



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**



**DEPÓSITO RENAL DE SÍLICE COMO FACTOR DE
RIESGO EN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA
MESOAMERICANA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN

NEFROLOGÍA

PRESENTA

ALFREDO FONSECA CHÁVEZ

TUTOR DE TESIS

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



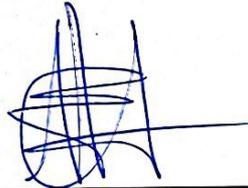
Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dirección de Enseñanza



Dra. Magdalena Madero Rovalo
Profesor Titular de Nefrología
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Alfredo Fonseca Chávez
Residente de Nefrología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Contenido

I.	Resumen.....	4
II.	Introducción.....	5
	a. Marco Teórico	
	b. Planteamiento del problema	
	c. Justificación del estudio	
	d. Pregunta de investigación	
	e. Hipótesis	
III.	Material y métodos.....	14
	a. Diseño del estudio	
	b. Población de estudio	
	c. Intervenciones	
	d. Objetivos	
	e. Tamaño de la muestra	
	f. Técnica de recolección de datos	
	g. Definición conceptual y operacional de las variables del estudio	
	h. Análisis estadístico	
	i. Consideraciones éticas	
IV.	Resultados.....	21
V.	Discusión.....	27
VI.	Conclusiones.....	31
VII.	Referencias bibliográficas.....	32

I. Resumen

Antecedentes:

Actualmente existe una epidemia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida afectando a diversas regiones rurales a nivel mundial, en especial a hombres jóvenes en edad económicamente activa. En México, en la región de Tierra Blanca, Veracruz existe una alta incidencia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida lo que representa un problema de salud pública. Existen múltiples factores de riesgo propuestos para su desarrollo como estrés por calor, deshidratación, exposicionales, entre otros. Se ha hipotetizado que la exposición a sílice amorfo representa un factor de riesgo, ya que han encontrado partículas en la caña de azúcar, así como en ceniza generada de su quema las cuales pueden ser inhaladas o ingeridas. En modelos experimentales en ratones se ha inducido enfermedad renal crónica con la exposición de nanopartículas de sílice amorfo.

Objetivo primario:

Determinar si la presencia de partículas de sílice amorfo mediante espectrometría de masas en tejido renal de pacientes mexicanos habitantes de zonas con alta prevalencia de enfermedad renal crónica de etiología no determinada se asocia con la presencia de hallazgos histológicos característicos de la entidad.

Material y métodos:

Se trata de un estudio de casos y controles, retrospectivo analítico. En pacientes mayores de 18 años habitantes de zonas de México de alta prevalencia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida a los cuales se les realizó una biopsia renal percutánea entre enero 2011 y enero 2022 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Se tomarán 17 biopsias renales, 6 con diagnóstico de nefritis tubulointersticial compatible con enfermedad renal crónica de etiología desconocida, 5 con otros diagnósticos de enfermedades glomerulares, 1 biopsia cero y 5 biopsias de injerto renal. El análisis con microscopía de luz e inmunofluorescencia ya fue realizado por el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. El tejido residual se envió a la Universidad de Colorado, EUA para análisis mediante espectrometría de masas y microscopía hiperespectral del contenido de sílice. De forma paralela se extraerá información del expediente electrónico para llenado de un cuestionario de variables a estudiar. Para la descripción de las variables discretas se utilizaron frecuencias y porcentajes, y para las variables continuas mediana y rango intercuartil por presentar una distribución no normal (prueba de Shapiro Wilk). La comparación entre grupos se realizó en el primer caso con la prueba de ji-cuadrada o exacta de Fisher y en el segundo caso con U de Mann Whitney. Las pruebas fueron a dos colas y se determinó un nivel de significancia estadística de 0.05 para todas las pruebas. El análisis se realizó con el software libre R versión 4.1.2.

Resultados: Se utilizó espectrometría de masas para determinar el contenido de partículas de sílice por μL y se realizó una corrección por volumen de tejido (partículas de sílice por $100 \mu\text{m}^3$). En los casos la mediana de contenido de sílice por $100 \mu\text{m}^3$ fue de 1.58 (IQ 0.87-6.07) mientras que en los controles de 5.02 (IQ 2.41-8.91) $p=0.404$. De la totalidad de pacientes, aquellos que tomaban agua de pozo ($n=11$) tienen mayor contenido de sílice en comparación de aquellos que no ($n=6$), $p=0.076$. Con medianas de 7.41 pts/ $100 \mu\text{m}^3$ (IQ 3.45-13.28) y 1.94 pts/ $100 \mu\text{m}^3$ (IQ 1.28-2.06) respectivamente.

Conclusiones: En pacientes con hallazgos histopatológicos de Nefropatía Mesoamericana no se encontró mayor contenido de sílice amorfo en comparación a aquellos con otros hallazgos. Sin embargo, se encontró una mayor cantidad de sílice amorfo en pacientes que consumían agua de pozo, práctica común dentro de las zonas rurales. Los datos anteriores sugieren la posibilidad que las partículas de sílice puedan contribuir a la fisiopatología de la Nefropatía Mesoamericana.

Palabras clave: sílice, Tierra Blanca, Nefropatía Mesoamericana.

II. Introducción.

Marco Teórico.

Antecedentes

En las últimas décadas, se ha descrito una nueva forma de enfermedad renal crónica (ERC) la cual no se explica por los factores de riesgo tradicionales como edad avanzada, nefropatía obstructiva, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Se le denomina comúnmente como enfermedad renal crónica de etiología no determinada (ERC END), nefropatía Mesoamericana, enfermedad renal crónica de causas no tradicionales o nefritis intersticial de comunidades agrícolas. A nivel mundial se han identificado zonas geográficas específicas con alta incidencia, siendo las más características la nefropatía de Sri Lanka, Uddanam en la India, Túnez, Isan en Tailandia, El Minya Governatore en Egipto y la Mesoamericana, la cual engloba la región del sureste de México, Guatemala, El Salvador, Nicaragua y Costa Rica. Representa una de las principales causas de muerte en pacientes jóvenes económicamente activos siendo un problema de salud pública a nivel mundial, por lo que identificar su etiopatogenia es un reto que requiere la investigación de su historia natural y sus múltiples factores de riesgo. (1–10)

La primera descripción de la patología fue realizada por García-Trabanino *et al* en El Salvador en 2002. Donde se evaluaron 205 pacientes con diagnóstico de ERC, de los cuales 135 (66.8%) no contaban con factores de riesgo clásicos para su desarrollo. Se caracterizaban por ser sanos y habitantes de zonas costeras o cercanas a ríos. Destacando que el 63% eran agricultores de café, maíz o algodón y que el 73% tuvieron contacto con herbicidas o plaguicidas. (3,11)

Su incidencia y prevalencia se encuentra subestimada debido a falta de registros de salud en los pacientes en desarrollo. Se han realizado estudios en Chichigalpa, Nicaragua encontrando que el 40% de los hombres entre 20 y 40 años cuentan con tasa de filtrado glomerular (TFG) menor a 40 ml/min. La incidencia de ERC en la región de Bajo Lempa, El Salvador es de 1,409 por millón de habitantes. Representando una mortalidad de 387 casos por 100, 000 habitantes, siendo 30 veces mayor en comparación con Estados Unidos. Entre el 70 y 80% de los pacientes son hombres agricultores, sugiriendo que la ocupación y las condiciones laborales representan un factor de riesgo ya que más del 40% de los trabajadores en cultivo de caña y algodón tienen creatinina sérica mayor a 1.5 mg/dl tras

10 años de trabajo. Posiblemente asociado a lo anterior, se ha descrito una proporción hombre:mujer de 2:1 a 5:1. Se le han atribuido 20, 000 muertes en las zonas de alta incidencia como Nicaragua o El Salvador. (1–4)

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía reporta una epidemia de ERC de etiología desconocida en la región agroindustrial de Tierra Blanca, Veracruz. El promedio de temperatura anual es de 31.7 °C, con 42% de humedad y una temperatura máxima promedio de 45°C durante primavera y verano; cuenta con una altura de 50 a 100 metros sobre el nivel del mar. Además, Tierra Blanca es la localidad con mayor producción de caña de México, además de cultivar lima, papaya, arroz, mando y plátano. Existe impacto importante de ecotoxicidad en el aporte de agua dulce en la región ya que los ríos Blanco y Papaloapan cruzan la zona municipal con alto riesgo de consumo y riego con agua contaminada con agroquímicos. La mortalidad asociada a ERC de origen desconocido en esta región se ha estimado en 57 por cada 100,000 habitantes, siendo al menos 50 veces más común que en el resto de México. De 1991 a 2018, en el Instituto Nacional de Cardiología se realizaron 57 trasplantes renales en pacientes provenientes de Tierra Blanca, de los cuales 70% eran hombres con una media de edad de 57 años y el 44% eran agricultores. El 55% cumplieron criterios de ERC de etiología no determinada. Únicamente seis pacientes fueron sometidos a biopsia renal, de los cuales 5 mostraron atrofia tubular, esclerosis glomerular y nefritis tubulointersticial.(1,5,12–14)

Aguilar-Ramírez *et al* evaluaron a 616 pacientes provenientes de tres comunidades rurales de Tierra Blanca (La Atalaya, Huizolotla y Rodríguez Tejeda) conocidas por alta incidencia de ERC de etiología no determinada. La edad media de la población fue 42 años y el 67.2% fueron mujeres. La ocupación más frecuente fue la agricultura en el 21.9% de ellos. La exposición a agroquímicos se presentó en el 27.6% y uno de cada siete contaba con historia de haber cortado caña. La creatinina sérica media fue de 0.7 mg/dl y el 13.3% y 3.3% contaban con TFG <90 ml/min y <60 ml/min respectivamente. Aquellos que presentaron TFG<60 ml/min reportaron como su principal trabajo la agricultura, así como exposición a agroquímicos en comparación a aquellos con TFG >60 ml/min (42% vs 21% y 55% vs 27% respectivamente). En su análisis multivariado encontraron que trabajar como agricultor y contar con índice de albuminuria/creatinuria >30 mg/g se asociaron con un riesgo cinco veces mayor de contar con TFG disminuida. (14)

La historia natural de esta patología se caracteriza por desarrollarse en países de bajo o mediano desarrollo económico. Siendo los afectados hombres jóvenes con baja escolaridad

de 20 a 60 años, que habitan en comunidades agrícolas, constructoras, pesqueras o mineras; en zonas costeras con alto nivel de humedad y altas temperaturas. De forma general se presenta con un deterioro asintomático y progresivo de la TFG, sin embargo, los reportes más actuales describen episodios de lesión renal aguda acompañado de disuria aséptica, leucocituria, fiebre, náusea, vomito, lumbalgia, debilidad muscular, cefalea, hipokalemia y leucocitosis. La gran parte de pacientes se diagnostican en algún estadio de ERC de forma incidental, es de destacar que hasta el 8.5% de los pacientes progresan a ERC dentro de los 3 meses posteriores a su diagnóstico. (1–3,10)

A la exploración física los pacientes se encuentran normotensos sin signos clínicos de sobrecarga de volumen. Dentro de los estudios de laboratorio y gabinete, asociado al aumento de creatinina sérica y nitrógeno de urea, existe hallazgo de hipokalemia, hiperuricemia, hematuria microscópica y proteinuria subnefrótica. En etapas avanzadas de la enfermedad es común encontrar hiponatremia. En el análisis urinario se encuentra isostenuria y cristales de urato. En cuanto al ultrasonido renal no existen hallazgos característicos. Se han realizado algunos reportes que describen aumento de marcadores de daño tubular como interleucina 18, NGAL (lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos) y NAG (N-acetil-β-D-glucosaminidasa) en temporada de cosecha. Laws *et al* evaluaron a 284 pacientes en Nicaragua distribuyéndolos en siete categorías de trabajo, los trabajadores de campo mostraron elevación de NGAL e interleucina-18 1.49 y 1.61 veces más en comparación con los trabajadores no de campo respectivamente. Los cortadores de caña e irrigadores presentar los mayores niveles de NGAL. Los trabajadores con los mayores aumentos de NGAL y NAG durante la cosecha presentaron disminución de la TFG de 4.6 y 3.1 ml/min respectivamente. (1–3,10,15,16)

Actualmente el reto consiste en realizar una descripción universalmente aceptada. El estándar de oro se basa en la confirmación histológica de la enfermedad. Su definición se divide en caso sospechoso, probable y confirmado de acuerdo con los datos obtenidos.

1. Sospechoso:
 - a. TFGe < a 60 ml/min.
 - b. y/o albuminuria >30 mg/g.
 - c. y/o proteinuria >150 mg/d.

Los anteriores en ausencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial o lesión renal aguda. Proteinuria mayor a 2 g/g excluye el diagnóstico.

2. Probable:
 - a. Criterios de sospecho.
 - b. Hipokalemia e hiperuricemia.
 - c. A y B en ausencia de enfermedad autoinmune, glomerular, congénita u obstructiva.
3. Confirmado:
 - a. Todos los criterios anteriormente descritos.
 - b. Y hallazgos histopatológicos consistentes con enfermedad renal crónica de etiología desconocida. (1)

Debido a que la gran mayoría de pacientes se diagnostican en alguna etapa de ERC, la posibilidad de obtener tejido renal mediante biopsias es reducida. La primera descripción histológica de esta entidad fue realizada por Wijkstrom *et al*, evaluaron a ocho agricultores de caña de El Salvador con criterios de ERC de etiología no determinada. A nivel histológico se ha demostrado atrofia tubular y fibrosis intersticial asociados a glomeruloesclerosis focal o global, hipertrofia glomerular e hiperplasia de la íntima, sin depósitos inmunes y con leve daño vascular. A nivel de microscopía electrónica se ha encontrado engrosamiento leve de la membrana basal glomerular con borramiento de los procesos podocitarios. (2,3,17–19)

Su etiología y factores de riesgo específicos hasta el momento son desconocidos. Los factores de riesgo más aceptados son deshidratación, estrés por calor, agroquímicos, metales pesados, entre otros. Sin embargo, un común denominador presente en todas las zonas de alta incidencia de ERC es la presencia de pobreza y privación social. (1–3,9,10)

La población afectada por ERC de etiología desconocida vive usualmente en zonas menores a 300 metros sobre el nivel del mar localizadas entre el Ecuador y el trópico de Capricornio, con historia de condiciones de trabajo extenuante, horas de trabajo excesivas, pocas horas de descanso, acceso limitado a agua potable y actividad física importante con alta humedad y temperaturas altas; todo lo anterior favoreciendo el estrés por calor, episodios de deshidratación repetitivos y rhabdomiólisis subclínica. Característicamente se ha reportado que los cortadores y quemadores de caña están expuestos a condiciones laborales con altas temperaturas, pocas áreas de sombra y rehidratación inadecuada. En Nicaragua, se han descrito casos en ladrilleros los cuales se encuentran expuestos a altas temperaturas en el momento de la producción. Además de las altas temperaturas, la actividad física genera pérdida de volumen y sal con episodios recurrentes de deshidratación-hidratación, siendo común la rehidratación con bebidas con alto contenido

de carbohidratos. García-Arroyo *et al* realizaron un ensayo clínico controlado, donde evaluaron los efectos de la rehidratación con soluciones ricas en fructosa, describiendo que posterior a su consumo existe activación de las vías de vasopresina y fructocinasa aldosa reductasa generando estrés oxidativo renal y datos de lesión renal aguda, hallazgos no observados en el grupo rehidratado con agua o agua endulzada con edulcorantes. Wesseling C *et al* hicieron la comparación entre 194 hombres trabajadores, cortadores de caña, granjeros y trabajadores de la construcción, describieron que los cortadores de caña tienen mayor exposición a calor y contaban con mayor consumo de agua. Presentando disminución en la TFG el 16%, 9% y 2%, entre los cortadores de caña, constructores y granjeros respectivamente. Observaron mayor prevalencia de hiperuricemia, proteinuria y leucocituria en aquellos cortadores de caña. Además, se ha reportado una incidencia de 11.8% de LRA posterior a un turno laboral en agricultores. (1–3,15,20–23)

Existe evidencia que los episodios de deshidratación generan LRA, además de que episodios diarios de deshidratación pueden llevar a daño tubulointersticial crónico. Ya que ocasionan disminución en la perfusión renal, isquemia glomerular y aumento en la osmolaridad sérica. Lo anterior estimula la vía de la aldosa reductasa que convierte glucosa en sorbitol y fructosa en el túbulo contorneado proximal, los cuales son metabolizados en fructocinasa que aumenta el estrés oxidativo local y depleción de ATP llevando a daño y fibrosis tubular. Otro aspecto común en estos pacientes es la presencia de hipokalemia, la cual genera vasoconstricción intrarrenal e hipoxia, resultando en daño tubulointersticial crónico. Por otro lado, el desarrollo de uricosuria asociado al estrés por calor genera cristales en la orina, descrito en estos pacientes y presentado como disuria aséptica debido a dicha cristaluria. Campese V. propuso una teoría diferente, menciona que las personas trabajadoras en las zonas de alto riesgo tienen un alto consumo de agua, entre 8-12 litros al día, debido a la alta cantidad sugiere que se llegue a una dosis tóxica de metales pesados contaminantes del agua de uso diario. (1–3,15,20,24)

Un estudio altamente relevante fue el realizado por Kupferman *et al*, ya que evaluaron a 326 cañeros de forma prospectiva en dos momentos, previo y posterior a la cosecha. Contaban con creatinina sérica normal (media de 1.01 mg/dl) y sin historia de ERC previo a la cosecha. La media de edad fue de 34.1 años y tenían historia de trabajo en la agricultura por 12 temporadas como media. Encontraron LRA en 34 (10.4%) pacientes con una media de creatinina sérica de 1.64 mg/dl, siendo más común en aquellos cortadores de caña en comparación con los sembradores, escardadores, aplicadores de pesticidas e irrigadores.

(25) Glaser *et al* realizaron un estudio en Chichigalpa, Nicaragua comparando el impacto de intervenciones entre dos temporadas de siembra y cosecha. Las intervenciones se basaban en periodos de descanso, áreas de sombra, mayor acceso a agua potable y evitar el uso de analgésicos no esteroideos. Evaluaron un total de 427 pacientes, los episodios de LRA ocurrieron de forma predominante en hombres cortadores de caña siendo de relevancia que entre la temporada uno y dos posterior a las intervenciones hubo una reducción del 70% de episodios de LRA y una caída menor de la TFG de 6 ml/min. (26)

Las zonas más afectadas por ERC de etiología desconocida han presentado las temperaturas más altas de los últimos 50 años, ya que el calentamiento global ha impactado de forma sustancial en áreas cercanas al Ecuador, por lo que diversos autores sugieren la posibilidad de que sea un factor agregado a la ERC de etiología no determinada. (3,15,27)

Algunos estudios sugieren que el riesgo genético podría ser un aspecto para explorar en el origen de esta patología. Se dice que en el contexto de pobreza y estrés físico y psicológico existen cambios neurohormonales y epigenéticos que pueden impactar en el desarrollo de ERC. La falta de evidencia que demuestre una asociación específica entre el aspecto ambiental y ocupacional, la diferente exposición a posibles tóxicos entre aquellos que, si la desarrollan y los que no, así como algunos reportes anecdóticos de historia familiar, sugieren algún factor genético y/o hereditario sin una forma descrita hasta el momento. Se ha observado mayor prevalencia en zonas pobladas por descendientes de europeos y nativos americanos en comparación con aquellos de descendencia afroamericana. (1,28)

Por otro lado, el uso de agroquímicos como fertilizantes sintéticos, pesticidas y herbicidas se asocia a daño renal. En específico de la ERC de etiología desconocida los carbamatos, atrazina, paraquat y glifosato, este último se ha estudiado en la región de Sri Lanka, siendo encontrado en altas concentraciones en agua de consumo humano, además de que el aumento de la nefropatía en esta zona en la década de los 90's corresponde con el incremento de la mecanización y uso de pesticidas. El uso de estas sustancias es alto en la región de Mesoamérica, así como India y Sri Lanka, representando cierta distribución geográfica. Sin embargo, no se ha demostrado evidencia científica suficiente con algún agroquímico como agente causal de ERC de etiología no determinada. (1-3,10,29)

Otra causa potencial a ERC de etiología desconocida son las infecciones que puedan generar daño tubulointerstitial, siendo las más descritas leptospirosis, malaria y la infección por hantavirus. Además de que múltiples estudios han demostrado la automedicación

frecuente de analgésicos no esteroideos, así como antibióticos en esta población conocidos por generar LRA y daño tubulointersticial. En Nicaragua, el consumo de destilado de caña no destilado y no purificado "lija" se propone como potencial factor de riesgo asociado. Hasta el momento dichas teorías no han demostrado causalidad en el desarrollo de esta entidad, por lo que se requieren mayores ensayos clínicos para su estudio y determinación (1-3,10,30) En un estudio reciente, Vervaeke *et al* examinaron 34 biopsias renales de pacientes de Sri Lanka, El Salvador, India y Francia con diagnóstico establecido de ERC de etiología desconocida, en ellas describieron grandes lisosomas dismórficos con agregados electron densos dentro de las células del túbulo contorneado proximal en biopsias renales de agricultores, sugiriendo toxicidad tubular similar a la producida por inhibidores de calcineurina y diversos tóxicos como litio o cocaína. Sugiriendo la teoría de un mecanismo tubulotóxico en la ERC de etiología desconocida. (7,31)

Finalmente, la toxicidad por metales pesados ha sido descrita como potencial factor de riesgo. Se piensa que los ríos, la tierra y las cosechas pudieran estar contaminadas con estos productos, principalmente con magnesio, mercurio, níquel, uranio, plomo, arsénico, cadmio y sílice. Un punto para destacar es que las tierras de la costa de Guatemala, El Salvador y Nicaragua se encuentran sobre tierra volcánica rica en metales pesados. Estudios en Sri Lanka sugieren que la asociación de agroquímicos y arsénico o cadmio pudieran generar nefrotoxicidad. Recientemente se ha descrito la toxicidad por sílice en relación con el desarrollo de ERC hasta un 40% en Carolina del Norte, Estados Unidos con un riesgo relativo de 1.4 veces. (1,3,10,32)

La sílice es un elemento químico metaloide, que destaca por ser el segundo elemento más común en la corteza terrestre. Existe exposición humana en diversos ámbitos como la agricultura, construcción, minería, industrias como la automotriz y en la producción de cerámica. Se han descrito asociaciones entre su toxicidad y desarrollo de silicosis, enfermedad pulmonar, artritis reumatoide, vasculitis y enfermedad renal crónica. Desde hace algunas décadas Newberne *et al* realizaron un estudio en perros experimentales donde se alimentaron con sílice por cuatro semanas, los cuales desarrollaron poliuria y polidipsia, destacando que en biopsias renales se encontró hipertrofia del epitelio tubular, infiltración de células inflamatorias y dilatación de túbulos. La sílice es uno de los componentes que se encuentran en la ceniza producida durante la quema de caña, se ha encontrado que constituye hasta el 81% de las partículas en dicha ceniza. Guzman *et al* describieron que la quema de caña aproximada a los 700°C produce hasta 57% de sílice

amorfo. La quema de caña es una práctica común realizada por los agricultores previo al corte de esta, así como quema del bagazo de caña utilizado como fertilizante, siendo dos eventos potenciales de exposición, destacando que dichas actividades se realizan sin un equipo de protección adecuado. Un reporte realizado por Fenwick *et al* realizado en Reino Unido en 10 pacientes con exposición ocupacional a polvo de sílice describe el desarrollo de ERC terminal en el 60% de los pacientes. Se han encontrado niveles elevados de sílice en pozos de agua en la región de Uddanam en la India. (1,3,10,32–36)

En un estudio preliminar realizado en el Instituto Karolinska y la Universidad de Colorado, se evaluaron biopsias renales de 44 pacientes provenientes de Sri Lanka, Uddanam y El Salvador, específicamente 16 de los cuales eran cañeros. En la microscopía de luz y microscopía electrónica no se encontraron hallazgos característicos por depósito de sílice. Sin embargo, se realizó imagen hiperespectral y espectrometría de masas por plasma acoplado encontrando nanopartículas de 5 a 10 nm compatibles con partículas de sílice. Sugiriendo un efecto nefrotóxico de dicho elemento. (37)

Considerando el impacto negativo del estrés por calor se deben realizar propuestas para evitar los episodios de deshidratación, mejorar el aporte de agua de consumo y evitar la exposición solar mediante áreas de sombra en las áreas endémicas. Un punto importante es la falta de un diagnóstico temprano, así como programas de tamizaje de la población en riesgo. Además de falta en la capacitación de médicos de primer contacto y una referencia en tiempo a hospitales de segundo y tercer nivel. (1,3,7,10)

Ya que no existe evidencia suficiente, no existen guías actuales para el tratamiento de la ERC de etiología no determinada. Existen prácticas comunes como el uso de alopurinol, suplementos de potasio, bicarbonato vía oral, esteroides o inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona. Se sugiere evitar el uso de pesticidas y herbicidas, el consumo de bebidas con alto contenido de carbohidratos, bebidas alcohólicas, analgésicos no esteroideos y aminoglucósidos. (1,3,19)

Debido a los múltiples factores de riesgo y complejidad de la entidad se requieren intervenciones interdisciplinarias incluso más allá del ámbito médico. Requiriendo el trabajo conjunto de gobiernos, organizaciones no gubernamentales, investigadores y médicos para determinar los mayores factores riesgo y así potencializar la eficacia de las intervenciones a realizar. Además de un mayor desarrollo en la infraestructura de salud con capacidad de atención médica en las regiones previamente mencionadas. (1,3,7,10)

Planteamiento del problema

La enfermedad renal crónica de etiología desconocida representa un problema de salud pública a nivel mundial. En México es una de las principales causas de enfermedad renal crónica, con alta incidencia en la zona de Tierra Blanca, Veracruz. Se han descrito múltiples factores de riesgo para su desarrollo, entre ellos estrés por calor, deshidratación y tóxicos, sin embargo, ninguno con una asociación perfectamente establecida. Dentro de los tóxicos, la sílice se ha hipotetizado como posible factor de riesgo ya que se han encontrado partículas en la caña, así como en sus cenizas las cuales pueden ser inhaladas o ingeridas. A nivel experimental se ha logrado inducir enfermedad renal crónica en ratones expuestos a sílice además de que se han encontrado partículas de sílice en pacientes con enfermedad renal crónica de etiología desconocida.

Justificación

El desarrollo de enfermedad renal crónica de etiología desconocida es un problema de salud emergente ya que afecta a hombres jóvenes económicamente activos. Hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos controlados donde se encuentre asociación de los múltiples factores de riesgo propuestos y su desarrollo. Si bien se ha encontrado depósito de sílice en tejido renal de pacientes con ERC de etiología desconocida no se ha logrado demostrar su asociación en pacientes mexicanos, siendo imperativo su estudio para modificar conductas laborales y así la historia natural de la enfermedad.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el impacto del depósito a nivel renal de sílice en el desarrollo de enfermedad renal crónica en pacientes mexicanos habitantes de zonas de alta prevalencia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida?

Hipótesis

El depósito de sílice a nivel renal es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica en pacientes mexicanos habitantes de zonas de alta prevalencia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida.

III. Material y métodos.

Diseño del estudio: Estudio de casos y controles.

- Por la participación del investigador: observacional.
- Por la temporalidad: retrospectivo.
- Por lectura de datos: prolectivo.
- Por el análisis de datos: analítico.

Población de estudio

Pacientes mayores de 18 habitantes de zonas de México de alta prevalencia de enfermedad renal crónica de etiología desconocida a los cuales se les realizó una biopsia renal percutánea entre enero 2011 y enero 2021 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Los casos se definirán como aquellos con diagnóstico compatible con nefropatía mesoamericana por biopsia renal percutánea.

- **Criterios de inclusión.**
 - Pacientes mexicanos.
 - 18 a 60 años.
 - Habitantes de zonas con alta prevalencia de ERC END.
 - Expuestos a factores de riesgo previamente establecidos para el desarrollo de ERC END.
 - Cuenten con biopsia renal percutánea realizada en INC.
- **Criterios de exclusión.**
 - Pacientes con:
 - Muestra insuficiente.
 - Información insuficiente en expediente electrónico/no poder recabar información necesaria para cuestionario.

Intervenciones

Se tomarán 17 biopsias renales, 6 con diagnóstico de nefritis tubulointersticial compatible con enfermedad renal crónica de etiología desconocida, 5 con otros diagnósticos de enfermedades glomerulares, 1 biopsia cero y 5 biopsias de injerto renal.

El análisis con microscopía de luz e inmunofluorescencia ya fue realizado por el Departamento de patología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en específico el departamento de Nefropatología, a cargo de la Dra. Virgilia Soto Abraham.

El tejido residual que se encontraba en bloques de parafina se envió a la Universidad de Colorado, EUA para su análisis. Se realizaron cortes de 5 micras, se fijaron y se les realizó tinción de PAS. Las muestras se analizaron mediante espectrometría de masas acoplado a plasma con el dispositivo NexION 2000B (PerkinElmer Inc. Waltham, MA, USA) con un nebulizador Meinhard y cámara ciclónica. Los datos se analizaron mediante el software Syngistix 2.3 con el módulo Nano y se reportaron como número de partículas por volumen de tejido.

***Espectrometría de masas:** técnica microanalítica que permite analizar la composición de los elementos químicos e isótopos atómicos, mediante la separación de los núcleos atómicos en función de su relación entre masa y carga.

***Microscopía hiperespectral:** técnica realizada mediante sensores que permiten recopilar y procesar información a lo largo del espectro eletromagnético dividido en grupos de bandas.

Aspectos económicos cubiertos por el NIH Research Grant Program RO1 9.17.2019.

Objetivos

- **Primario:**
 - Determinar si la presencia de partículas de sílice (espectrometría de masas) en tejido renal de pacientes mexicanos habitantes de zonas con alta prevalencia de ERC END se asocia con la presencia de hallazgos histológicos característicos de la entidad.

- **Secundarios:**

- Detallar la cantidad, composición y tamaño de partículas mediante EM, espectrometría Raman y microscopía espectral en tejido renal.
- Analizar factores sociales, culturales y ambientales asociados a ERC END.
- Describir características bioquímicas específicas asociados a ERC END.

Tamaño de la muestra

El tamaño muestral estimado fue de 10 sujetos debido a la poca frecuencia con la que logra obtener tejido renal mediante biopsia en esta patología.

Técnica de recolección de datos

Se recabaron datos mediante el expediente médico electrónico y físico. Se realizará llenado de cuestionario brindado por NIH.

Definición conceptual y operacional de las variables del estudio.

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento.	Diferencia entre la fecha del día de la realización del estudio y la fecha de nacimiento.	Cuantitativa discreta	Años solares completos
Género	Conjunto de características biológicas que diferencian al hombre de la mujer y que al complementarse tienen la capacidad de reproducción.	Condición de masculino o femenino, asentada en la hoja de datos clínicos.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías 1=Femenino 2=Masculino
Escolaridad	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Grado de máximo de estudios.	Cualitativa nominal politómica	Categoría: 1=Sin estudios. 2=Primaria. 3=Secundaria. 4=Preparatoria. 5=Licenciatura. 6=Posgrado.

Residencia	Casa, departamento o lugar similar donde se reside.	Sitio urbanizado o rural donde se habita.	Cualitativa nominal dicotómica.	Categorías: 1=Rural. 2=Urbanizado.
Ocupación laboral	Trabajo, empleo, oficio.	Trabajo realizado por el paciente al momento del estudio o en los últimos seis meses.	Cualitativa nominal politómica	Categorías: 1=Cañero cortador. 2=Cañero sembrador. 3=Agricultor otro. 4=Constructor. 5=Pescador. 6=Minero. 7=Ladrillero 8=Otro
Origen de agua de consumo en su región	Principio, nacimiento, manantial, raíz y ca usa de algo.	Punto de nacimiento del agua de consumo actual o previo del paciente.	Cualitativa nominal politómica	Categorías: 1=Agua potable 2=Pozo 3=Lluvia 4=Río 5=Embotellada 6=Pipas
Exposición a pesticidas	Dicho de una sustancia: Que se emplea para combatir plagas.	Contacto actual o previo a pesticidas.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Sí 2=No
Exposición a cenizas	Polvo de color gris claro que queda después de una combustión completa, y está formado, generalmente, por sales alcalinas y térreas, sílice y óxidos metálicos.	Contacto actual o previo a ceniza obtenida de la combustión de alguna sustancia.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Sí 2=No
Temperatura en horario laboral	Magnitud física que expresa el grado de frío o calor de los cuerpos o del ambiente, y cuya unidad en el sistema internacional es el kelvin (K).	Temperatura aproximada a la cual se expone el paciente durante la jornada laboral.	Cualitativa normal politómica	Categorías: 1=Usualmente frío 2=50% del día con calor 3=>50% del día con calor

Consumo de agua en horario laboral	Líquido transparente, incoloro, inodoro e insípido en estado puro, cuyas moléculas están formadas por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, y que constituye el componente más abundante de la superficie terrestre y el mayoritario de todos los organismos vivos.	Volumen aproximado de agua ingerido durante la jornada laboral.	Cualitativa nominal politómica	Categorías: 1=<500 ml 2=500-1000 ml 3=1000-2000 ml 4=>2000 ml
Área de sombra en zona laboral	Imagen oscura que sobre una superficie cualquiera proyecta un cuerpo opaco, interceptando los rayos directos de la luz.	Existencia de área de sombra en el sitio donde ejerce su trabajo.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Si. 2=No.
Descansos durante horario laboral	Quietud, reposo o pausa en el trabajo o fatiga.	Existencia de periodos de descanso durante su jornada laboral.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Sí 2=No
VARIABLES CLÍNICAS				
Peso	Cantidad de kilogramos que pesa una persona	Peso en kilogramos del sujeto calculados mediante una báscula clínica.	Cuantitativa continua	Kilogramos (3 decimales)
Talla	Cantidad en metros que mide una persona.	Talla en metros del sujeto calculados mediante un tallímetro clínico.	Cuantitativa continua	Metros (2 decimales)
Presión arterial sistémica	Presión que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias.	Cantidad en milímetros de mercurio de presión calculados mediante un baumanómetro.	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio
Comorbilidades	Enfermedades crónicas diferentes a enfermedad renal crónica que padece el paciente.	Número de enfermedades diagnosticadas en el paciente previo a la fecha de estudio, y que estén registradas en su expediente en los últimos 6 meses.	Cualitativa nominal politómica	Número y tipo de comorbilidades presentes.
Fármacos actuales	Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta.	Número y tipo de medicamentos que el paciente consuma previo a la fecha del estudio, y que estén registrados en su expediente en los últimos 6 meses	Cualitativa nominal politómica	Número y tipo de medicamentos presentes.
Fiebre	Fenómeno patológico que se manifiesta por elevación de la temperatura normal del cuerpo y mayor frecuencia del pulso y la respiración.	Presentación previa de episodio de fiebre sin etiología específica previo al diagnóstico de ERC.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Si 2=No
Disuria	Expulsión difícil, dolorosa e incompleta de la orina.	Presentación previa de episodio de disuria sin etiología específica previo al diagnóstico de ERC.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Si 2=No
Mialgias	Dolor de los músculos.	Presentación previa de episodios de mialgias sin etiología específica previo al diagnóstico de ERC	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Si 2=No

Cefalea	Dolor de cabeza.	Presentación previa de episodios de cefalea sin etiología específica previo al diagnóstico de ERC.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Si 2=No
Náusea	Deseo o gana de vomitar.	Presentación previa de episodios de náusea sin etiología específica previo al diagnóstico de ERC	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Si 2=No
VARIABLES OBSERVADAS				
Sodio sérico	Elemento químico de símbolo Na y número atómico 11.	Niveles de sodio obtenidos mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Potasio sérico	Elemento químico de símbolo K y número atómico 19.	Niveles de potasio obtenidos mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Cloro sérico	Elemento químico de símbolo Cl y número atómico 17.	Niveles de cloro obtenidos mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Calcio sérico	Elemento químico de símbolo Ca y número atómico 20.	Niveles de calcio obtenidos mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Calcio corregido	Niveles de calcio sérico ajustados por el resultado del nivel de albúmina	Resultado de calcio obtenido mediante muestra sanguínea venosa corregido con un aumento de 0.8 mg/dl de calcio por cada gramo de albúmina menor a 4 g/dl.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Niveles de albúmina	Proteína producida por el hígado que se encuentra en el plasma sanguíneo	Niveles de albúmina obtenida mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Gramos por decilitro g/dL
Glucosa	Hexosa monosacárido, principal azúcar que circula en sangre	Niveles de glucosa obtenida mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Nitrógeno de urea	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo	Niveles de nitrógeno de urea obtenida mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos por Miligramos sobre decilitro mg/dL
Creatinina sérica	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y sangre de los vertebrados, se excreta por orina	Niveles de creatinina obtenida mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Ácido úrico	Ácido débil producido en hígado, músculos, intestinos, riñones, y endotelio	Niveles de ácido úrico obtenida mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL

	vascular, como producto final del catabolismo de purinas			
Fósforo	No metal multivalente, como fósforo inorgánico forma parte de moléculas de ADN y ARN, se utiliza para almacenar y transportar energía.	Niveles de fósforo obtenido mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Miligramos sobre decilitro mg/dL
Tasa de filtrado glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Estimación del Filtrado glomerular mediante el aclaramiento plasmático de la creatinina utilizando la fórmula CKD-EPI.	Cuantitativa Continua	Mililitros por minuto por metro cuadrado de superficie corporal. ml/min/m ²
Bicarbonato	Ión cargado negativamente que el organismo utiliza para poder mantener el equilibrio ácido-base	Niveles de bicarbonato obtenido mediante muestra sanguínea venosa.	Cuantitativa Continua	Milimoles por litro mMol/L
PH sérico	Coefficiente que indica el grado de acidez o basicidad de la sangre.	Unidad de medida de alcalinidad o acidez determinada mediante toma de gasometría arterial.	Cuantitativa Continua	Unidad absoluta.
Presencia de sílice en tejido renal	Mineral formado por silicio y oxígeno. Si es anhídrido, forma el cuarzo, y si está hidratado, el ópalo.	Presencia de sílice en tejido renal determinado mediante espectrometría de masas.	Cualitativa nominal dicotómica	Categorías: 1=Si. 2=No.
Tamaño de partículas de sílice en tejido renal	Mineral formado por silicio y oxígeno. Si es anhídrido, forma el cuarzo, y si está hidratado, el ópalo.	Dimensión de partículas de sílice observadas en tejido renal mediante imagen hiperespectral.	Cuantitativa continua	Unidad absoluta en nm.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables discretas se utilizaron frecuencias y porcentajes, y para las variables continuas mediana y rango intercuartil por presentar una distribución no normal (prueba de Shapiro Wilk). La comparación entre grupos se realizó en el primer caso con la prueba de ji-cuadrada o exacta de Fisher y en el segundo caso con U de Mann Whitney. Las pruebas fueron a dos colas y se determinó un nivel de significancia estadística de 0.05 para todas las pruebas. El análisis se realizó con el software libre R versión 4.1.2.

Consideraciones éticas.

- Conducido de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki.
- Aprobado por el comité de investigación y ética del Instituto Nacional de Cardiología con el registro INCar 22-1291.

IV. Resultados.

Población.

Se incluyeron un total de 17 pacientes, 6 en el grupo de casos y 11 en el grupo de controles, de los cuales 6 se trataban de injertos renales. El 94.7% (16 pacientes) eran hombres, con una mediana de edad de 28 años (IQ 23-36) y mediana de IMC de 25.71 kg/m² (IQ 21.8-28.72). El 47% de los pacientes tenía una escolaridad máxima de preparatoria. De los cuales el 41.2% tenía el diagnóstico de hipertensión arterial y únicamente el 17.6% de diabetes mellitus. El 23.6% tenía antecedente de tabaquismo y el 35.3% de consumo de alcohol. Destacando que el 58.82% contaba con algún familiar de primer grado con ERC. Todos los pacientes eran originarios de un medio rural. Ninguno de los pacientes tuvo el diagnóstico previo de hiperuricemia, dengue, leptosporosis o infección por virus zika o chikungunya. (Tabla 1).

En la comparación de grupos, la mediana de edad fue de 27 y 28.5 años y la mediana de IMC de 26.45 y 25 kg/m² en el grupo de controles y casos respectivamente. Destacando que el grupo de casos tenía un porcentaje menor (16.67%) en el diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión y tabaquismo en comparación a controles 54.5, 18.1 y 27.2% respectivamente. Finalmente, el consumo de alcohol se presentó en el 50% de los casos, mientras que únicamente en el 27.2% de los controles. Siendo de importancia que el 100% de los controles consumía alcohol artesanal. (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de la población.

	Total n= 17	Controles n= 11	Casos n= 6	p
Hombre	16 (94.2)	10 (90.91)	6 (100)	0.529
Edad (años)	28 (23-36)	27 (22.5-37)	28.5 (25.75-29.75)	0.879
Escolaridad				0.882
Primaria	5 (29.4)	3 (27.27)	2 (33.33)	
Secundaria	4 (23.6)	3 (27.27)	1 (16.67)	
Preparatoria	8 (47.0)	5 (45.45)	3 (50.0)	
IMC (kg/m²)	25.71 (21.80-28.72)	26.45 (22.34-28.03)	25.0 (22.43-28.93)	0.961
Familiar de 1er grado con ERC	10 (58.82)	7 (63.63)	3 (50.0)	0.644
Hipertensión arterial	7 (41.2)	6 (54.54)	1 (16.67)	0.615
Diabetes mellitus	3 (17.6)	2 (18.18)	1 (16.67)	1.000
Tabaquismo	4 (23.6)	3 (27.27)	1 (16.67)	1.000
Consumo de alcohol	6 (35.3)	3 (27.27)	3 (50.0)	0.600

IMC: índice de masa corporal. ERC: enfermedad renal crónica.

En cuanto a las características bioquímicas al momento de la biopsia, la mediana de nitrógeno de urea fue de 49 mg/dl (IQ 40.2-57) y de 24.5 mg/dl (IQ 20.5-31.2) en los grupos de casos y controles respectivamente ($p=0.017$), así mismo una mediana de creatinina de 3.98 mg/dl (IQ 3.18-5.18) y de 1.6 mg/dl (IQ 1.12-1.63) en dichos grupos ($p=0.01$). Destacando una mediana de tasa de filtrado glomerular de 51 ml/min (IQ 40.5-75) y 21 ml/min (IQ 12.5-26.5) en controles y casos respectivamente ($p=0.014$). Sin lograr significancia en valores de hemoglobina, electrolitos séricos, IPC, hematuria microscópica, densidad y leucocitos urinarios (Tabla 2).

Tabla 2. Características bioquímicas de la población.

	Controles n= 11	Casos n= 6	p
BUN (mg/dl)	24.55 (20.50-31.25)	49.0 (40.25-57.0)	0.017
Creatinina (mg/dl)	1.6 (1.12-1.63)	3.98 (3.18-5.18)	0.001
TFG (ml/min)	51.0 (40.50-75.0)	21.0 (12.50-26.50)	0.014
IPC (g/g)	0.50 (0.15-2.60)	1.81 (1.01-2.15)	0.513
Densidad urinaria	1.02 (1.01-1.02)	1.01 (1.01-1.02)	0.876
Leucocitos urinarios	0	0 (0-0.75)	0.456

BUN: nitrógeno de urea sérico. TFG: tasa de filtrado glomerular estimada por creatinina sérica CKD-EPI.

IPC: índice de proteinuria/creatinuria.

Las causas para realizar las biopsias renales fueron diversas entre los grupos. Siendo las más comunes el síndrome nefrítico en el 29.41 % y el síndrome de hematuria proteinuria en el 23.5% de la totalidad de la población. (Tabla 3)

Tabla 3. Causa de biopsia renal percutánea.

	Controles n= 11	Casos n= 6
Síndrome nefrítico	2	-
Síndrome nefrítico	3*	2
Hematuria/Proteinuria	1	1
GMN RP	-	2
Proteinuria subnefrótica	3	1
Protocolizada	2**	-

GMN RP: glomerulonefritis rápidamente progresiva.

* Disfunción aguda del injerto.

** 1 biopsia cero y 1 biopsia control post tratamiento.

Injertos renales.

Se incluyeron 6 pacientes con antecedente de trasplante renal en el grupo control. Siendo de importancia que el 100% de ellos eran originarios de Tierra Blanca, Veracruz. El 50% se trataba de trasplante de donador vivo relacionado, así mismo el 50% se clasificó como riesgo inmunológico alto. La mediana de meses del trasplante a la realización de la biopsia fue de 30 (IQ 8.24-45). En ninguno de ellos fue posible determinar la etiología de enfermedad renal crónica previa al trasplante. El tratamiento con tacrolimus, mofetil micofenolato y prednisona representó el esquema más común (50%), dos pacientes se encontraban con esquema de ciclosporina, mofetil micofenolato y prednisona y un paciente con azatioprina, mofetil micofenolato y prednisona.

Patología renal.

Se enviaron 6 biopsias renales con hallazgos histológicos compatibles con Nefropatía Mesoamericana. Dentro del grupo de controles se encontró un paciente con nefropatía membranosa, dos pacientes con GEFyS variedad perihiliar, uno con variedad de la punta y otro colapsante. En los injertos renales, se envió una biopsia cero y las cinco restantes presentaban infiltrado inflamatorio intersticial y únicamente una de ellas fibrosis intersticial de más del 50%.

Factores de riesgo.

Se exploraron múltiples factores de riesgo clasificados en tres categorías: exposición a agroquímicos, cenizas e insecticidas, consumo de agua y condiciones laborales.

En la exposición a insecticidas, 33.33% de los casos estuvieron expuestos con una mediana de tiempo de 4 años. Mientras que únicamente un paciente de los controles estuvo expuesto. En el rubro de cenizas el 33.3% y el 54.54% estuvieron expuestos a cenizas de la quema de leña en el grupo de casos y en el grupo de controles respectivamente, con mediana de exposición de 25 años (IQ 21.5-28.5) y 26.5 años (IQ 17-31) en los casos y en los controles respectivamente. En cuanto a los agroquímicos, el 66% de los casos se encontró expuesto, sin embargo, dos de los pacientes desconocían el agroquímico, mientras que dos se expusieron a Alfadex y Malatión. Por otro lado, el 45.45% de los

controles se expuso a agroquímicos. El 80% de ellos desconocían específicamente el agroquímico y uno de ellos se expuso a Actrinatrin. (Tabla 4)

Se identificaron tres fuentes de origen de agua de consumo: pozo, purificadora y potable. El 72.72% de los controles y el 50% de los casos consumían agua de pozo. Por lo que se decidió comparar al consumo de pozo (n=11) contra el grupo compuesto por consumo de purificadora y potable (n=6) sin lograr significancia estadística $p=0.6$. La mediana de litros de agua de consumo en ambos grupos fue de 2 litros (IQ 2-2). El 54.54% de los controles y el 66.6% de los casos consideró que tenían acceso a agua a menos de 100 metros de su lugar de trabajo. Ninguno de los pacientes consumía agua con electrolitos. (Tabla 4)

Las condiciones laborales se exploraron ampliamente. La mediana de edad de inicio de trabajo en los casos fue de 15 años (IQ 14.25-17.25) y en los controles 19 años (IQ 17.25-20). El primer trabajo más común fue campesino en ambos grupos 54.54% y 83.3% en controles y casos respectivamente. Destacando que únicamente el 36.36% de los controles y el 50% de los casos eran cañeros ($p=0.64$). Sin encontrar diferencia significativa en aquellos que sembraban y cortaban caña $p=0.6$. Ninguno de los pacientes de ambos grupos realizaba el corte de caña quemada. Además, nadie de los casos laboraba en otra profesión con alta exposición al calor como minero, ladrillero, soldador, entre otros. Al menos 30 días previos a la biopsia renal el 100% de los casos trabajaba en el campo. Mientras que únicamente el 72.2% de los controles lo realizaba; cinco en el campo, dos como choferes de camiones que transportan caña, uno como obrero y uno como vigilante. Uno de ellos era estudiante y uno no trabajaba. (Tabla 4)

El 66.67% y el 45.45% de los casos y de los controles consideró que siempre hacía calor durante su jornada laboral ($p=0.489$) y únicamente el 33.33% y 54.54% contaba con área de sombra en su área laboral de los casos y controles respectivamente ($p=1$). Finalmente, el 36.6% de controles y el 83.3% de los casos consideraron como pesado el esfuerzo físico durante su jornada laboral, destacando que únicamente el 33.33% contaba con episodios de descanso.

Tabla 4. Factores de riesgo

	Controles n= 11	Casos n= 6	p
Origen del agua			
Pozo	8 (72.72)	3 (50.0)	0.600
Otra	3 (27.27)	3 (50.0)	
Insecticidas en casa	1 (9.09)	2 (33.33)	0.515
Temperatura en el trabajo			
Medio día calor	4 (36.36)	2 (33.33)	0.489
Siempre calor	5 (45.45)	4 (66.67)	
No trabaja	2 (18.18)	0 (0.0)	
Sombra en el trabajo	6 (54.54)	2 (33.33)	1.000
Cañero	4 (36.36)	3 (50.0)	0.644
Sembrador de caña	3 (27.27)	3 (50.0)	0.600
Cortador de caña	3 (27.27)	3 (50.0)	0.600
Chofer de camión de caña	2 (18.18)	0 (0.0)	0.515

Análisis de sílice amorfo.

Se utilizó espectrometría de masas para determinar el contenido de partículas de sílice por μL y se realizó una corrección por volumen de tejido (partículas de sílice por $100 \mu\text{m}^3$). En los casos la mediana de contenido de sílice por $100 \mu\text{m}^3$ fue de 1.58 (IQ 0.87-6.07) mientras que en los controles de 5.02 (IQ 2.41-8.91) $p=0.404$. (Tabla 5)

Tabla 5. Contenido de sílice amorfo en tejido renal.

	Controles n= 11	Casos n= 6	p
Partículas/ μL	4282 (2654-11777)	3234 (2710-5531)	0.919
Partículas/$100 \mu\text{m}^3$	5.02 (2.41-8.91)	1.58 (0.87-6.07)	0.404

En la tabla 6 se pueden observar las características de los 17 pacientes evaluados. Los pacientes con mayor contenido de sílice por $100 \mu\text{m}^3$ son el paciente 3 del grupo de casos con 37.1 pts/ $100 \mu\text{m}^3$ y tres pacientes del grupo de controles: el paciente 7 con 36.9 pts/ $100 \mu\text{m}^3$, el paciente 13 con 10.3 pts/ $100 \mu\text{m}^3$ y el paciente 15 con 16.2 pts/ $100 \mu\text{m}^3$; destacando que todos tomaban agua de pozo.

De la totalidad de pacientes aquellos que tomaban agua de pozo ($n=11$) tienen mayor contenido de sílice en comparación de aquellos que no ($n=6$), $p=0.076$. Con medianas de 7.41 pts/ $100 \mu\text{m}^3$ (IQ 3.45-13.28) y 1.94 pts/ $100 \mu\text{m}^3$ (IQ 1.28-2.06) respectivamente. (Tabla 7)

Tabla 6. Características de la totalidad de pacientes.

	Edad/Género	Ocupación	Exposición	Pozo	Cr mg/dl	IPC g/g	Biopsia	Trabajo a <30 días de Bx	Silice (pts/ μ L)	Silice (pts/100 μ m ³)
1	59/H	Granjero Maíz	No	No	5.4	2.84	ERC END	Si	3.08	2.1
2	20/H	Granjero Caña	Ceniza caña	Si	3.43	2	ERC END	Si	6.24	7.4
3	25/H	Granjero Maíz	Ceniza leña	Si	1.91	0.81	ERC END	Si	28.82	37.1
4	48/H	Granjero Maíz/Mango	Ceniza leña	No	10	0.32	ERC END	Si	2.58	1.1
5	29/H	Granjero Caña	Ceniza caña	No	4.52	1.62	ERC END	Si	3.39	0.8
6	30/H	Granjero Caña	Ceniza caña	Si	3.1	2.2	ERC END	Si	1.96	0.5
7	36/H	Granjero Maíz	No	Si	1.21	2.6	GEFyS	No	64.86	36.9
8	31/H	Granjero Caña	Agroquímico Ceniza caña	Si	1.8	0.48	GEFyS	Si	8.88	7.5
9	23/H	Granjero Caña	Agroquímico Ceniza caña	Si	1.02	0.07	GEFyS	Si	2.36	2.8
10	58/H	Granjero Maíz	Agroquímico	Si	1.72	5.56	GEFyS	Si	4.28	5
11	49/H	Granjero Caña	Agroquímico Ceniza leña	Si	1	8.32	Membranosa	Si	14.68	4.1
12	26/M	Nunca ha trabajado	No	No	0.74	0.08	Bx Cero	No	1.92	2.1
13	27/H	Constructor	Polvo construcción	Si	1.28	0.9	LTA/III.	Si	24.80	10.3
14	20/H	Constructor	Polvo construcción	No	3.17	0.1	LTA/III.	No	3.08	1.8
15	22/H	Granjero Caña	Ceniza caña	Si	1.9	0.5	GEFyS/III	Si	2.94	16.2
16	25/H	Chofer camión de caña	Ceniza leña ¿Caña?	No	1.6	0.3	III/FI >50%	Si	5.35	6.8
17	38/H	Chofer camión de caña	Ceniza leña ¿Caña?	Si	2.4	2.6	GE Nodular	No	1.65	0.5

H: Hombre. M: Mujer. Cr: creatinina. IPC: índice proteinuria/creatinuria. Bx: Biopsia. ERC END: enfermedad renal crónica de etiología no determinada. GEFyS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria. LTA: lesión tubular aguda. III: infiltrado inflamatorio intersticial. FI: fibrosis intersticial. GE: glomérulo esclerosis.

Tabla 7. Asociación entre el origen de consumo de agua y el contenido de sílice amorfo en tejido renal.

	Pozo n= 11	Otra n= 6	p
Partículas / μ L	6245 (2654-19739)	3078 (2710-3312)	0.248
Partículas/ 100 μ m ³	7.41 (3.45-13.28)	1.94 1.28-2.06)	0.078

V. Discusión.

La epidemia de la ERC END es un problema de salud pública que afecta a comunidades agrícolas a lo largo del mundo. Se ha teorizado que los episodios de deshidratación y estrés por calor son factores predisponentes. Sin embargo, se ha sugerido el papel de un tóxico no descrito hasta el momento. El sílice amorfo puede generar disfunción en lisosomas y se han encontrado partículas en cenizas de la quema de caña. Actualmente, se ha demostrado el desarrollo de enfermedad renal crónica similar a ERC END en modelos animales expuestos a sílice amorfo.

En este estudio se evaluó la presencia de partículas de sílice amorfo en pacientes con hallazgos histológicos compatibles con ERC END. Casi la totalidad de los pacientes de nuestro estudio eran hombres, potencialmente debido a que la mayoría de los habitantes de las zonas estudiadas que se dedican al campo pertenecen a ese género. La mediana de IMC de la población fue de 25.71 kg/m² un dato relevante es que se encuentra en parámetro de sobrepeso. Ninguno de los pacientes contaba con estudios de licenciatura con grados máximos de preparatoria completa, descrito en estudios previos a lo largo del mundo. En cuanto a los antecedentes patológicos se encontró menor presencia de HAS, DM2 y tabaquismo en los casos, compatible con lo descrito en la literatura donde se menciona que la ERC no es causada por los factores de riesgo tradicionales. El consumo de alcohol fue mayor en el grupo de casos, específicamente el consumo del tipo artesanal, lo anterior también ha sido propuesto como un probable factor de riesgo para el desarrollo de ERC END en zonas de Nicaragua con un destilado no purificado conocido por “lija” (1–10)

Usualmente los pacientes con ERC END son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica con TFGe menores a 60 ml/min, destacando también hipokalemia, hiperuricemia, isostenuria y piuria estéril. En nuestro estudio, en el aspecto bioquímico al momento de la biopsia renal observamos cifras mayores de nitrógeno de urea y creatinina sérica en los casos. Llamando la atención una TFGe estimada de 51 y 21 ml/min en los controles y casos respectivamente. Las medianas de proteinuria en ambos grupos fueron de 0.50 g/g en los casos y 1.81 g/g en los controles, siendo concordante con lo descrito en la literatura donde la mayoría de los pacientes presentaba proteinuria en rangos subnefróticos. No observamos diferencias en cifras de electrolitos, ácido úrico y hallazgos en tira reactiva urinaria. (1–3,10,15,16)

Se realizó la comparación de pacientes con hallazgos compatibles de ERC END y los pacientes con otros hallazgos histopatológicos que se encontraban expuestos a factores de riesgo descritos para el desarrollo de ERC END. Los hallazgos histopatológicos dentro del grupo control fueron GEFyS con diversas variedades, perihiliar, punta y colapsante, así como un paciente con nefropatía membranosa. Es de destacar que tres de los pacientes en el grupo control presentaban cierto grado de infiltrado inflamatorio mononuclear. En cuanto a los injertos renales se enviaron seis muestras de pacientes habitantes de Tierra Blanca, Veracruz, con una mediana del injerto al momento de la biopsia de 30 meses siendo relevante que en ningún paciente fue posible determinar la causa de ERC previo al trasplante. En la mitad de los pacientes se trató de un trasplante de donador vivo relacionado.

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de ERC END son deshidratación, estrés por calor, agroquímicos, metales pesados, entre otros. Sin embargo, ninguno de ellos ha mostrado asociación directa en estudios en humanos. Decidimos evaluar algunos de los factores de riesgo previamente mencionados en la literatura. En los exposicionales, encontramos que al menos una tercera parte y la mitad de los casos y controles respectivamente estuvieron expuestos a cenizas de la quema de leña, por al menos 25 años como promedio de ambos grupos. Lo anterior no evaluado en series previas, siendo un potencial punto a explorar en estudios posteriores. Más de la mitad de los pacientes en el grupo control tuvo exposición agroquímicos en específico a Malatión y Alfadex, sin embargo, hasta el momento no ha sido posible asociar su uso con el desarrollo de ERC END. (1-3,9,10, 29)

Un aspecto relevante en nuestro estudio fue la identificación de la fuente de origen de agua de consumo. A lo largo de Tierra Blanca y sus alrededores existe la práctica de consumo de agua de pozos locales. Valdivia-Rivera et al realizaron un estudio de 28 muestras de 10 sitios de consumo de agua en Tierra Blanca, encontrando alto contenido de hidrocarburos alifáticos como el nonano y ocadecano. El 72.72% de los controles y el 50% de los casos consumían agua de pozo local. Por lo que se decidió comparar contra un grupo compuesto de consumo de agua de purificadora y potable, sin encontrar significancia estadística. A pesar de las altas temperaturas durante las jornadas laborales resalta que la mediana de consumo de agua al día fue de 2 litros en ambos grupos y ninguno de los pacientes se rehidrataba con agua con electrolitos. (1-3,9,10)

Se ha descrito ampliamente en la literatura episodios de lesión renal aguda hasta en un 11% en cada jornada laboral en pacientes expuestos a altas temperaturas. Glaser et al demostraron que el realizar intervenciones como periodos de descanso, áreas de sombra y mayor acceso a agua potable se podían disminuir los episodios de LRA hasta en un 70% con menores caídas de TFGe entre jornada y jornada. En nuestro estudio encontramos que el 66.67% y el 45.45% de los casos y de los controles consideró que siempre hacía calor durante su jornada laboral, destacando que únicamente el 33.33% de los casos contaba con área de sombra y periodos de descanso durante su jornada. Sin embargo, no encontramos asociación entre estas variables y el contenido de sílice amorfo.

La mayoría de nuestros pacientes inició a trabajar a temprana edad, a los 15 años en el grupo de casos y a los 19 años en el grupo de controles. Previamente se han estudiado pacientes agricultores dedicados a la siembra, corte y transporte de caña y su asociación con ERC END. Se ha descrito que este tipo de pacientes se encuentran expuestos a mayores temperaturas, con menores áreas de sombra, así como menor consumo de agua, representando un alto riesgo para el desarrollo de episodios de deshidratación y lesión renal aguda. Más del 50% de la totalidad de nuestra población tuvo como primer trabajo la agricultura. Sin embargo, únicamente el 36.36% de los controles y el 50% de los casos eran cañeros, sin encontrar mayor depósito de sílice en el grupo de casos. Una práctica común durante la cosecha de la caña es la quema de ésta. Guzman et al presentaron que la quema de caña hasta los 700°C produce cenizas con un contenido de hasta 57% de sílice amorfo. Destacando que ninguno de los pacientes de ambos grupos realizaba el corte de caña quemada. No encontramos diferencia en el contenido de sílice entre los pacientes que se dedicaban a la siembra o corte de caña entre ambos grupos. (1,3,10,32–36)

En estudios en modelos animales, se ha demostrado que la exposición a sílice amorfo se asocia a enfermedad renal crónica compatible con hallazgos de Nefropatía Mesoamericana. Hasta donde conocemos este es el primer estudio donde se evaluó la presencia de sílice amorfo en tejido renal de pacientes con diagnóstico compatible con ERC END así como en un grupo control que incluyera pacientes con injerto renal. Mediante espectrometría de masas determinamos el contenido de partículas de sílice y se realizó una corrección por volumen de tejido. En los casos la mediana de contenido fue de 1.58 pts/100 μm^3 mientras que en los controles de 5.02 pts/100 μm^3 , sin encontrar significancia estadística entre los grupos.

Se ha teorizado que la quema de caña o maíz y la aplicación de otros agroquímicos, genere cenizas o polvo el cual pueda suspenderse en el aire y depositarse posteriormente en áreas de siembra o agua para el consumo humano, específicamente en los pozos locales. Previamente se han descrito niveles elevados de sílice en pozos de agua en la región de Uddanam, India. (32–36)

En la evaluación de la totalidad de pacientes encontramos que más de la mitad de la muestra consumía agua de pozos locales. Los cuatro pacientes con mayor contenido de sílice amorfo por 100 μm^3 consumían ese tipo de agua. Se trataba de un paciente de 25 años en el grupo de casos agricultor sembrador de maíz y expuesto a ceniza de la quema de leña. El segundo, un paciente de 36 años, agricultor sembrador de maíz sin otros exposicionales con hallazgo histopatológico de GEFyS. El tercero, un paciente de 27 años trasplantado renal, constructor sin otros exposicionales, con hallazgo histopatológico de lesión tubular aguda e infiltrado inflamatorio intersticial. Y finalmente el cuarto, un paciente de 22 años trasplantado renal, agricultor sembrador y cortador de caña, con hallazgo histopatológico de GEFyS e infiltrado inflamatorio intersticial. Por lo heterogéneo de los pacientes y el único factor común ser el consumo de agua de pozo, decidimos agrupar a los pacientes en aquellos que consumen agua de pozo y los que no. Demostrando que los que tomaban agua de pozo tienen mayor contenido de sílice en comparación de aquellos que no ($p=0.076$). Con medianas de 7.41 pts/100 μm^3 y 1.94 pts/100 μm^3 respectivamente. Con los resultados anteriores, actualmente se está llevando a cabo muestreo de pozos locales de Tierra Blanca, Veracruz para el análisis de partículas de sílice amorfo.

Las limitaciones de este estudio es que se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño muestral bajo debido al poco acceso de tejido renal de este tipo de pacientes. Por otro lado, no se llegó a una asociación entre el depósito renal de sílice y hallazgos histopatológicos con ERC END. Por lo cual, se encontró presencia de partículas, pero potencialmente su aporte a la fisiopatogenia tenga que ser evaluado en otros estudios.

Las fortalezas de nuestro estudio es que se trata el primero en su tipo, en evaluar el contenido de sílice en pacientes con diagnóstico histológico de ERC END y en un grupo control compuesto por biopsias de riñón nativos y de injerto. Se observó un mayor contenido de sílice en pacientes que consumían agua de pozo, lo anterior fue generador de nuevas hipótesis y dio pie a mayor investigación científica.

VI. Conclusiones.

La enfermedad renal crónica de etiología no determinada es una epidemia que afecta a países en desarrollo en la población económicamente activa. Hasta el momento no se ha encontrado asociación entre un factor de riesgo específico y su desarrollo. En nuestro estudio evaluamos el contenido de sílice amorfo en pacientes con diagnóstico histológico compatible con ERC END. No encontramos asociación entre el depósito de sílice por $100 \mu\text{m}^3$ y hallazgos histopatológicos de ERC END. Sin embargo, observamos un mayor contenido de sílice amorfo en los pacientes que consumían agua de pozo local. La exposición a sílice puede causar una enfermedad compatible histológicamente con ERC END, los datos presentados pueden sugerir que el consumo de agua de pozos con alto contenido de sílice puede contribuir a la patología de la ERC END. Siendo objetivo de estudio para trabajos posteriores.

VII. Referencias bibliográficas.

1. Polo VS, Garcia-Trabanino R, Rodriguez G, Madero M. Mesoamerican nephropathy (Men): What we know so far. Vol. 13, International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2020. p. 261–72.
2. Floris M, Lepori N, Angioi A, Cabiddu G, Piras D, Loi V, et al. Chronic kidney disease of undetermined etiology around the world. *Kidney Blood Press Res.* 2021;46(2):142–51.
3. Correa-Rotter R, García-Trabanino R. Mesoamerican Nephropathy. Vol. 39, *Seminars in Nephrology*. 2019. p. 263–71.
4. Ramirez-Rubio O, McClean MD, Amador JJ, Brooks DR. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: An overview. Vol. 89, *Postgraduate Medical Journal*. 2013. p. 123–5.
5. Aguilar DJ, Madero M. Other Potential CKD Hotspots in the World: The Cases of Mexico and the United States [Internet]. Vol. 39, *Seminars in Nephrology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 300–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.008>
6. Campese VM. The Mesoamerican nephropathy: A regional epidemic of chronic kidney disease? Vol. 31, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016. p. 335–6.
7. Madero M. Is an Environmental Nephrotoxin the Primary Cause of CKDu (Mesoamerican Nephropathy)? *Commentary. Kidney360.* 2020;1(7):602–3.
8. 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.* 2019;95(1):4–10.
9. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: A research workshop summary. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2014;63(3):396–404. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.014>
10. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1843–52.
11. Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal.* 2002;12(3):202–6.
12. Valdivia-Rivera S, Martínez-Cano AK, Aguirre-García G, Lizardi-Jiménez MA. Hydrocarbon water-pollution related to chronic kidney disease in Tierra Blanca, a perfect storm. *Environ Int [Internet]*. 2018;121(September):1204–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.036>
13. De Arrigunaga S, Ascencio Martinez MA, Crespo Ortega L, Villarreal G, Obrador GT, Villa A, et al. Clinical and Pathological Characterization of Patients with ESKD from a Potential Mexican CKD of Undetermined Etiology (CKDu) Hotspot. *Am Soc Nephrol Week.* 2019;Abstract D(Retrieved 13 November 2019.):Exhibit Hall, Walter E. Washington Convention Cent.
14. Aguilar-Ramirez Di, Raña-Custodio A, Villa A, Rubilar X, Olvera N, Escobar A, et al. Decreased kidney function and agricultural work: A cross-sectional study in middle-aged adults from Tierra Blanca, Mexico. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(6):1030–8.
15. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, Diaz HF, García-Trabanino R, Taduri G, et al. Climate change and the emergent epidemic of CKD from heat stress in rural communities: The case for heat stress nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.*

- 2016;11(8):1472–83.
16. Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramírez-Rubio O, et al. Biomarkers of Kidney Injury among Nicaraguan Sugarcane Workers. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(2):209–17.
 17. 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.* 2017;70(3):e17–8.
 18. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of mesoamerican nephropathy: A new kidney disease in central america. *Am J Kidney Dis [Internet].* 2013;62(5):908–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.05.019>
 19. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG. Mesoamerican nephropathy - New clues to the cause [Internet]. Vol. 9, *Nature Reviews Nephrology.* Nature Publishing Group; 2013. p. 560–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2013.174>
 20. Campese VM. Con: Mesoamerican nephropathy: Is the problem dehydration or rehydration? *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(4):603–6.
 21. García-Arroyo FE, Cristóbal M, Arellano-Buendía AS, Osorio H, Tapia E, Soto V, et al. Rehydration with soft drink-like beverages exacerbates dehydration and worsens dehydration-associated renal injury. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2016;311(1):R57–65.
 22. Wesseling C, Aragón A, González M, Weiss I, Glaser J, Rivard CJ, et al. Heat stress, hydration and uric acid: A cross-sectional study in workers of three occupations in a hotspot of Mesoamerican nephropathy in Nicaragua. *BMJ Open.* 2016;6(12).
 23. Aguilar-Ramírez D, Madero M. Untangling Mesoamerican Nephropathy [Internet]. Vol. 72, *American Journal of Kidney Diseases.* National Kidney Foundation, Inc.; 2018. p. 469–71. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.008>
 24. Roncal-Jimenez C, Lanaspá MA, Jensen T, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Mechanisms by which dehydration may lead to chronic kidney disease. In: *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2015. p. 10–3.
 25. Kupferman J, Ramírez-Rubio O, Amador JJ, López-Pilarte D, Wilker EH, Laws RL, et al. Acute Kidney Injury in Sugarcane Workers at Risk for Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(4):475–82.
 26. 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.* 2020;77(8):527–34.
 27. Roncal-Jimenez CA, García-Trabanino R, Wesseling C, Johnson RJ. Mesoamerican Nephropathy or Global Warming Nephropathy? In: *Blood Purification.* 2016. p. 135–8.
 28. Friedman D, Luyckx VA. Genetic and Developmental Factors in Chronic Kidney Disease Hotspots. Vol. 39, *Seminars in Nephrology.* Elsevier Inc.; 2019. p. 244–55.
 29. Jayasumana C, Paranagama P, Agampodi S, Wijewardane C, Gunatilake S. [art%3A10.1186%2F1476-069X-14-6](https://doi.org/10.1186%2F1476-069X-14-6). 2015;1–10.
 30. Yang CW. Leptospirosis renal disease: Emerging culprit of chronic kidney disease unknown etiology. *Nephron.* 2018;138(2):129–36.
 31. Vervaet BA, Nast CC, Jayasumana C, Schreurs G, Roels F, Herath C, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy. *Kidney Int [Internet].* 2020;97(2):350–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.11.009>
 32. Vupputuri S, Parks CG, Nylander-French LA, Owen-Smith A, Hogan SL, Sandler DP. Occupational silica exposure and chronic kidney disease. *Ren Fail.*

- 2012;34(1):40–6.
33. Newberne PM, Wilson RB. Renal damage associated with silicon compounds in dogs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1970;65(4):872–5.
 34. Guzmán A, Gutiérrez C, Amigó V, de Gutiérrez MR, Delvasto S. Valoración puzolánica de la hoja de la caña de azúcar. *Mater Constr.* 2011;61(302):213–25.
 35. Thomas DP. For personal use only . Not to be reproduced without permission of The Lancet . Acquired anaemia and For personal use only . Not to be reproduced without permission of The Lancet . 2000;356:250–1.
 36. Santos UP, Zanetta DMT, Terra-Filho M, Burdmann EA. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int.* 2015;87(4):792–9.
 37. NIH Grant R01 9.17.2019.