

Artículo original

Hallazgos ultraestructurales renales de pacientes con nefritis intersticial crónica de las comunidades agrícolas en El Salvador

Renal ultrastructural findings of patients with chronic interstitial nephritis from farming communities in El Salvador

Laura López-Marín^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0251-5812>

Carlos Manuel Orantes-Navarro² <https://orcid.org/0000-0001-6531-0147>

Raúl Herrera-Valdés¹ <https://orcid.org/0000-0003-3195-3915>

Miguel Almaguer-López¹ <https://orcid.org/0000-0002-5608-718X>

Raymed Antonio Bacallao Méndez¹ <https://orcid.org/0000-0002-7043-0597>

Xavier Fernando Vela-Parada^{3,4} <https://orcid.org/0000-0003-0057-1113>

David Henríquez Ticas⁵ <https://orcid.org/0000-0001-9298-6521>

Esmeralda Gavarrete-Escobar⁶ <https://orcid.org/0000-0002-9439-1908>

Eduardo Vázquez-Martul⁷ <https://orcid.org/0000-0001-9680-7674>

¹Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”. La Habana, Cuba.

²Ministerio de Salud, Dirección de Enfermedades No Transmisibles. San Salvador, El Salvador.

³Brigham and Women’s Hospital. Boston, EE. UU.

⁴Massachusetts General Hospital. Boston, EE. UU.

⁵Baylor College of Medicine. Houston, Texas, EE. UU.

⁶Hospital Nacional Rosales. San Salvador, El Salvador.

⁷Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). La Coruña, España.

*Autor para la correspondencia: laura.lopez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Desde hace 20 años se presenta en Centroamérica una enfermedad renal crónica que fundamentalmente afecta a hombres agricultores y no asociada a las causas tradicionales. Se caracteriza por presentar una nefritis intersticial crónica, en tanto las características ultraestructurales no se conocen con exactitud. En su origen se invoca el uso de agroquímicos y otros agentes nefrotóxicos, la deshidratación crónica, el consumo de medicamentos, entre otros factores.

Objetivo: Describir las características ultraestructurales de la nefritis intersticial crónica en comunidades agrícolas.

Método: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se estudiaron muestras de biopsias renales de ocho pacientes con diagnóstico de nefritis intersticial crónica de las comunidades agrícolas.

Resultados: De los ocho pacientes estudiados, dos (25 %) trabajaban en labores agrícolas y cinco eran del sexo femenino (62,5 %). Dos de los pacientes (25 %) presentaban una enfermedad renal crónica estadio 2, y seis (75 %) estadio 3. En cinco pacientes se hallaron fagolisosomas con presencia de componente lipídico entremezclado con material electrodensito en células del túbulo distal. En igual cantidad de pacientes se observaron cuerpos mieloides con zonas laminadas y núcleo central en células de túbulo proximal y de los vasos sanguíneos.

Conclusiones: En pacientes de comunidades agrícolas que padecen nefritis intersticial crónica se evidencian fagolisosomas y estructuras mieloides en túbulos y vasos renales, cuyo contenido y origen se desconocen.

Palabras clave: microscopía electrónica; enfermedad renal crónica; nefritis intersticial crónica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease mainly affecting male farmers and not associated to traditional causes has been present in Central America for twenty years. The condition is characterized by the presence of chronic interstitial nephritis, but its ultrastructural features are not fully known. Factors suggested as responsible for its occurrence include the use of agrochemicals and other nephrotoxic agents, chronic dehydration and medicine consumption.

Objective: Describe the ultrastructural characteristics of chronic interstitial nephritis in farming communities.

Method: A cross-sectional descriptive study was conducted of renal biopsy samples from eight patients diagnosed with chronic interstitial nephritis in farming communities.

Results: Of the eight patients studied, two (25%) were farm workers and five (62.5%) were female. Two of the patients (25%) had stage 2 and six (75%) stage 3 chronic kidney

disease. In five patients evidence was found of phagolysosomes with lipid component mixed with electron dense material in distal tubule cells. An equal number of patients had myeloid bodies with laminated areas and central nucleus in proximal tubule and blood vessel cells.

Conclusions: Evidence of phagolysosomes and myeloid structures of unknown content and origin was found in renal tubules and vessels of patients from farming communities diagnosed with chronic interstitial nephritis.

Key words: electron microscopy; chronic kidney disease; chronic interstitial nephritis.

Recibido: 03/08/2020

Aceptado: 25/12/2020

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un serio problema de salud en el mundo; sus causas principales (tradicionales) son la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, las glomerulopatías, la enfermedad renal poliquística y las relacionadas con causas obstructivas.^(1,2)

Sin embargo, en los últimos 20 años se ha desarrollado una ERC de causas no tradicionales que afecta preferentemente a las comunidades agrícolas en diferentes áreas de América Central (El Salvador, Costa Rica, Guatemala, Honduras, sur de México y Nicaragua), aunque también se han registrado casos con características similares en Sri Lanka, India y Egipto.^(3,4,5,6) A esta enfermedad se le ha denominado nefritis intersticial crónica de las comunidades agrícolas (NICCA) y en El Salvador constituye un gran problema socio-sanitario, pues tiene una alta morbimortalidad y afecta principalmente a hombres agricultores jóvenes en edad laboral, aunque también actúa sobre trabajadores no agrícolas, mujeres y niños de estas comunidades.^(7,8,9)

En el orden clínico se caracteriza por el desarrollo de una ERC de lenta progresión. Los pacientes suelen permanecer asintomáticos en los primeros estadios de la enfermedad y luego surgen síntomas generales como astenia, artralgia, disminución de la libido, desmayos y calambres, hasta aparecer los síntomas de uremia. La proteinuria habitualmente no es notoria, en tanto las pruebas de función tubular renal suelen mostrar la presencia de poliuria electrolítica, hipermagnesuria, hiperfosfaturia, hipernatriuria, hipercaliuria e hipercalciuria.⁽¹⁰⁾

Los diferentes estudios histopatológicos han mostrado un daño tubulointersticial crónico, con grados variables de afectación glomerular secundaria, lo que ha dado lugar

a la denominación de la enfermedad.⁽¹¹⁾ Sin embargo, los hallazgos ultraestructurales (microscopía electrónica) en los tres trabajos disponibles fueron inespecíficos.^(12,13,14) Con el objetivo de describir las características ultraestructurales de esta enfermedad se realiza este estudio.

Métodos

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Se estudiaron 15 pacientes salvadoreños de comunidades agrícolas, seleccionados por muestreo simple aleatorio a partir de 46 pacientes con ERC por NICCA en estadios 2 y 3 quienes se les practicó una biopsia renal, como parte de un estudio previo.⁽¹¹⁾ De ellos, quedaron finalmente ocho pacientes a quienes se les realizó el estudio por microscopía electrónica (ME), pues el resto tenía muestras de tejidos no útiles para diagnóstico o con artefactos.

Todos los datos fueron obtenidos de la boleta de biopsia renal y del informe del estudio por microscopía electrónica realizado. A los pacientes, además de la muestra de biopsia renal, se les recogió la edad, el sexo, la ocupación y la función renal (tasa de filtrado glomerular) estimada por ecuación de CKD-EPI, a partir de la creatinina sérica, y se clasificaron en estadios de ERC según la clasificación de las guías K-DOQI.^(15,16) Las alteraciones celulares de los túbulos proximales (TP), túbulos distales (TD), capilares peritubulares, glomérulos, intersticio, así como de arterias o arteriolas que se identificaron en los bloques de tejido, se evaluaron por ME de transmisión.

Antes de realizarse el estudio por ME se realizaron cortes semifinos, con el fin de evaluar los segmentos de los cilindros renales para estudio ultraestructural. Estos se fijaron en glutaraldehído al 2,5%, se lavaron en cacodilato a pH de 7,4, se posfijaron en tetróxido de osmio al 1 %, y se incluyeron en resina Spurr. Las secciones control de 0,5 micras se obtuvieron con ultramicrotomo Leika y se tiñeron con azul de toluidina. Las muestras fueron examinadas en un microscopio electrónico Phillips® modelo 208M, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario A Coruña, Galicia, España.

El trabajo fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Clínica del Consejo Superior de Salud Pública de El Salvador. Además, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes.

Todos los datos fueron procesados de forma automatizada, se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0. En la descripción inicial de los pacientes se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de las variables; en el caso de la edad se calcularon la media, la mediana y la desviación estándar.

Resultados

De los ocho pacientes estudiados, dos (25 %) trabajaban directamente en labores agrícolas, en el sector cañero (caña de azúcar), y cinco eran del sexo femenino (62,5 %). Dos de los pacientes (25 %) presentaban una ERC estadio 2, en tanto los seis restantes (75 %) se encontraban en el estadio 3, subdivididos en dos (33,3 %) en el estadio 3A y cuatro (66,6 %) en el 3B. La edad media de los sujetos era de 46,1 años y la mediana de 50 años, con una desviación estándar de 13,4 años (Tabla 1).

Tabla 1 - Características de los pacientes y hallazgos ultraestructurales

Caso	Edad	Sexo	Ocupación	Estadio ERC	Microscopía electrónica	TP	TD	Vasos
1	58	F	Cañero	3B	Fagolisosomas	Sí	No	No
					Estructuras mieloides	No	No	Sí
2	58	M	No cañero	3B	Fagolisosomas	No	Sí	Sí
					Estructuras mieloides	Sí	No	Sí
3	37	F	No cañero	2	Fagolisosomas	No	Sí	NE
					Estructuras mieloides	Sí	No	NE
4	54	F	No cañero	3A	Fagolisosomas	No	Sí	NE
					Estructuras mieloides	Sí	No	NE
5	55	F	No cañero	3B	Fagolisosomas	No	No	Sí
					Estructuras mieloides	Sí	No	Sí
6	42	M	No cañero	3A	Fagolisosomas	No	Sí	NE
					Estructuras mieloides	Sí	No	NE
7	19	M	No cañero	3B	Fagolisosomas	No	No	No
					Estructuras mieloides	No	Sí	Sí
8	46	F	Cañero	2	Fagolisosomas	No	Sí	Sí
					Estructuras mieloides	No	No	No

ERC: enfermedad renal crónica | F: femenino | M: masculino | TP: túbulo proximal | TD túbulo distal | NE: no evaluado.

A la ME en las células tubulares se evidenció la pérdida e inversión de microvellosidades apicales del TP y el adelgazamiento del epitelio tubular. Además, se observó en las mitocondrias pérdida de crestas y desorientación de estas (casos 1, 4, 5). No se observó alteraciones irreversibles mitocondriales tales como pérdida total de crestas, rotura de membrana mitocondrial o presencia de depósitos de calcio.

El hallazgo más notorio tuvo lugar a nivel lisosomal, donde se observaron fagolisosomas con presencia de componente de aspecto lipídico entremezclado con material electrodensito. Estas estructuras estaban situadas preferentemente en células del TD (Fig. 1 y Tabla 1). En cinco pacientes existían numerosas estructuras lisosómicas con presencia de zonas laminadas en “capas de cebolla” y núcleo central (estructuras mieloides). Estas estructuras se observaron en células del TP y solo en un caso se evidenció signos de citolisis o necrosis (Tabla 1).

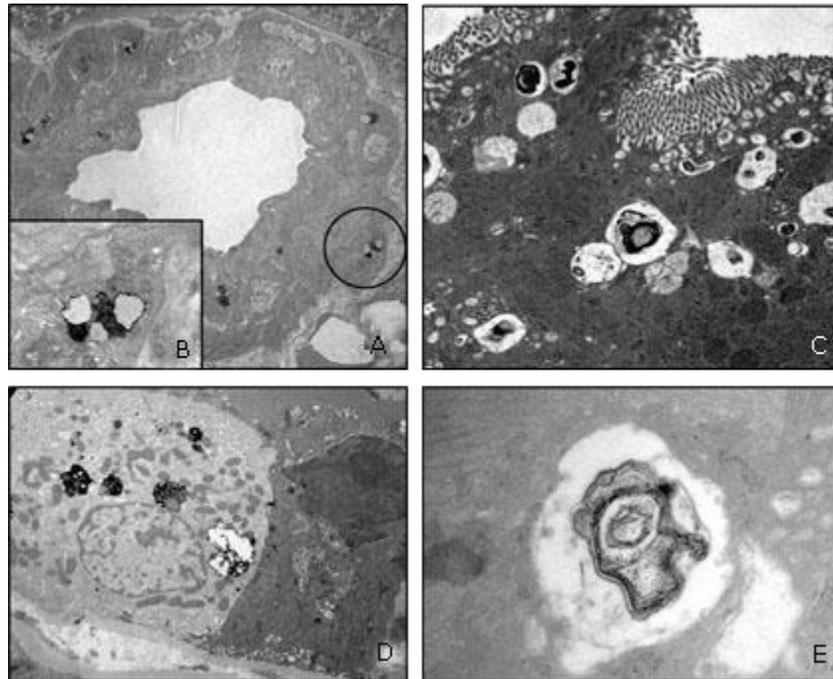


Fig. 1 - Alteraciones ultraestructurales de la NICCA. **A.** Fagolisosomas en célula muscular lisa de arteriola. 1.100x | **B.** Detalle de lisosoma con material electrodensó y zonas de aspecto lipídico 3.500x | **C.** Panorámica de un túbulo proximal con presencia de numerosos cuerpos redondos densos (fagolisosomas) 4.000x | **D.** Agregados fagolisosómicos con presencia de gotas de características lipídicas en túbulo distal 2.700x | **E.** Detalle de cuerpo o estructura mieloide 7.000x.

En los seis pacientes en que se identificaron arterias o arteriolas, no se demostraron alteraciones de importancia, a excepción de fagolisosomas similares a los descritos en los túbulos.

En el intersticio se observó engrosamiento de la membrana basal del capilar peritubular y fibras de colágeno en los pacientes 1, 4, 5, así como multilaminación menor de cuatro capas.

Es necesario hacer notar que solo se identificó estructura glomerular en un caso, sin identificarse ningún hallazgo de interés.

Discusión

Antes de analizar los resultados de este trabajo se hace preciso señalar que es de los primeros estudios que evalúa la ultraestructura renal de los pacientes con NICCA y sus hallazgos no tienen precedentes.

En una investigación previa desarrollada en las comunidades agrícolas salvadoreñas de donde provenían los pacientes de este estudio se identificaron como los principales factores de riesgo de la NICCA, la exposición a agroquímicos, el trabajo en la agricultura, el sexo masculino, la sudoración profusa durante el trabajo, el antecedente de haber padecido de malaria, así como el uso indiscriminado de antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.⁽¹⁰⁾ Asimismo en un estudio ambiental llevado a cabo en una de estas comunidades se evidenció la presencia de elevadas concentraciones de cadmio (metal pesado) en los suelos y en el agua de pozos de consumo humano.⁽¹⁷⁾

Los casos incluidos en este estudio cumplen los criterios diagnósticos de la NICCA, aun cuando hay predominio de las féminas; lo cual no obedece a la epidemiología de la enfermedad, pues se conoce que predomina en individuos del sexo masculino, sino a la aleatorización inicial y la eliminación de siete pacientes, con preponderancia masculina, por mala calidad de las muestras de tejido renal.^(4,7,18) No obstante, resulta evidente que no es una enfermedad exclusiva de hombres, tal como ha sido reportado con anterioridad.⁽⁹⁾ El predominio de los individuos en edades medias de la vida coincide con la mayoría de los estudios epidemiológicos desarrollados en pacientes con NICCA.^(4,7)

Fueron seleccionados pacientes en estadios 2 y 3 de la ERC con la intención de que tuvieran un daño renal establecido, que permitiera identificar las características ultraestructurales propias de la enfermedad, pero que no tuvieran a su vez una fibrosis tisular demasiado extendida, como se suele ver en estadios más avanzados, que impidiera una caracterización ultraestructural óptima.⁽¹⁹⁾

Los estudios previos de especímenes renales de pacientes con NICCA por ME habían develado hallazgos inespecíficos. Así, *Wijkström* y otros,⁽¹²⁾ en un estudio desarrollado en ocho pacientes salvadoreños, identificaron a nivel glomerular la presencia de algunas vacuolas en el citoplasma de los podocitos y escasos depósitos electrodensos mesangiales, además de fusión de los pies de los podocitos en tres casos; en tanto el tubulointersticio y los vasos no mostraron alteraciones de interés, aunque señalan que tuvieron artefactos de fijación que condicionaron el examen.

Un segundo estudio ultraestructural desarrollado por este mismo grupo de investigación en 16 pacientes nicaragüenses también halló en los glomérulos la presencia de algunas vacuolas en el citoplasma de los podocitos y fusión de los pies de estos, sin daños tubulares de trascendencia.⁽¹³⁾

Por su parte, *Fischer* y otros,⁽¹⁴⁾ en 11 pacientes nicaragüenses con daño renal más incipiente, reportaron en las células tubulares pérdida de organelas con disrupción de la membrana celular y necrosis, sin depósitos, mientras no hallaron alteraciones glomerulares de interés. Sus hallazgos le hicieron plantear un posible origen tóxico o infeccioso del proceso inflamatorio, o sea, de la nefritis intersticial.

Resulta de mucho interés la identificación en la presente investigación de alteraciones lisosomales (fagolisosomas y estructuras mieloides) de las células tubulares, tanto proximales como distales, y vasculares, no reportadas con anterioridad, cuyo origen se desconoce.

El túbulo renal entre sus complejas funciones tiene el transporte de solutos orgánicos tales como glucosa, aminoácidos y proteínas. Así, las células tubulares están especializadas en los mecanismos de transporte desde la membrana luminal hacia el lisosoma, las que juegan un papel importante en la degradación de macromoléculas ultrafiltradas. Los lisosomas contienen varias enzimas como hidrolasas, lipasas, proteasas y glucosidasas que degradan sustancias que por endocitosis son absorbidas por la célula tubular.⁽²⁰⁾ Las grandes partículas que se reabsorben constituyen fagosomas que se fusionan con lisosomas (fagolisosomas) para ser degradadas.⁽²¹⁾

A partir de las consideraciones anteriores se comprende que los fagolisosomas identificados deben estar constituidos por material ingresado a la célula tubular por endocitosis en la membrana luminal. Estas estructuras se mantienen patentes en las células tubulares cuando existen dificultades para su degradación, como se ha reportado en casos de nefrotoxicidad.⁽²²⁾

También se describe la formación de estructuras mieloides en diferentes tejidos por el uso de medicamentos, en el cuadro conocido como fosfolipidosis, el cual es un trastorno lisosomal caracterizado por la acumulación excesiva de fosfolípidos en los tejidos. Muchas drogas anfólicas catiónicas como antimaláricos (cloroquina, hidroxiclороquina), antiarrítmicos (amiodarona), antidepresivos e hipolipemiantes provocan fosfolipidosis. Estas drogas son atrapadas dentro de los lisosomas y se forma un complejo droga-fosfolípidos en la membrana lisosomal interna. El incremento del material trae como resultado la acumulación de cuerpos multilaminados en los tejidos (estructuras o cuerpos mieloides) que se comprueban a través de ME.⁽²³⁾ También se observan en la enfermedad de Niemann-Pick.⁽²⁴⁾

De modo análogo se encuentran estructuras de morfología semejante en los adenomas suprarrenales de pacientes tratados con espironolactona, como resultado de un recambio anómalo en el retículo endoplásmico liso de las células suprarrenales, pues la espironolactona presenta una gran similitud bioquímica con los esteroides, y es incorporada a las membranas del retículo e interfiere en su catabolismo.⁽²⁵⁾

El cadmio (Cd^{2+}), considerado un tóxico renal muy importante, y del que como antes se señaló existen reportes de altas concentraciones en estas comunidades, al entrar al organismo se dirige al hígado. Allí se une a las metalotioneínas (proteínas de unión al zinc y al cadmio) y el complejo formado viaja al riñón, donde se filtra por el glomérulo y es reabsorbido por el túbulo proximal, en el que las metalotioneínas son metabolizadas por los fagolisosomas.^(26,27)

Finalmente, consideramos que los fagolisosomas y las estructuras mieloides multilaminadas hallados, sobre todo en los túbulos, deben estar relacionados con el mecanismo intracelular de transporte y degradación de sustancias por los lisosomas. El diseño de esta investigación no permite identificar la causa desencadenante o etiología

que explique estos hallazgos ultraestructurales. Tampoco permite afirmar que dichos hallazgos estén relacionados con el cuadro de nefritis intersticial crónica, que caracteriza la enfermedad. Sin embargo, a la luz de las evidencias disponibles, tanto del entorno de estos pacientes como de los mecanismos de nefrotoxicidad, parece razonable pensar que los hallazgos apuntan a una causa tóxica de baja intensidad, que determina un daño crónico. No obstante, esta afirmación no pasa de ser especulativa y precisa de confirmación.

Este estudio tiene como limitación el hecho de que solo fueron examinados ocho pacientes, de los que no se dispone de estudio toxicológico. En consecuencia, se recomienda la realización de nuevos estudios de ME en pacientes con NICCA en los que se busque la presencia de fagolisosomas y estructuras mieloides en el riñón y otros tejidos y, de ser posible, la aplicación de técnicas analíticas que permitan evaluar el contenido de estas estructuras, además de acompañarse del estudio toxicológico de los pacientes.

Este trabajo aporta la primera evidencia de la presencia de fagolisosomas y estructuras mieloides en túbulos y vasos renales de pacientes con NICCA, cuyo origen se desconoce y pudiera estar en relación con alguna sustancia tóxica.

Agradecimientos

Al Dr. Ángel Concha López y a la técnica María Jesús Cardelle, jefe del servicio de Anatomía Patológica y técnica en microscopía electrónica, respectivamente, del Hospital Universitario A Coruña, Galicia, España. Se agradece a la licenciada Vianney de Abrego de la Universidad de San Salvador (CENSALUD), El Salvador.

Referencias bibliográficas

1. Carrero JJ, Hecking M, Ulasi I, Sola L, Thomas B. Chronic Kidney Disease, Gender, and Access to Care: A Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2017;37(3):296-308.
2. Perico N, Remuzzi G. Prevention programs for chronic kidney disease in low-income countries. *Intern Emerg Med.* 2016;11(3):385-9.
3. Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, *et al.* Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(4):531-40.
4. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández C, Bayarre H, *et al.* Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa Study, 2009. *MEDICC Rev.* 2011;13(4):14-22.

5. Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, *et al.* What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol.* 2012;13:10-8.
6. Nanayakkara S, Komiya T, Ratuatunga N, Senevirathna ST, Harada KH, Hitomi T, *et al.* Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med.* 2012;17(3):213-21.
7. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP, *et al.* Epidemiological characterization of chronic kidney disease in agricultural communities in El Salvador. *MEDICC Rev.* 2014;15(2):23-30.
8. García-Trabanino R, Trujillo Z, Colorado AV. Prevalencia de pacientes con tratamiento sustitutivo renal en El Salvador en 2014. *Nefrología.* 2016;36(6):631-6.
9. Herrera-Valdés R, Orantes CM, Almaguer-López M, López Marín L, Alfonso Arévalo P, Smith-González MJ. Clinical Characteristics of Chronic Kidney Disease of Non-Traditional Causes in Women of Agricultural Communities in El Salvador. *Clin Nephrol.* 2015;83(7 Suppl 1):56-63.
10. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, *et al.* Clinical Characteristics of Chronic Kidney Disease of Nontraditional Causes in Salvadoran Farming Communities. *MEDICC Rev.* 2014;15(2):39-48.
11. López-Marín L, Chávez Y, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, *et al.* Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014;16(2):49-54.
12. 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.* 2013;62:908-18.
13. Wijkström J, González-Quiroz M, Hernandez M, Trujillo Z, Hultenby K, Ring A, *et al.* Renal Morphology, Clinical Findings, and Progression Rate in Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2017;69:626-36.
14. Fischer RSB, Vangala C, Truong L, Mandayam S, Chavarria D, Granera-Llanes OM. Early detection of acute tubulointerstitial nephritis in the genesis of Mesoamerican nephropathy. *Kidney Int.* 2018;93:681-90.
15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
16. MacGregor MS, Boag DE, Innes A. Chronic kidney disease: evolving strategies for detection and management of impaired renal function. *QJM.* 2006;99(6):365-75.

17. Quinteros E, Ribó A, Mejía R, López A, Belteton W, Comandari A, *et al.* Heavy metals and pesticide exposure from agricultural activities and former agrochemical factory in a Salvadoran rural community. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24(2):1662-76.
18. Herrera Valdés R, Almaguer López M, Orantes Navarro CM, López Marín L, Brizuela Díaz EG, Bayarre Veá H, *et al.* Chronic Interstitial Nephritis of Nontraditional Causes in Salvadoran Agricultural Communities. *Clin Nephrol.* 2020;93(1):60-7.
19. Delles C, Vanholder R. Chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(3):225-6.
20. Bacallao-Méndez R. Transporte tubular y uso de diuréticos. En: Bacallao-Méndez R, Mañalich-Comas R, Galvizu-Díaz K, editores. *Fisiología y exploración funcional renal.* 1.^a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 44-91.
21. Sheerin NS, Sacks SH, Fogazzi GB. In vitro erythrophagocytosis by renal tubular cells and tubular toxicity by haemoglobin and iron. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(6):1391-7.
22. Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med.* 2015;66:471-86.
23. Ballabio A. The awesome lysosome. *EMBO Mol Med.* 2016;8(2):73-6.
24. Boustany RN, Kaye E, Alroy J. Ultrastructural findings in skin from patients with Niemann-Pick disease, type C. *Pediatr Neurol.* 1990;6:177.
25. López-Marín L, Bacallao R, González L, Rodríguez CA, de la Concepción OM, Matos M. Hiperaldosteronismo primario por adenoma suprarrenal con cuerpos de espirolactona. Presentación de un caso. *Rev Cub Urol.* 2013;2(1):122-30.
26. Nogawa K, Kobayashi E, Okubo Y, Suwazono Y. Environmental cadmium exposure, adverse effects and preventive measures in Japan. *Biometals.* 2004;17:581-8.
27. Hellström L, Elinder CG, Dahlberg B, Lundberg M, Järup L, Persson B, *et al.* Cadmium exposure and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(5):1001-8.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Laura López-Marín: Conceptualización, investigación, metodología, visualización, redacción-borrador original.

Carlos Manuel Orantes-Navarro: Administración del proyecto, visualización.

Raúl Herrera-Valdés: Supervisión, redacción-revisión y edición.

Miguel Almaguer-López: Supervisión, redacción-revisión y edición.

Raymed Antonio Bacallao Méndez: Investigación, metodología, redacción-borrador original.

Xavier Vela-Parada: Investigación, visualización.

David Henríquez Ticas: Investigación, visualización.

Esmeralda Gavarrete-Escobar: Investigación, visualización.

Eduardo Vázquez-Martul: Metodología, administración del proyecto, recursos materiales.