

NEFROPATÍA MESOAMERICANA**Mesoamerican nephropaty**Edgardo Santos Lozano¹**RESUMEN**

La Nefropatía mesoamericana, entidad de reciente definición que se caracteriza por episodios de Insuficiencia Renal Aguda y alta incidencia de Enfermedad Renal Crónica de etiología desconocida.

Objetivo: Proporcionar información actualizada sobre Nefropatía mesoamericana de interés para la salud pública. **Materiales y métodos:** Búsqueda PubMed© utilizando términos "Mesoamerican" and "Nephropathy" totalizando 67 resúmenes, seleccionando los que incluyen los últimos avances y puntos de interés clínico-epidemiológico.

Resultados: Se postulan teorías basadas en datos de múltiples estudios transversales que tienen implicaciones de importancia para la salud pública y la mitigación en la incidencia de casos, así como para el manejo clínico; a pesar de eso no parece estar a la vista la identificación de la etiología. **Conclusión:** La falta de definición objetiva de caso sometido a riesgo de Insuficiencia Renal Crónica en zonas y ocupaciones de riesgo elevado para Nefropatía mesoamericana es uno de los obstáculos más importantes para desarrollar estrategias de prevención en salud pública.

* Medicina Interna. Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS).

Autor de correspondencia: Edgardo Santos Lozano, edgardosantos0028@gmail.com

Recibido: 27/07/2019 Aprobado: 25/11/2019

Palabras clave: Enfermedades renales; Nefropatías; Insuficiencia Renal Crónica.

ABSTRACT

Mesoamerican nephropathy is a newly defined entity characterized by episodes of Acute Kidney Injury and high incidence of Chronic Kidney Disease of unknown etiology. **Objective:** To Provide an update on Mesoamerican nephropathy to promote research about this problem of interest to public health. **Material and methods:** Search in PubMed © bibliographic database using the terms "Mesoamerican" and "Nephropathy" totaling 67 abstracts, selecting that include latest advances and points of interest needed to provide the reader in a short summary. **Results:** Theories based on data from multiple cross-sectional studies that have important implications for public health and mitigation in the incidence of cases, as well as for clinical management; despite this, the identification of the etiology does not seem to be in sight. **Conclusion:** The lack of an objective definition of a case subject to the risk of Chronic Renal Insufficiency in high-risk areas and occupations of Mesoamerican Nephropathy is one of the most important obstacles to developing methodologies and prevention strategies in public health.

Keywords: Kidney Diseases; Nephropathies; Chronic Kidney Disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la determinación de TFG < 60 ml/1.73m² acompañada de albuminuria por al menos 3 meses y clasificándose la ERC en estadios de progresión e incluyendo la etiología de acuerdo a las Guías para mejorar los resultados globales de la enfermedad renal (KDIGO), siglas en inglés,⁽¹⁾ esta patología ya en 2016 ocupaba el lugar 12 entre las causas de mortalidad a nivel global.⁽²⁾ Se estima en 3.2 millones el número de personas que anualmente entran en la etapa final de la enfermedad renal sin iniciar terapia renal de reemplazo (TRR) y 440,000 que la inician, el progresivo envejecimiento de la población en el mundo desarrollado así como las epidemias de diabetes y obesidad en los países emergentes contribuyen al aumento en la incidencia de ERC, constituyéndose en América Latina andina y América Central como la quinta causa de muerte, de tal forma que la mortalidad por ERC en esta región aumentó 350% entre 1990 a 2010.⁽³⁾

A nivel global la OMS en el reporte de carga de la enfermedad que incluye 185 países, la ERC de cualquier causa se presenta en 518.8/100,000 habitantes asociándose con 1.168,339 fallecimientos,⁽²⁾ sin embargo la distribución de esta es desigual, reconociéndose las zonas geográficas, regiones o grupos étnicos en donde la tasa de incidencia es superior a la media global como “hotspots”; un ejemplo de esto son los afroamericanos estadounidenses, los aborígenes australianos, algunas zonas de Taiwán, así como ciertos valles Balcánicos, Sri Lanka o Mesoamérica, lográndose identificar en algunas de estas zonas calientes factores genéticos, ambientales o socioeconómicos.⁽³⁾

Entre estos antecedentes epidemiológicos de etnias con afectación especial está el caso de los afroamericanos estadounidenses, en los que se demostró la influencia del gen MYH9 y Apol1 en la susceptibilidad a ERC en este grupo étnico, identificándose el gen Apol1. Otro de estos antecedentes es el de la nefropatía de los Balcanes, en donde residir 20 años en la zona significaba alto riesgo de Enfermedad Renal Crónica desconocida (ERCd) y carcinoma urotelial antes de la sexta década de la vida, no siendo posible resolver la problemática por décadas, hasta que se identifica un brote de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y ERCd que incluyó fallecimientos, en mujeres belgas sometidas en un centro de reducción de peso a terapia con herbolaria china (*Aristolocchia spp*), que se encuentra frecuentemente incluida en el forraje de la zona balcánica.⁽³⁾ y que coincidió con la más alta incidencia mundial de carcinoma urotelial como la reportada por Taiwán, donde hay extenso uso de esta planta. Otro ejemplo es el de Australia, en donde los aborígenes sufren de elevada frecuencia de etapa terminal de IRC caracterizada por albuminuria, glomerulomegalia, glomeruloesclerosis focal, cuya progresión es frenada con el control del sistema renina-angiotensina y control metabólico.⁽³⁾

La problemática actual de este trabajo incluye al área mesoamericana desde el Sur de México hasta Panamá, siendo el propósito de este trabajo contribuir a la difusión del conocimiento actual sobre una epidemia de ERCd que está causando el despoblamiento de algunas zonas con tasas de mortalidad relacionada que ocupan los primeros lugares a nivel global, de interés para la salud pública en especial países como El Salvador, Nicaragua, Honduras y Guatemala.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se genera búsqueda en la base de datos bibliográfica PubMed© utilizando los términos en inglés “Mesoamerican” and “Nephropathy” desde 2002 al 2019, totalizando 67 resúmenes, seleccionándose de estos los más representativos de los tópicos que estudian y que incluyen o se relacionan con los últimos avances y puntos de interés clínico-epidemiológico, siendo estos en total de 20.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Nefropatía Mesoamericana (NeM)

Una relativamente reciente inclusión como problema epidemiológico y de salud pública es la nefropatía mesoamericana (NeM), reconocida como una nueva forma de enfermedad renal crónica endémica descrita recientemente y que afecta de forma desigual a la población de la región mesoamericana, definiéndose como la enfermedad renal (TFG<60 ml/1.73m²) que se presenta en jóvenes trabajadores agrícolas en las zonas costeras del pacífico de América Central y que no está asociada con diabetes, hipertensión u otra causa conocida de IRA/ERCd (IRCd).⁽⁴⁾ La etiología es desconocida, lo que contribuyó de forma significativa para la identificación de este complejo patológico en 50% de pacientes incluidos en un informe sobre diálisis renal en el principal hospital público de El Salvador en 2002,⁽⁵⁾ aunque en Nicaragua se reconocía como un problema con incidencia creciente desde hace dos décadas.

Los países involucrados empezaron a generar investigación epidemiológica,⁽⁶⁾ sin embargo no lograron crear el conocimiento necesario para identificar potencial etiología o medidas preventivas de resolución o mitigación de este problema de salud pública, por lo que se inicia un

proceso de implementación de investigación con equipos de científicos procedentes de Estados Unidos de América (EUA). Esta nueva entidad aparentemente presente por décadas, se estima que ha causado directamente 20,000 fallecimientos en menores de 50 años, ocurriendo éstos principalmente en El Salvador y Nicaragua que están entre los 10 países con mayores tasas de mortalidad a nivel global con zonas de concentración en los bancos del río Lempa en El Salvador, departamento de Chinandega y León en Nicaragua y en la provincia de Guanacaste en Costa Rica.^(4,6)

La tasa de mortalidad inducida por ERC asociada o no a diabetes es de 15.65/100,000 habitantes de acuerdo a estadísticas de la OMS sobre 185 países, encontrándose que la mayor mortalidad se encuentra

El Salvador con 66.4/100,000 habitantes (2008), que en 2016 pasa a 71.5/100,000 habitantes, que es la tasa poblacional más alta del mundo, esto posiblemente relacionado con la falta de cobertura general para la población por diálisis o trasplante, lo que genera alta mortalidad temprana,⁽⁷⁾ con igual situación en Nicaragua, con tasa 60.9/100,000 habitantes en 2016,⁽²⁾ entre los datos que permiten el mejor dimensionamiento de esta problemática en este país, con prevalencia de reducción de la TFG en hombres en una comunidad conocida como zona de riesgo en el área rural de Chichigalpa, Nicaragua es 41.9% y 9.8% en mujeres.⁽⁸⁾

Aunque con tasas más bajas, en Honduras la tasa de mortalidad por ERC es de 32.8/100,000 habitantes (2016), ubicándose entre los 10 países con mayor tasa de ERC, que es elevada si la comparamos con la de Cuba por ejemplo que es de 5.5/100,000 habitantes (2016), con trabajadores agrícolas en condiciones similares a las de estos países centroamericanos o la de EUA

es de 10.8/100,000 habitantes.⁽²⁾

Este problema de salud pública motivó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la resolución CD52/8 en el año 2013 a urgir a los países miembros a promover la investigación y unirse para resolver lo que califican como “un serio problema de salud pública”⁽⁹⁾ que ha llevado a la creación del Programa de Trabajo, Salud y Ambiente de Centroamérica (SALTRA) en 2012 así como a la creación del Consorcio sobre la Epidemia de Nefropatía en América Central y México (CENCAM) y la adhesión a estos esfuerzos del Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana (COMISCA).⁽⁹⁾

Características Clínico-laboratoriales

Aunque el cuadro clínico no está bien definido, entre las características clínicas reportadas como asociadas a NeM, está enfermedad progresiva, no proteinúrica, con sedimento suave y patrón primariamente túbulointersticial como patrón histopatológico de lesión, con frecuencia refiriendo la población estudiada "chistata" que sería el equivalente a disuria o sensación de ardor en la vía urinaria, aunque no relacionada con Infección del Tracto Urinario (ITU), ni como factor de riesgo de NeM.⁽⁴⁾ Estudios pequeños han reportado hiponatremia, hipocalcemia e hiperuricemia entre pacientes con NeM en El Salvador.⁽⁴⁾

Debido a los tamaños de muestra muchos estudios en los que hay descripción del cuadro clínico no son considerados representativos, sin embargo posiblemente es representativo del cuadro clínico los datos reportados en un reciente estudio realizado en Nicaragua que incluyó 586 trabajadores agrícolas referidos por signos agudos con diagnóstico presuntivo de NeM, en el cual se reporta que 6% de los

trabajadores estudiados presentaron múltiples episodios de IRA(35/586), sexo masculino (90.3%) con mediana de edad de 27 años (-18.4-58.5) y mediana de 6 meses de trabajo (rango 0-40).

Fisher R et al en dicho estudio reporta la historia clínica de estos casos de NeM, por ejemplo que el 11.3% tienen infecciones urinarias a repetición, presentaron anemia 14.3%, eran obesos el 11.9%, sin diagnóstico previo de IRC sin embargo 16.5% reportaron episodio previo de elevación de creatinina, la mayor parte normotensos (90.6%<130/90) quejándose de náusea/vómito 72.7%, fiebre 70.8%, dolor de espalda 60.5% y cefalea 54.9%, con parestesia en 41.7% asociada a anemia ($p<0.001$) con 91.6% de casos tratados con rehidratación; la mediana de la creatinina sérica fue 2.0 mg/dl (rango de 0.9-5.1), con leucocitosis en 80.5%, neutrofilia en 85.4%, proteína C-reactiva elevada 75.9%, de estos 19.1% presentó leucocitosis elevada ($>20,000/ml$), linfopenia en 46.5%, anemia 63.6%, conteo bajo de eritrocitos 57.3%, hiperuricemia 29.7%, BUN elevado 30.6%, fosfocinasa de creatinina elevada 18.2% o electrolitos disminuidos como hipomagnesemia en 38.6%, hipokalemia 35.8% e hiponatremia en 9.9%, con 53.2% con bajo índice BUN/creatinina (<10.0)

En la microscopía de orina se identificó leucocituria en 98.8%, grumos leucocitarios en 24.1% y cilindros de leucocitos en 30.7% con bacteriuria en 24.2% y asociado con células epiteliales ($P<0.001$). Los cultivos de orina en 12 casos fueron negativos. Se encontró cristaluria en 49% compuesto de urato amorfo en 49.1% de estos casos, se encontró proteinuria en 42%, hemoglobinuria en 35.6% y glucosuria ocasional en 13.7%, sin anomalías importantes en datos de gravedad específica y pH.⁽¹⁰⁾

Progresión a Enfermedad Renal

Crónica

Respecto a la progresión de la ERC en estos pacientes con NeM *Fischer et al* reportó determinación inicial de creatinina en 514 pacientes, encontrando en el seguimiento a 6 meses que 90.5% presentaron insuficiencia renal aguda (IRA) en estadio 2 (40.3%) o estadio 3 (38.5%), el resto (9.5%) no cumplió los criterios de AKIN (Acute Kidney Injury Network) no obstante presentar valores anormales de aclaramiento de creatinina, encontrándose en general duplicación del valor de creatinina a 113 días desde la toma de la creatinina inicial (rango 5-365 días).⁽¹⁰⁾

Patogenia

Aún se desconocen los detalles de la patogenia de la enfermedad, sin embargo histopatológicamente se dispone de pequeñas series de biopsias en trabajadores agrícolas de El Salvador y Nicaragua, reportando estas en general daño crónico glomerular y túbulointersticial así como isquemia crónica glomerular.⁽¹¹⁾ Entre los factores posiblemente relacionados con esto, la activación de la vía de poliolfuctokinasa podría ser el factor relacionado con el daño renal, sugiriendo estudios en animales que la rehidratación con bebidas conteniendo fructosa exacerba la lesión renal túbulointersticial proximal.⁽¹²⁾

A lo anterior se suma la influencia encontrada entre el calor relacionado con el trabajo físico extenuante aunado a deshidratación, que induce aumento del ácido úrico, relacionando algunos autores la hiperuricemia con la disminución de la TFG.^(13, 14) Algunos autores agregan un papel explicativo a la hiperuricemia, esto debido a que originalmente se encontró la hiperuricemia como factor de progresión a ERC en pacientes pediátricos, por inducir daño renal no asociado a hipertensión, en quienes el tratamiento con alopurinol disminuyó la presión arterial y la resistencia vascular, así como la progresión a ERC,⁽¹⁵⁾

aunque *Nacak et al* en adultos mayores con morbilidad concomitante no logró reproducir estos hallazgos sobre la progresión a ERC.⁽¹⁶⁾

Etiología

En el informe del equipo de la Universidad de Boston, se realizó una extensa búsqueda de factores de riesgo ambientales en Nicaragua, aunque no se encontró asociado con NeM el nivel de pesticidas en el ambiente, aunque no se descartó su papel, tampoco se descarta la intoxicación por plomo o combinación de plomo-cadmio (exposición volcánica?), uranio, ácido aristocólico, cálculos renales, ni se consideró como alta prioridad de investigación la asociación con alcoholismo, consumo de alcohol casero (guaro lija), y sí se consideró prioridad de investigación el efecto de la deshidratación así como la nefrotoxicidad por mioglobinuria asociada a rhabdomiólisis por calor.⁽¹⁷⁾

Algunos autores sugieren que entre las causas probables de ERCd está la leptospirosis, que es la zoonosis prevalente a nivel global, traslapándose con hotspots de ERCd asociadas a inundación y agricultura, induciendo disfunción orgánica múltiple (DOM) e IRC si no es tratada, el estado de portador con progreso insidioso a IRC ocurre con la forma asintomática, induciendo nefritis túbulointersticial, fibrosis intersticial y atrofia tubular; además se encuentra disfunción tubular proximal con hipokalemia en trabajadores adultos, 80% serán hombres. La mayor parte de casos serán leves o subclínicos sin complicaciones, con subregistro en los sistemas de vigilancia epidemiológica y organización sanitaria deficiente o no existente.

En la región sur de Taiwán se ha reportado alta incidencia de diálisis, con informes que vinculan los anticuerpos de *Leptospira spp* a disminución acelerada de la TFG.⁽¹⁸⁾ El

calor y la deshidratación con elevación del ácido úrico se asocia con reducción de la función renal, que aunado a exposición previa o estado de portador de *Leptospira spp* podría desencadenar el proceso insidioso que lleva a ERC. ⁽¹⁸⁾

Diagnóstico epidemiológico

A pesar de los esfuerzos de múltiples investigadores, proyectos y financiación de múltiples fuentes, la definición actual disponible de NeM no tiene utilidad práctica operativa en el campo epidemiológico, ya que es necesario disponer de una definición que permita la intervención temprana o prevención de IRA, que posteriormente en el caso de la NeM terminar en ERCd, debido a que la definición debe basarse en datos objetivos de laboratorio. Una limitante para la prevención de ERCd entonces es la capacidad de prevenir mediante identificación temprana los casos en riesgo de IRA en el individuo con riesgo de NeM. ^(19, 20)

El uso de la determinación de creatinina sérica e índices relacionados con esta en la mayor parte de los estudios epidemiológicos sobre NeM limita sus conclusiones y su utilidad operativa en el diseño de métodos de identificación temprana de IRA en el individuo en riesgo de NeM. Esto se debe a que aunque ampliamente utilizada en el contexto clínico en pacientes en condiciones de morbilidad importante, en el caso de NeM, además de variables y factores que influyen en su concentración (edad, sexo, masa muscular, etc.), presenta desventajas como que empieza a incrementarse cuando se ha perdido el 50% o más de la funcionalidad renal, describiéndose además como herramienta cuya utilidad es mayor si se dispone de valores iniciales para continuar como herramienta de monitoreo o vigilancia de la función renal, además de que no describe el nivel del daño renal, esta aumenta a niveles anormales días después

de producirse el episodio de IRA, ⁽¹⁹⁾ todo esto por lo tanto dificulta llegar a conclusiones más precisas que las actualmente disponibles.

Conclusión

La NeM es una entidad de la que aún no se conoce la etiología exacta que a lo largo de la una conjunción multifactorial patológica que induce daño renal progresivo a nivel túbulointersticial que genera episodios de IRA, que pueden llevar a ERCd al individuo que vive y tiene ocupación asociada a riesgo elevado de NeM. La falta de una definición objetiva de caso sometido a riesgo de IRA en dichas zonas y ocupaciones, es uno de los obstáculos predominantes para desarrollar metodologías y estrategias de salud pública a corto y mediano plazo, ya que es posible disminuir el riesgo de ERCd si se previenen o identifican los individuos en riesgo de IRA en zonas de riesgo de NeM.

Recomendación

La implementación sin dilación de ensayos poblacionales y clínicos con los biomarcadores más prometedores en la predicción de IRA, además de incluir en la recomendación la generación de datos procedentes de proyectos o estrategias longitudinales o de estricto seguimiento de bases de datos de nivel nacional coordinadas con financiamiento o apoyo internacional, ya que la mayor parte de la literatura disponible es de tipo transversal, lo que limita la modelación causal de la NeM y la progresión a ERCd.

Conflicto de interés: El autor declara la no existencia de conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barry R, James MT. Guidelines for Classification of Acute Kidney Diseases and Disorders. *Nephron*. 2015;131(4):221-6. Epub 2015/11/12.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26554580>
2. World Health Organization (WHO). Disease burden and mortality estimates. In: WHO, editor. Washington, DC: WHO; 2018. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
 3. Martin-Cleary C, Ortiz A. CKD hotspots around the world: where, why and what the lessons are. A CKJ review series. *Clinical kidney journal*. 2014;7(6):519-23. Epub 2015/04/11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25859368>
 4. Kupferman J, Amador JJ, Lynch KE, Laws RL, Lopez-Pilarte D, Ramirez-Rubio O, et al. Characterization of Mesoamerican Nephropathy in a Kidney Failure Hotspot in Nicaragua. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;68(5):716-25. Epub 2016/10/25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27575010>
 5. García-Trabanino R, Aguilar R, Reyes C, Ortiz M, Leiva R. Nefropatía terminal en pacientes de un Hospital de Referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;12(3):202-6. https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw?resource_ssm_path=/media/assets/rp/sp/v12n3/12875.pdf
 6. Callejas L, Fontaine R, Amador J, marín J, Jirón N, Jiménez R, et al. Insuficiencia Renal Crónica. Nicaragua 1990-2002. Managua, Nicaragua: Mnisterio de Salud de Nicaragua (MINSa); 2003. https://www.paho.org/nic/index.php?option=com_docman&view=download&alias=170-nicaragua-irc-junio-2003&category_slug=publicaciones-antiores&Itemid=235
 7. Wijkstrom J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013;62(5):908-18. Epub 2013/07/16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23850447>
 8. Raines N, Gonzalez M, Wyatt C, Kurzrok M, Pool C, Lemma T, et al. Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC review*. 2014;16(2):16-22. Epub 2014/06/01. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878645>
 9. Wegman D, Glaser J, Johnson RJ, Hogstedt C, Wesseling C. Comment: Mesoamerican nephropathy--new evidence and the need to act now. *International journal of occupational and environmental health*. 2015;21(4):333-6. Epub 2015/07/24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26201706>
 10. Fischer RSB, Vangala C, Mandayam S, Chavarria D, Garcia-Trabanino R, Garcia F, et al. Clinical markers to predict progression from acute to chronic kidney disease in Mesoamerican nephropathy. *Kidney international*. 2018;94(6):1205-16. Epub 2018/11/24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30466566>
 11. Wijkstrom J, Gonzalez-Quiroz M, Hernandez M, Trujillo Z, Hultenby K, Ring A, et al. Renal Morphology, Clinical Findings, and Progression Rate in Mesoamerican Nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;69(5):626-36. Epub 2017/01/28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28126239>
 12. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(3):506-20. Epub 2014/01/15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2441>

2050

13. Garcia-Trabanino R, Jarquin E, Wesseling C, Johnson RJ, Gonzalez-Quiroz M, Weiss I, et al. Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador--A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environmental research*. 2015;142:746-55. Epub 2015/07/26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209462>
14. Wesseling C, Aragon A, Gonzalez 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):e011034. Epub 2016/12/10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932336>
15. Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsniefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;66(6):984-92. Epub 2015/07/26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26209544>
16. Nacak H, van Diepen M, Qureshi AR, Carrero JJ, Stijnen T, Dekker FW, et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(12):2039-45. Epub 2015/07/18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26185050>
17. Brooks D. Final Scoping Study Report epidemiology of Chronic Kidney Disease in Nicaragua. Managua, Nicaragua: Office of the Compliance Advisor/Ombudsman International Finance Corporation/Multilateral Investment Guarantee Agency, 2009. http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/03H_BU_FINAL_report_scopestudyCRI_18.Dec.2009.pdf
18. Yang CW. Leptospirosis Renal Disease: Emerging Culprit of Chronic Kidney Disease Unknown Etiology. *Nephron*. 2018;138(2):129-36. Epub 2017/09/20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28926845>
19. Hollmen M. Diagnostic test for early detection of acute kidney injury. *Expert review of molecular diagnostics*. 2011;11(6):553-5. Epub 2011/07/13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452161>
20. Ramirez-Rubio O, McClean MD, Amador JJ, Brooks DR. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *Postgraduate medical journal*. 2013;89(1049):123-5. Epub 2013/02/19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23417684>

