

Nefropatía Crónica Mesoamericana: Llamado A resolver multidisciplinariamente un misterio médico en Honduras

Menffis S. Valladares Sanchez

Jairo J. Vásquez Ortiz

Julia Nohemy Hernández Maradiaga

Suhaily Varinia Álvarez

Carlos Noé Cerrato

Nery E. Linarez Ochoa¹

Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional del Sur, Choluteca, Honduras.

Karla Funes

Universidad de Investigación Científica, Fundación Lucas para la Salud, Tegucigalpa, Honduras

Fidel Barahona

Secretaria de Salud, Honduras

Edgardo Benítez

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, Tegucigalpa, Honduras

Reyna M. Durón

*Universidad de Investigación Científica, Fundación Lucas para la Salud, Tegucigalpa, Honduras
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, Tegucigalpa, Honduras*

(Enviado: Septiembre, 2016. Aceptado para publicación: Diciembre, 2016)

Resumen:

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se manifiesta de forma multisistémica por diferentes procesos fisiopatológicos originados por anomalías de la función renal y el deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular. Las causas más frecuentes de la enfermedad son la nefropatía diabética y la nefropatía hipertensiva. Sin embargo, se ha reportado la existencia de la Nefropatía Crónica Mesoamericana (NCM) en la región sur en la costa del Pacífico de Mesoamérica. Se ha sugerido que la causa podría ser ambiental, relacionándose a la deshidratación y la exposición a agroquímicos. Para reducir la epidemia, son necesarias la prevención y la detección temprana especialmente en los grupos de riesgo. Esto requiere del esfuerzo colaborativo de investigadores biomédicos, biólogos, químicos y otros.

Palabras Claves: Nefropatía mesoamericana, Enfermedad renal crónica, Nefropatía endémica.

¹ Autor para correspondencia. Email: linareochoa@hotmail.com

Abstract:

Chronic Kidney Disease (CKD) ensues different pathophysiological processes that display abnormal renal function and a progressive impairment of the glomerular filtration rate. The most frequent causes of this disease are diabetic and hypertensive nephropathy. Nonetheless, it has been reported the existence of Mesoamerican Nephropathy (MeN) in the southern region of the Pacific coast of Mesoamerica. It has been suggested that the cause could be environmental, relating to dehydration and exposure to agricultural chemicals. To reduce the epidemic of chronic renal disease, prevention and early detection is imperative especially in risk groups. This requires the collaborative effort of biomedical, biological, and chemical researchers among others.

Keywords: Mesoamerican nephropathy, Chronic kidney disease, Endemic nephropathy.

1. Introducción

1.1 La función renal normal

Cada riñón humano contiene alrededor de 800,000 a 1,000,000 millón de nefronas, la unidad funcional del riñón. Se calcula que, a partir de los 40 años de edad, ocurre una pérdida del 10% de las nefronas funcionantes cada década. Cada nefrona está integrada por un glomérulo, una red de capilares glomerulares donde se filtra la sangre y un largo túbulo donde el líquido filtrado se convierte en orina (Guyton y Hall, 2016). Entre las múltiples funciones de los riñones está filtrar el plasma mediante la eliminación de las sustancias de desecho que se han ingerido o producido durante el metabolismo. A la vez, regula el volumen y la composición de líquidos corporales, las concentraciones de electrolitos, el equilibrio ácido-base y la presión arterial. Se encarga además de la secreción, metabolismo y excreción de hormonas. También sintetiza glucosa a partir de aminoácidos, gluconeogénesis (Guyton y Hall, 2016).

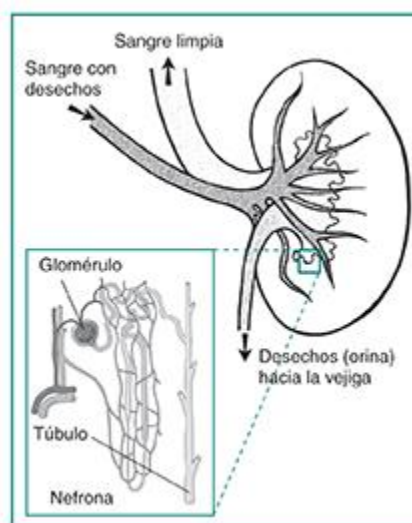


Figura 1. El riñón y su unidad funcional, la nefrona.

Fuente: Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK por sus siglas en inglés). Con permiso.

1.2 Enfermedad renal crónica y su fisiopatología

Según el Instituto Nacional de la Diabetes y las Enfermedades Digestivas y Renales La enfermedad renal crónica (ERC) se define como un daño renal o una tasa de filtración glomerular $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ durante tres o más meses. Daño renal se define como alteraciones patológicas o marcadores de daño renal en análisis de sangre, orina o de imagen (KDOQI, 2002). La fisiopatología de la ERC comprende dos conjuntos amplios de mecanismos lesivos:

- 1) Mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal (como ser complejos inmunitarios y mediadores de la inflamación, exposición a toxinas).
- 2) Un grupo de mecanismos progresivos que incluyen hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables restantes (Bargman et al, 2008; Foster et al, 2010).

2. Epidemiología de la ERC

2.1 Mundial

La ERC es reconocida como un importante problema de salud global (O'Donnell et al, 2011). En 2013, se estima que la ERC afectaría de 8-16% de la población mundial (Guyton y Hall, 2016; VanDervort, et al., 2014). La prevalencia de la ERC (estadios 3-5) en la población adulta es del 1.4 a 6.3%. En los países desarrollados, el número de pacientes con ERC y los que requieren terapia de reemplazo renal han aumentado constantemente, alcanzando niveles epidémicos, creciendo un 5 a 8% (Orantes et al, 2011). En Centroamérica se ha observado que en las últimas dos décadas aumentó la tasa de muerte por ERC por cada 100,000 habitantes: Nicaragua (42.8), El Salvador (41.9), Perú (19.1), Guatemala (13.6) y Panamá (12.3). Canadá y Cuba han notificado las tasas más bajas de mortalidad de la Región. Así, en Nicaragua y El Salvador la mortalidad fue 17 veces mayor comparada con Cuba; la tasa correspondiente a hombres triplicó la de las mujeres (OPS/OMS, CD52, 2013, OPS, 2012).

Aunque las estadísticas son escasas, se estima que para el año 2030, el 70% de los pacientes con enfermedad renal terminal (ERC en estadio 5), estarán en los países en desarrollo. Esto sugiere que la demanda de atención sobrepasará la capacidad presupuestaria de los sistemas de atención en salud (Orantes et al, 2011). Sin embargo, poco se sabe sobre la epidemiología de la enfermedad renal crónica en los países de ingresos bajos y medios. Además, hay probablemente determinantes de ERC que son distintos en los países en desarrollo (Meera et al, 2016).

2.2 Centroamérica y La Nefropatía Crónica Mesoamericana

Desde los inicios de 1990 se han reportado en Centroamérica casos de ERC no asociados con los factores de riesgo tradicionales, con afectación predominante en las comunidades agrícolas y en hombres agricultores (Orantes et al, 2014; García- Trabanino et al., 2005;

Harhay et al., 2015; Murray et al, 2015). A esta entidad de causa desconocida se le denominó como Nefropatía Crónica Mesoamericana (NCM) en un taller llevado a cabo en Costa Rica en el año 2012 (Cuadra, et al., 2006; Roncal-Jiménez et al, 2016). Los factores de riesgo principales parecen ser la exposición de agroquímicos, el trabajo de alta intensidad en ambientes calientes o de baja altitud lo que predisponen a la deshidratación (Wesseling et al, 2016; Bodin et al, 2016; Roncal-Jiménez et al., 2016; Laws, 2016; Ramírez-Rubio et al, 2016; Said y Hernández, 2015). La mayor parte de los pacientes afectados son hombres menores de 60 años que han trabajado en la agricultura bajo condiciones extremadamente arduas (García-Trabanino et al., 2016; García-Trabanino et al., 2016). Esta forma de ERC parece ocurrir en comorbilidad con otras patologías y combina factores de riesgo como ser años de trabajo agrícola y consumo de agua diario (Gorry, 2014; Lebov, 2015).

2.3 Honduras

En Honduras, de acuerdo a datos obtenidos del Departamento de Estadística de la Secretaría de Salud (SESAL, 2015) en los meses de enero a diciembre del 2015, el total de egresos por Insuficiencia Renal Terminal e Insuficiencia Renal Crónica No Especificada (como causa principal) fue de:

- Vivos: 143 personas, 90 hombres y 53 mujeres
- Egresos: 44 personas muertas, 32 hombres y 7 mujeres
- Municipios de mayor incidencia: Choluteca, Francisco Morazán, El Paraíso, Olancho y La Paz.

En el Departamento de Choluteca los pacientes se dializan hasta 3 veces por semana con un promedio de 4 horas al día con un costo por día de al menos USD 69.00 por paciente Diálisis de Honduras, empresa que brinda este servicio en la zona Sur de Honduras (Pérez SC, 2016). Esto representa un alto costo para el sistema de salud de un país en el cual el salario mínimo oscila al cambio actual, de L. 5,666.64 a L. 8,882.30 (USD 246-386) por mes.

3. Etiología y factores de riesgo asociados a ERC

Los factores de riesgo más comunes son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades auto inmunitarias, senectud, antepasados afroamericanos, antecedentes familiares de nefropatía, un episodio previo de insuficiencia renal aguda, la presencia de proteinuria, anormalidades del sedimento urinario o anormalidades estructurales de las vías urinarias (Zúniga et al, 2009; Fernández Cambler y Melgosa Hijosa, 2014; Bargman et al, 2008; Betlem et al, 2015; Zadeh-Kamyar et al, 2016). La causa más frecuente de ERC es la nefropatía secundaria a diabetes mellitus tipo 2 (Bargman et al., 2008; Castillo et al., 2014). La nefropatía hipertensiva es causa común de ERC en ancianos a causa de isquemia crónica con lesión de vasos finos y gruesos del sistema renovascular (Bargman et al, 2008; Betlem et al, 2015; Martínez-Castelao et al, 2014).

En Centroamérica en las últimas dos décadas se ha hablado de ERC de causas no tradicionales en la población rural (O'Donnell et al, 2011; VanDervort et al., 2014). Aun cuando la etiología de la NCM se considera hasta ahora un misterio, probablemente los agentes causales estén relacionados con un grupo de factores de riesgo que incluyen la deshidratación, sexo, bajo peso al nacer, malnutrición infantil, consumo del alcohol, edad, el estrés térmico, la automedicación con anti inflamatorios no esteroideos y plantas medicinales, así como la presencia natural de metales pesados y de toxinas químicas introducidas artificialmente en el aire, el agua y los suelos de las áreas donde estos pacientes viven y trabajan (KDOQI, 2002; Zúñiga et al, 2009; OPS/OMS, 2013) O'Donnell et al, 2011; VanDervort, et al., 2014; Orantes et al, 2011; Gracia- Trabanino et al., 2005; Gorry, 2014; Rodríguez et al., 2014; Wijkström et al, 2013)

4. Clasificación de la ERC

La nefropatía crónica se divide en 5 fases, de acuerdo con el filtrado glomerular (FG) estimado, como se muestra en la Tabla 1 (Bargman et al, 2008). Para clasificarla como fase 1 o fase 2 es necesaria la existencia de un defecto estructural o funcional acompañante (p. ej. proteinuria o hematuria), ya que el filtrado glomerular es normal o casi normal en estas fases. Los pacientes por lo general están asintomáticos hasta que se pierde una porción significativa de la función renal lo cual suele suceder durante la fase 4 y fase 5 de la nefropatía crónica. Sin embargo, las complicaciones como hipertensión arterial, anemia y enfermedad mineral ósea con frecuencia aparecen durante la fase 3 (Naves-Díaz et al, 2011; Bover et al, 2014).

Tabla 1. Clasificación de la nefropatía crónica por fases, aceptada por la iniciativa de resultados de calidad de la enfermedad renal.

Fases	Filtrado glomerular
0	>90 ml/min ^a
1	≥90 ml/min ^b
2	60-89 ml/min
3	30-59 ml/min
4	15-29 ml/min
5	<15 ml/min o diálisis

^aCon factores de riesgos de que surja nefropatía crónica.

^bCon daño renal demostrado (proteinuria persistente, sedimento urinario anormal, anormalidades en la biometría hemática y química en orina, estudios de imagen anormales).

Fuente: KDOQI, 2002

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y laboratoriales de las nefropatías crónicas y la uremia

Alteraciones	Manifestaciones
Hidroelectrolíticas	Expansión volumétrica, hiponatremia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia
Endocrino-metabólicas	Hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia por hipovitaminosis D, resistencia a carbohidratos, hiperuricemia, hipertrigliceridemia, menor concentración de lipoproteínas de alta densidad, malnutrición proteico-calórica, deficiencia en el crecimiento y desarrollo, infertilidad y disfunción sexual, amenorrea, amiloidosis vinculada con microglobulina β_2
Neuromusculares	Fatiga, trastornos del sueño, cefalea, trastornos de la función psíquica, letargo, asterixis, irritabilidad muscular, neuropatía periférica, mioclonus, convulsiones, coma, calambres musculares, miopatía
Cardiovasculares y pulmonares	Hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva o edema pulmonar, pericarditis, miocardiopatía hipertrófica o dilatada, pulmón urémico, aterosclerosis acelerada, hipotensión y arritmias, calcificación vascular
Dermatológicas	Palidez, hiperpigmentación, prurito, equimosis, dermopatía fibrótica nefrótica, escarcha urémica
Aparato gastrointestinal	Anorexia, náusea y vómito, gastroenteritis, úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal, ascitis idiopática, peritonitis
Hematológicas e inmunológicas	Anemia, linfocitopenia, diátesis, hemorrágica, mayor susceptibilidad a infecciones, leucopenia, trombocitopenia

Fuente: Bargman et al, 2008.

5. Diagnóstico

Para el diagnóstico de ERC todo paciente debe ser evaluado por factores de susceptibilidad o de inicio de enfermedad renal crónica. Aquellos con algún tipo de riesgo deben tener al menos una medición de creatinina plasmática para estimar la velocidad de filtración glomerular (VFG) y una medición de proteinuria (Zúniga et al, 2009; Martínez Ramírez, et al., 2011; Orozco, 2010).

La VFG se estima mediante fórmulas que consideran la creatinina plasmática y variables demográficas como edad, sexo y raza. Las fórmulas utilizadas derivan de estudios poblacionales y las más conocidas son las de Cockcroft-Gault y la de MDRD modificada (Zúniga et al, 2009; Fernández Cambor y Melgosa Hijosa, 2014; Castillo Remon et al., 2014; Orozco, 2010). El daño renal puede evidenciarse en exámenes de orina (ej. micro albuminuria). La micro albuminuria es una de los principales factores de riesgo independientes que predicen la progresión del daño renal (Fernández Cambor y Melgosa Hijosa, 2014, Zúniga et al, 2009; Orozco, 2010).

6. Tratamiento

El tratamiento de la ERC tiene como objetivo retrasar la pérdida progresiva de la función renal y prevenir o manejar complicaciones. Hay cuatro intervenciones que retrasan la progresión de la ERC: el control de la hipertensión, el uso de fármacos con efecto en el sistema bloqueador de renina angiotensina aldosterona (RAAS), un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de angiotensina II (ARA) para la hipertensión y albuminuria, control de la diabetes y la corrección de la acidosis metabólica (Foster et al, 2010; Martínez Ramírez, et al., 2011; Orozco, 2010; Vassalotti et al, 2016).

Tabla 3. Medidas de protección renal y cardiovascular en pacientes con ERC.

Medidas no farmacológicas	dieta adecuada para el control metabólico y restricción de sal (2,4 g/día) y proteínas, control de peso y ejercicio físico
Control de presión arterial	< 130/80 mmHg – si es necesario con 2 o más fármacos antihipertensivos
Reducción de la proteinuria (<0.5 g/24 horas)	debe ser objetivo e independiente del control de la presión arterial
Control de la dislipidemia	colesterol total <175 y cLDL <100 mg/dl
Anti agregación plaquetaria	dosis bajas de aspirina como prevención cardiovascular
Control de la diabetes mellitus	en pacientes con proceso HbA 1 c < 7,0%

Fuente: Marín, R. et al, 2009

6.1 Prevención

Para la prevención de la progresión a una enfermedad renal crónica se recomienda cambios de estilo de vida, como el cese del tabaco, una dieta baja en sodio (2,4 gr/día), restricción proteica de 0.8 gr/kg/día, mantener un IMC <25, circunferencia abdominal <102 cm en hombres y 88 cm en mujeres, y realizar ejercicio físico regularmente (Zúniga et al, 2009; Bover et al, 2014; Martínez Ramírez, et al., 2011). Además, es importante mantener adecuadamente controladas las enfermedades que pueden progresar a ERC como ser la hipertensión (objetivo: PA<130/80), diabetes mellitus (objetivo: HbA1c <7% y glicemia 70-126 mg/dl) y dislipidemia (objetivo: LDL cercano a 70 mg/dl) (Betlem et al, 2015; Bover, 2014; Orozco, 2010). Ver Figura 2.

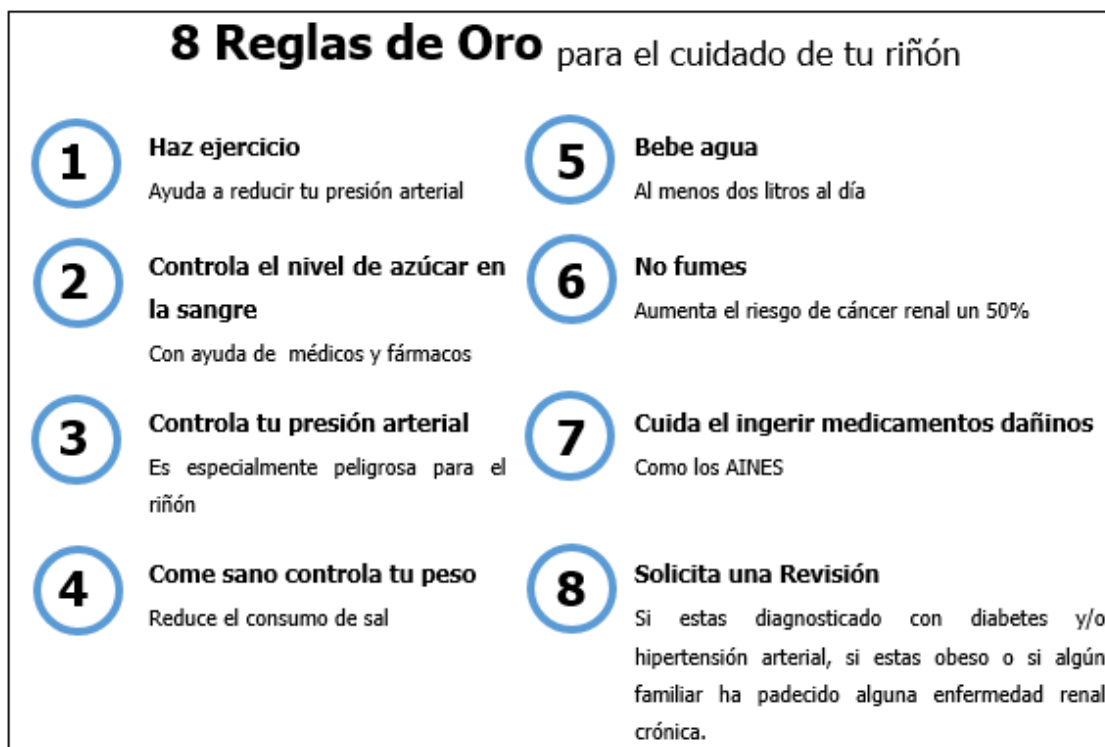


Figura 2. Reglas para el cuidado renal según World Kidney Day 2006-2016.

Fuente: www.worldkidneyday.org

7. Conclusiones

La ERC es un daño renal estructural o funcional que representa un factor de riesgo importante de morbilidad y mortalidad cardiovascular (Naves-Díaz, 2011; Bover et al, 2014). La ERC conlleva a la disfunción cognitiva y física y la mala calidad de vida. Las consecuencias adversas de la ERC se pueden prevenir con la identificación precoz de la enfermedad y mejorando el conocimiento sobre ella por parte de la población en riesgo (Meera Harhay et al., 2016; Lugones, 2002; Ware y Sherbourne, 1992; Alonso y Prieto, 1995; Jiménez e Ignacia, 1998).

Para poder brindar un diagnóstico temprano y mejor manejo a los grupos en riesgo de la región mesoamericana se necesitan más estudios a corto y largo plazo en los cuales se permita utilizar herramientas, tanto para identificar factores de riesgo y daños en el riñón como para realizar pruebas de vigilancia y prevención. Esto con el fin de disminuir la incidencia, la mortalidad, la morbilidad y los costos asociados al tratamiento de sustitución renal (Betlem et al, 2015; Orozco, 2010).

La necesidad de terapia sustitutiva renal ha aumentado en cifras alarmantes en los últimos años en Honduras, y con ello la tasa de mortalidad por ERC. Para reducir la epidemia, son necesarias la prevención y la detección temprana especialmente en los grupos de riesgo. Esto requiere del esfuerzo colaborativo de investigadores biomédicos, biólogos, químicos y otros

que puedan resolver el problema diagnóstico en la zona sur del país. Al momento de publicar este documento, los autores se encuentran haciendo estudio descriptivo clínico epidemiológico de los pacientes con ERC en diálisis en la región sur de Honduras. Esperamos poder interactuar con otros investigadores del área de la salud y otras relacionadas que puedan unirse a investigar las causas de esta patología en esta región del país.

Bibliografía

- Alonso, J., y Prieto, L. (1995). Versión española del SF-36, Cuestionario de Salud, un instrumento para la medida de resultados clínicos. *Med Clin* 104,771-776.
- Bargman, J. M., Skorecki, K. (2008). Nefropatía Crónica. En: Fauci A.S., Braunwald E., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., Loscalzo J. (Editores). *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 17a ed. New York: McGraw Hill.
- Betlem, S., Rodríguez Pascual, M., Ruipérez Guijarro, L., Ferré González, A., Cunillera Puertolas, O., Rodríguez Latre, L.M. (2015). Enfermedad renal crónica en Atención Primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Aten Primaria*; 47(4), 236-245.
- Bodin T., García-Trabanino R., Weiss I., Jarquín E., Glaser J., Jakobsson K., Lucas R.A., Wesseling C., Hogstedt C., Wegman D.H. (2016). WE Program Working Group. Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador: Phase 1. *Occup Environ Med*, 73(6), 409-16.
- Bover, Y., Martínez-Castelao, A., Górriz, J.L., Segura-de la Morena, J., Cebollada, J., Escalada, J., et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Rev Med Nefrología*, 34(2).
- Castillo Remón, I., Casado Méndez, P., López Labrada, R., Zamora, R.Y. (2014). Eficacia de las fórmulas MDRD-abreviada y Cockcroft-Gault para la detección de insuficiencia renal crónica en la atención primaria. *MEDISAN*, 18(2), 184-190.
- Cuadra, S.N., Jakobsson, K., Hogstedt, C., Wesseling, C. (2006). Chronic Kidney Disease: Assessment of Current Knowledge and Feasibility for Regional Research Collaboration in Central America. Heredia, Costa Rica: SALTRA, *Work & Health Series*, 97, 31-33.
- Fernández Cambor, C., Melgosa Hijosa, M. (2014). Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 1,385-401.
- Foster, C., Neville, F., Mistry, Parvin F., Peddi, Shivak Sharma. (2010). Nefropatías, En: Goldberg S. y Coyne D., *Manual Washington de Terapéutica Médica*, edición 33, St Louis: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins 201. pp. 420-434.
- García-Trabanino R. Hernández C., Rosa A., Domínguez Alonso J.; en nombre del Fondo Social de Emergencia para la Salud (FSES) del cantón Tierra Blanca, Departamento de Usulután, El Salvador (2016). Incidence, mortality, and prevalence of end-stage chronic renal disease in the Bajo Lempa region of El Salvador: A ten-year community registry. *Nefrología*, S0211-6995(16) 30021-2.

- García-Trabanino R., Trujillo Z., Colorado A.V., Magaña Mercado S., Henríquez C.A. (2016). En nombre de la Asociación de Nefrología e Hipertensión Arterial de El Salvador (ANHAES). Prevalence of patients receiving renal replacement therapy in El Salvador in 2014. *Nefrología*, S0211-6995(16)30032-7.
- García-Trabanino, R., Domínguez, J., Jansà, J.M., Oliver, A. (2005). Proteinuria e insuficiencia renal crónica en la costa de El Salvador: detección con métodos de bajo costo y factores asociados. *Nefrología*, 25(1), 31-8.
- Gorry, C. La enfermedad renal crónica (ERC) devasta el campo salvadoreño (2014). *Rev Med*, 16(2), 5-8.
- Guyton, A., Hall, J. (2016). *Tratado de Fisiología Médica*. 13a. ed. Elsevier España, S.L.U.
- Harhay M.N., Harhay M.O., Coto-Yglesias F., Rosero Bixby L. (2016). Altitude and regional gradients in chronic kidney disease prevalence in Costa Rica: Data from the Costa Rican Longevity and Healthy Aging Study. *Trop Med Int Health*, 21(1), 41-51.
- Jiménez, S., Ignacia, M. (1998). Intentando definir la Calidad de Vida. Pontificia Universidad Católica de Chile, *Rev Med*, 54, 24-31.
- KDOQI, Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. (2002). *A Kidney Dis*, 39, 51-266.
- Laws R.L., Brooks D.R., Amador J.J., Weiner D.E., Kaufman J.S., Ramírez-Rubio O., Riefkohl A., Scammell M.K., López-Pilarte D., Sánchez J.M., Parikh C.R., McClean M.D. Biomarkers of Kidney Injury Among Nicaraguan Sugarcane Workers. *Am J Kidney Dis*. 2016, 67(2), 209-17.
- Lebov J.F., Valladares E., Peña R., Peña E.M., Sanoff S.L., Cisneros E.C., Colindres R.E., Morgan DR, Hogan SL. (2015). A population-based study of prevalence and risk factors of chronic kidney disease in León, Nicaragua. *Can J Kidney Health Dis*, 24(2), 6.
- Lugones, M. (2002) Algunas consideraciones sobre la calidad de vida. *Revista Cubana De Medicina General Integral*, 18, 279-289.
- Marín, R., Gorostidi, M., Álvarez-Navascués, R., García-Melendreras, S. (2009). Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes con enfermedad renal crónica. Evidencias e implicaciones. *Med Clin (Barc)*, 132, 20-26.
- Martínez Ramírez, H., Cueto Manzano, A.M., Rojas Campos, E., Cortés Sanabria, L. (2011). Estrategias para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana en primer nivel de atención. *El Residente* 6(1), 44-50.
- Martínez-Castelao, A., Menéndez, E., Górriz, J.L., Gómez-Huelgas, R., Artola, S. (2014). Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 34(1), 34-45.
- Meera Harhay N., Harhay, M.O., Coto-Iglesias, F., Rosero Bixby, L. (2016). Altitude and regional gradients in chronic kidney disease prevalence in Costa Rica: Data from the Costa Rica Longevity and Healthy Aging Study. *Tropical Medicine and International*, 21(1), 41-51.

- Murray K.O., Fischer R.S., Chavarria D., Duttmann C., Garcia M.N., Gorchakov R., Hotez P.J., Jiron W., Leibler J.H., Lopez J.E., Mandayam S., Marin A., Sheleby J. (2015). Mesoamerican nephropathy: a neglected tropical disease with an infectious etiology? *Microbes Infect*, 17(10), 671-5
- Naves-Díaz M., Passlick-Deetjen J., Guinsburg A., Marelli C., Fernández-Martín J.L., Rodríguez-Puyol D., et al. (2011). Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. *Nephrol Dial Transplant*, 26(6), 1938-1947.
- O'Donnell, J.K., Tobey, M., Weiner, D.E., Stevens, L.A., Johnson, S., Stringham, P., et al. (2011). Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant*, 26(9), 2798-2805.
- Organización Panamericana de la Salud (2012). Base de datos de mortalidad regional. Unidad de Análisis de Salud, Área de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud. Washington (DC).
- OPS/OMS. La enfermedad renal crónica en comunidades agrícolas de Centroamérica (2013). CD52, 8:1-20. Documento conceptual.
- Orantes, C.M., Herrera, R., Almaguer, M., Brizuela, E.G., Hernández, C.E., Bayarre, H., et al. (2011). Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *Rev Med*, 13(4), 14-22.
- Orantes, C.M., Herrera, R., Almaguer, M., Brizuela, E.G., Núñez, L., Alvarado, N.P., et al. (2014). Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *Rev Med*, 16(2), 23-30.
- Orozco, R.B. (2010). Prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Rev Med Clin Condes*, 21(5), 779-789.
- Pérez S.C. Diario Diez. Más de L 8 millones por semana gasta en diálisis el Estado. <http://www.diez.hn/futboldeprimera/817292-332/m%C3%A1s-de-l8-millones-por-semana-gasta-en-di%C3%A1lisis-el-estado>. Consultado 2/12/2016
- Ramírez-Rubio O., Amador J.J., Kaufman J.S., Weiner D.E., Parikh C.R., Khan U., McClean M.D., Laws R.L., López-Pilarte D., Friedman D.J., Kupferman J., Brooks D.R. (2015). Urine biomarkers of kidney injury among adolescents in Nicaragua, a region affected by an epidemic of chronic kidney disease of unknown aetiology. *Nephrol Dial Transplant*, 31(3), 424-32.
- Rodríguez, F., Cuero, C., Delgado, E., Camargo, I., Tuñón, R. (2014). Diagnóstico de la enfermedad renal crónica y factores de riesgo asociado en áreas seleccionadas de la Provincia de Coclé, Panamá. *Rev Med 2014*; 34, 31-38.
- Roncal-Jimenez C., García-Trabanino R., Barregard L., Lanaspá M.A., Wesseling C., Harra T., Aragón A., Grases F., Jarquin E.R., González M.A., Weiss I., Glaser J., Sánchez-Lozada L.G., Johnson R.J. (2016). Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 67(1), 20-30.

- Roncal-Jimenez C.A., García-Trabanino R., Wesseling C., Johnson R.J. (2016). Mesoamerican Nephropathy or Global Warming Nephropathy? *Blood Purif*, 41(1-3), 135-8.
- Said S., Hernandez G.T. Environmental exposures, socioeconomics, disparities, and the kidneys. *Adv Chronic Kidney Dis*, 22(1), 39-45.
- Secretaría de Salud (Sesal) (2015). Estadísticas de la Región Sanitaria. Hospital Regional del Sur.
- VanDervort, D.R., López, D.L., Orantes, C.M., Rodríguez, D.S. (2014). Spatial distribution of unspecified chronic kidney disease in El Salvador by crop area cultivated and ambient temperature. *Rev Med*, 16(2), 31-38.
- Vassalotti, J.A., Centor, R., Turner, B.J., Greer, R.C., Choi, M., Sequist, T.D. (2016). National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *The American Journal of Medicine*, 129(2), 153-162.
- Ware, J.E., Sherbourne, C.D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30(1), 473-483.
- Wesseling C., Aragón A., González M., Weiss I., Glaser J., Bobadilla N.A., Roncal-Jiménez C., Correa-Rotter R., Johnson R.J., Barregard L. (2013). Kidney function in sugarcane cutters in Nicaragua - A longitudinal study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res*, 147, 125-32.
- Wijkström, J., Leiva, R., Elinder, C.G., Leiva, S., Trujillo, Z., Trujillo, L., et al. (2013). Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis*, 62(5), 908-918.
- Zadeh-Kamyar, K., Ingelfinger, J.R., Schaefer, F. (2016). Día Mundial del Riñón. *Rev Med*, 7(2).
- Zúñiga, C., Borja, H., Müller, H., Morales, J., Vega, J., Münzenmayer, J., et al. (2009). Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. Sociedad Chilena de Nefrología. *Rev Méd Chile*, 137, 137-177.

“LA REVISTA INNOVARE NO SE HACE RESPONSABLE EN NINGÚN CASO DE LOS CONTENIDOS, DATOS, CONCLUSIONES U OPINIONES VERTIDAS EN LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS, SIENDO ESTA RESPONSABILIDAD EXCLUSIVA DEL (DE LOS) AUTOR (AUTORES)”