.
24. Santos UP, Zanetta DM, Terra-Filho M, Burdmann EA. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int.* 2015;87(4):792-9. DOI 10.1038/ki.2014.306.
25. Glushakova O, Kosugi T, Roncal C, Mu W, Heinig M, Cirillo P, et al. Fructose induces the inflammatory molecule ICAM-1 in endothelial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1712-20. DOI 10.1681/ASN.2007121304.
26. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketohehexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):545-53. DOI 10.1681/ASN.2008060576.

27. Lanaspá MA, Sánchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40732-44. DOI 10.1074/jbc.M112.399899.
28. 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. DOI 10.1038/ki.2013.492.
29. Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(5):761-71. DOI 10.1053/j.ajkd.2006.08.019.
30. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Ávila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237-47. DOI 10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
31. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(12):2888-97. DOI 10.1097/01.asn.0000034910.58454.f0.
32. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Roncal-Jimenez C, Lanaspá MA, Ishimoto T, Nakagawa T, et al. Hyperosmolarity drives hypertension and CKD--water and salt revisited. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(7):415-20. DOI 10.1038/nrneph.2014.76.
33. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(2):2125-47. DOI 10.3390/ijerph110202125.
34. Weaver VM, Fadrowski JJ, Jaar BG. Global dimensions of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): a modern era environmental and/or occupational nephropathy? *BMC Nephrol.* 2015;16:145. DOI 10.1186/s12882-015-0105-6.
35. 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.* 2017;32(2):234-41. DOI 10.1093/ndt/gfw346.
36. Wijetunge S, Ratnatunga NV, Abeysekera TD, Wazil AW, Selvarajah M. Endemic chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka: Correlation of pathology with clinical stages. *Indian J Nephrol.* 2015;25(5):274-80. DOI 10.4103/0971-4065.145095.
37. Correa R, Garcia T. Nefropatía mesoamericana: una nueva enfermedad renal crónica de alta relevancia regional. *Acta Med.* 2018;16:16-22.
38. Sanchez Polo V, Garcia-Trabanino R, Rodriguez G, Madero M. Mesoamerican Nephropathy (MeN): What We Know so Far. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2020;13:261-72. DOI 10.2147/IJNRD.S270709.
39. Wijkstrom J, Gonzalez-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):626-36. DOI 10.1053/j.ajkd.2016.10.036.
40. Ferreira A, Alvarez-Estevéz G, Cerdas-Calderon M, Cruz-Trujillo Z, Mena E, Reyes M, et al. Confirmed clinical case of chronic kidney disease of non-traditional causes in agricultural communities in Central America: a case definition for surveillance. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40(5):301-8.
41. 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.* 2018;10(9):e3282. DOI 10.7759/cureus.3282.
42. Pan American Health Organization. Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America. IRIS Institutional Repository for Information Sharing [internet]. [Consultado 2021 Ago 04]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/4718>
43. Balch O. Heat stress: the next global public health crisis? [Internet]. [Consultado: 2021 Ago 04]. Disponible en: <https://bit.ly/3xjobx6>
44. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión y la Fundación Mexicana del Riñón A.C. Guías Latinoamericanas de práctica clínica sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica. 1 ed. México: Programas Educativos, S.A; 2012.

45. Levi M, Kjellstrom T, Baldasseroni A. Impact of climate change on occupational health and productivity: a systematic literature review focusing on workplace heat. *Med Lav.* 2018;109(3):163-79. DOI 10.23749/mdl.v109i3.6851.
46. Adam-Poupart A, Smargiassi A, Busque MA, Duguay P, Fournier M, Zayed J, et al. Effect of summer outdoor temperatures on work-related injuries in Quebec (Canada). *Occup Environ Med.* 2015;72(5):338-45. DOI 10.1136/oemed-2014-102428.
47. Fatima SH, Rothmore P, Giles LC, Varghese BM, Bi P. Extreme heat and occupational injuries in different climate zones: A systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence. *Environ Int.* 2021;148:106384. DOI 10.1016/j.envint.2021.106384.
48. Adam-Poupart A, Smargiassi A, Busque MA, Duguay P, Fournier M, Zayed J, et al. Summer outdoor temperature and occupational heat-related illnesses in Quebec (Canada). *Environ Res.* 2014;134:339-44. DOI 10.1016/j.envres.2014.07.018.

