

MODELO DE ENFERMEDAD RENAL NO TRADICIONAL EN RATONES C57BL/6 SOMETIDOS A DESHIDRATACIÓN Y ALTAS TEMPERATURAS

MODEL OF CHRONIC KIDNEY DISEASE NON-TRADITIONAL IN C57BL/6 MICE EXPOSED TO DEHYDRATION AND HIGH TEMPERATURES

Recepción
16-04-2022

Aprobación
28-06-2022

Publicación
15-07-2022

Karen Yángüez Piedra¹; Maricselis Díaz³; Juan A. Morán-Pizón^{3,4}; Nayarís Francis³; Alireya Navarro³; Delia Jaén de Garrido¹; Estela Guerrero De León^{3,4,5}

¹ Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Panamá

<https://orcid.org/0000-0002-3918-2329> Correo: karen.yanquez@up.ac.pa

² Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología, Panamá

<https://orcid.org/0000-0002-0825-7594> Correo: deliadegarrido@up.ac.pa

³ Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, Panamá

<https://orcid.org/0000-0002-5559-231X> Correo: juan.moran@up.ac.pa

⁴ Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Centro de Investigaciones Psicofarmacológicas,

Panamá <https://orcid.org/0000-0002-1943-9748> Correo: maricselis.diaz@up.ac.pa

⁵ Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, Sistema Nacional de Investigación,

Panamá <https://orcid.org/0000-0002-0029-1827> Correo: estela.guerrero@up.ac.pa

Resumen

La epidemia de la enfermedad renal crónica no tradicional (ERCnT) presente en la costa del Océano Pacífico a lo largo de Centroamérica se ha relacionado con la exposición a altas temperaturas y a la deshidratación recurrente. En este estudio se propone un modelo experimental de ERCnT provocada por estrés térmico y deshidratación valorando diversos parámetros cardiovasculares y bioquímicos en los roedores. Los ratones tratados (GTdH) fueron sometidos a deshidratación recurrente inducida por exposición a alta temperatura durante 8 horas, por una semana; contrario al grupo control (GC) que se mantuvo en condiciones estándares. Para ambos grupos, control (GC) y GTdH, no se evidenciaron cambios significativos en cuanto al peso corporal, consumo de agua, consumo de alimento y valores de glicemia plasmática. En relación con los parámetros cardiovasculares, entre los grupos evaluados no se encontraron diferencias significativas en frecuencia cardiaca, presión arterial diastólica y media; sin embargo, en el GTdH se observó un incremento significativo de la presión arterial sistólica en comparación con el GC (123.9 ± 12.3 vs. 102.8 ± 12.9 mmHg; $p < 0.05$).

Hallazgos importantes encontrados en el GTdH fueron la hematuria y una disminución de la relación peso de órganos/peso corporal. El conjunto de resultados obtenidos permite evidenciar que el estrés térmico y la deshidratación son condiciones que aceleran los procesos que preceden al daño renal y que por ende estos factores podrían emplearse experimentalmente para futuros estudios sobre la ERCnT.

Palabras Clave: ERCnT, deshidratación, función renal, estrés térmico.

Abstract

The epidemic of non-traditional chronic kidney disease (CKDnt) present in the Pacific Ocean coast along Central America has been related to exposure to high temperature and recurrent dehydration. This study proposed an experimental model of CKDnT caused by heat stress and dehydration by evaluating several cardiovascular and biochemical parameters in rodents. Treated mice (GTdH) were subjected to recurrent dehydration induced by exposure to high temperature for 8 hours, for one week; contrary to the control group (CG) which was maintained under standard conditions. For both groups, control (CG) and GTdH, no significant changes in body weight, water consumption, feed consumption, and plasma glycemia values were demonstrated. About cardiovascular parameters in both groups of animals, no significant differences were found in heart rate, diastolic, and mean arterial pressure; however, in the GTdH, a significant increase in systolic arterial pressure was observed in comparison with the CG (123.9 ± 12.3 vs. 102.8 ± 12.9 mmHg; $p < 0.05$). Important findings found in the GTdH were hematuria and a decrease in the organ weight/body weight ratio. The set of results obtained allows us to demonstrate that heat stress and dehydration are conditions that accelerate the processes that precede renal damage and therefore these factors could be used experimentally for future studies on CKDnT.

Keywords: CKDnT, dehydration, renal function, heat stress.

Introducción

La enfermedad renal crónica no tradicional (ERCnT) es un problema médico común, que afecta a una elevada proporción de individuos a lo largo de la costa del Océano Pacífico de la región mesoamericana, de ahí que también se le conozca como nefropatía crónica mesoamericana (Correa-Rotter y García-Trabanino., 2019). La enfermedad se presenta con un aumento asintomático de la creatinina sérica que progresa hacia una enfermedad renal terminal a lo largo de varios años (Roncal-Jiménez et al., 2016). Aunque la causa sigue siendo desconocida, estudios recientes sugieren esté relacionada a una deshidratación ocasionada por la exposición severa a altas temperaturas (Crowe et al., 2015; García-Trabanino et al., 2015) afectando principalmente a los trabajadores agrícolas jóvenes de sexo masculino (Ordunez et al., 2014).

Con la intención de ampliar los conocimientos que actualmente se tienen en relación a la ERCnT, diferentes estudios presentan modelos experimentales de esta nefropatía, empleando ratones sometidos a periodos de deshidratación recurrente asociada a la exposición a altas temperaturas (Roncal Jiménez et al. 2014; Roncal-Jiménez et al., 2017). Como hallazgo notable, estos ratones desarrollaron una función renal deteriorada y fibrosis tubular-intersticial (Roncal Jiménez et al. 2014).

Por otro lado, otros autores también han empleado el modelo de estrés térmico y deshidratación para medir variables asociadas a la enfermedad cardiovascular, como lo es la reactividad vascular y obtener datos sobre los cambios de presión arterial y frecuencia cardiaca (Geng et al., 2016).

Bajo este contexto, el presente trabajo propone un estudio que permita la obtención de un modelo experimental de ERCnT inducida por estrés térmico y deshidratación. Los primeros estudios que se emplearon en el laboratorio están dados para valorar los cambios en los valores de presión arterial y frecuencia cardiaca, así como determinar parámetros relacionados con la función renal y la supervivencia de los animales sometidos a las condiciones de altas temperaturas y deshidratación.

Materiales y método

1. Modelo experimental

El estudio fue apoyado bajo un diseño experimental de medidas repetidas en un modelo animal. Se utilizaron ratones machos (25–30g) provenientes del Bioterio INDICASAT-AIP. Los animales se mantuvieron con acceso libre a comida y agua, según los criterios establecidos en la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio publicado por el National Health Institute (Albus, 2012). La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Bioética de la Universidad de Panamá (CBUP/236/2019).

Los animales fueron aclimatados y posteriormente agrupados para recibir un tipo de exposición, según describimos a continuación:

Grupo de control (GC): los ratones se mantuvieron en las condiciones estándares de temperatura (22°C) con alimentación y agua *ad libitum*.

Grupo exposición al calor y deshidratación (GTdH): los animales fueron sometido a condiciones de alta temperatura (32°C), sin acceso al agua durante el periodo de 8 horas continuas, todos los días, durante 7 días. Los animales recibieron acceso a la hidratación durante las horas de no intervención.

2. Determinación de la ganancia de peso corporal

El peso corporal fue determinado antes de iniciar los periodos de intervención y finalizado cada día. Estas determinaciones se llevaron a cabo los días 0, 3 y 7.

3. Determinación del consumo de alimento y agua

Antes y después de iniciar los protocolos (8 horas), los animales fueron colocados en cajas con alimentos pesados y un volumen fijo de agua, con el fin de estimar el consumo diario de comida y agua.

4. Determinación de la presión arterial y frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca y los valores de presión arterial se midieron empleando un monitor de presión sanguínea (CODA® High Throughput System Noninvasive Blood Pressure System). En ambos grupos, GC y GTdH, los valores de frecuencia cardíaca (latidos por minutos; lpm) y presión arterial (mmHg) se obtuvieron antes y después de la exposición al estrés térmico (Figura 1). Estos parámetros también fueron registrados para los animales del grupo control.

5. *Determinación de Glucosa*

La determinación de glucosa sanguínea se efectuó utilizando un glucómetro (Gluko Navii®) a partir de una muestra de sangre tomada de la vena facial (región submandibular) de los ratones. Se determinaron los niveles de glucosa al inicio del experimento (valores basales) y al final del procedimiento (valores finales).

6. Determinación de parámetros de la orina

Los animales fueron ubicados en jaulas metabólicas para la colecta de orina, a la que se le realizó la determinación rápida de variables como urobilinógeno, bilirrubina, proteínas, nitritos, cuerpos cetónicos, glucosa, pH, densidad, leucocitos, hemoglobina, mioglobina y/o hematuria mediante el uso de tiras reactivas (URIT 50).

7. Relación peso de órganos/peso corporal

Se determinó el peso corporal antes de realizar el sacrificio de los animales, el cual fue basado en las normas éticas establecidas por el National Health Institute (Albus, 2012). Antes de extraer los órganos, realizamos una perfusión con solución salina tamponada con fosfato (PBS; NaCl 137 mmol/L, KCl 2.7 mmol/L; Na₂HPO₄ 10 mmol/L, KH₂PO₄ 2 mmol/L). Los órganos de cada animal fueron pesados en una balanza analítica y se estableció la relación del peso de cada órgano con el peso corporal del animal.

Resultados

1. Modelo experimental

Al inicio del estudio se había establecido un protocolo de evaluación con base a lo que referencian Geng et al., (2016) en relación a este modelo. Las condiciones se describen en la Tabla 1 como Modelo experimental #1. Sin embargo, la ausencia de un periodo de aclimatación y la temperatura extrema de 37 °C incidieron de forma significativa sobre la supervivencia de los animales, la cual no superó el 10% en el GTdH. En base a estos resultados, fue necesario realizar ajustes a la metodología para mejorar la supervivencia en el grupo de animales que es sometido a condiciones extremas; de ahí que se desarrolla la propuesta del Modelo experimental #2 donde se implementaron cambios, de los que caben destacar:

Ciclos de aclimatación: durante los días previos al inicio del tratamiento (20 min al calor, 40 min de reposo y 30 min al calor).

Temperatura: se modificó a 32°C para disminuir la tasa de mortalidad, ya que en el primer modelo experimental, la mortalidad se atribuyó a la exposición a altas temperaturas sin periodo de aclimatación previo.

En base a los ajustes realizados en el segundo modelo experimental se obtuvo una tasa de supervivencia del 98%, por lo que para el resto del estudio se empleó este modelo.

2. Peso corporal

En cuanto a la ganancia o pérdida de peso corporal de los ratones en estudio (GC y GTdH), los pesos obtenidos en cada uno de los grupos se aprecian en la Figura 2, donde se observa que en ninguno de los grupos hubo cambios en los valores de peso corporal obtenidos antes y al finalizar el periodo de intervención de 7 días.

3. Consumo de alimento y agua

Estos datos se obtuvieron de un registro diario del consumo de alimento y agua en los periodos diurnos y nocturnos. Los resultados obtenidos muestran que a partir del segundo día de exposición, en los periodos diurnos, el consumo de alimento de los ratones del GC fue mayor en los días 2, 4 y 5 aunque, debido a la marcada variabilidad, no se observan diferencias significativas (Figura 3A). Por su parte, el seguimiento durante el periodo nocturno no evidenció ninguna diferencia en el consumo de alimento entre los grupos control e intervenidos (Figura 3B).

Al determinar el consumo de agua en horario nocturno, que se corresponde con el periodo en el que todos los grupos tenían libre acceso al agua, los resultados obtenidos reflejan que al inicio del estudio (día 1), en todos los grupos se registra un consumo promedio de 5 ml (Figura 4). Este consumo no parece variar de manera significativa en los días 2, 3 y 4 para ninguno de los grupos. Para el resto del periodo, ambos grupos, GC y GTdH, presentan un ligero incremento en el consumo de agua.

4. Determinación de la presión arterial y frecuencia cardiaca

Los valores de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), así como la frecuencia cardiaca fueron obtenidos en los grupos GC y GTdH antes de iniciar el

proceso de intervención, en la mitad de la semana de observación (día 3) y finalizado el periodo de estrés térmico. Los valores de PAS obtenidos antes y al finalizar las intervenciones, en el GC no presentaron diferencias significativas (Figura 5A), sin embargo, en el GTdH se observó un incremento significativo en este parámetro (102.8 ± 12.9 vs 123.9 ± 12.3 mmHg). En ninguno de los grupos los valores de PAD se vieron modificados significativamente (Figura 5B).

Respecto al valor promedio de presión arterial media (PAM), obtenido a partir de los datos de PAS y PAD, al inicio del estudio fue de 77.4 ± 11.3 y 91.4 ± 21.1 mmHg, para los grupos GC y GTdH, respectivamente. Al finalizar el periodo de intervención de 7 días, los valores de PAM fueron de 80.2 ± 16.4 mmHg para el GC y de 92.6 ± 21.6 mmHg en el GTdH (Figura 5C).

Paralelo a la determinación de la PA, el equipo nos permitió registrar los valores de frecuencia cardíaca, los cuales se representan en la Figura 5D. Para este parámetro, en el GC y al inicio del estudio el valor de frecuencia cardíaca obtenido fue de 354.3 ± 115.1 lpm y para el último día se registraban valores sin diferencias estadísticas (277.2 ± 25.6 lpm). Los valores de frecuencia cardíaca registrados en el GTdH al inicio y al día 7 del estudio fueron de 292.3 ± 101.7 y 277.7 ± 47.8 lpm, respectivamente. Los resultados permiten señalar que la intervención no indujo cambios significativos en los valores de frecuencia cardíaca.

5. Valores de glucosa y urinálisis

Los valores de glucosa sanguínea obtenidos al inicio y al final del estudio en el GC fueron de 130.7 ± 44.1 y 130.0 ± 90.2 mg/dL, respectivamente. Los valores de este parámetro obtenidos en el GTdH fueron de 118.3 ± 15.8 mg/dL antes y 118.4 ± 29.9 mg/dL al finalizar la intervención. El análisis intragrupal nos permite señalar que después de 7 días de estrés térmico, los valores de glucosa permanecieron invariables en el GTdH.

Los resultados del análisis químico de la orina reflejaron cambios significativos en la presencia de sangre en las muestras de los animales sometidos a estrés

térmico y deshidratación. El resto de los parámetros evaluados, entre los que se incluyen proteínas y pH, permanecieron inalterados en ambos grupos.

6. Relación peso de órganos/peso corporal

En la sección de la metodología relatamos la obtención de la relación peso de los órganos/peso corporal como uno de los parámetros evaluados en nuestro estudio. En Tabla 2 resumimos los resultados obtenidos.

Discusión

Bajo el concepto de necesidad de generar conocimientos relacionados con la ERC, se propuso llevar a cabo este proyecto, cuyo objetivo fue desarrollar un modelo experimental de ERCnT inducida por estrés térmico y deshidratación. Se trata de un esfuerzo por lograr modelar la ERCnT y de esta forma iniciar la búsqueda de marcadores biológicos de la enfermedad y que además sirva como un modelo para ensayar nuevas alternativas terapéuticas dirigidas a la prevención y tratamiento de la ERCnT. En esta línea, inicialmente este estudio se basó en el trabajo de Roncal-Jiménez quien examinó un modelo experimental de nefropatía inducida por estrés térmico que demuestra fenotipos similares a los observados en la nefropatía mesoamericana (Roncal-Jiménez et al., 2017). En este trabajo, el estrés térmico se confirmó colocando a los ratones en una cámara ambiental calentada a intervalos de 30 minutos durante un total de 7 h/día, 5 días/semana, durante 5 semanas. Tras 5 semanas, los ratones presentaron cambios indicativos de que este modelo experimental produce daños hepáticos y renales inducidos por el estrés térmico.

Otros autores también han empleado el modelo de estrés térmico y deshidratación para medir variables asociadas a la enfermedad cardiovascular, como lo es la reactividad vascular y obtener datos sobre los cambios de presión arterial y frecuencia cardiaca (Geng et al. 2016; Yang et al. 2014). En estos trabajos, el estrés térmico se indujo colocando a los ratones durante 8 horas continuas en una cámara ambiental calentada 32 °C, todos los días durante un total de 7 días, siendo este el modelo seleccionado para realizar nuestro estudio.

Una de las limitaciones que suele acompañar a los modelos experimentales de enfermedades tan agresivas como la ERC, es la supervivencia. Así, en este estudio, pudimos observar una elevada mortalidad en el primer grupo denominado como Modelo experimental #1, y que fuera sometido a estrés térmico sin considerar un periodo de aclimatación. Esta circunstancia inicial nos llevó a considerar cambios como ciclos de aclimatación y, durante los días previos al inicio del tratamiento, los animales eran expuestos al estrés térmico y deshidratación durante periodos breves y crecientes. También empleamos ratones de mayor peso y adecuamos los valores de temperatura. Al final, nuestra primera ganancia fue lograr una supervivencia del 98%, lo que es la primera garantía del modelo.

Los valores promedios de la relación peso órgano/peso corporal de los animales que estuvieron en tratamiento, reflejó una disminución significativa en sus valores respecto al GC. Además de estas diferencias en el GTdH, no se observaron otras anomalías morfológicas. En su estudio, sobre los efectos que ejerce la exposición al calor por deshidratación en el peso de los órganos, Yang et al. (2014) reportaron un incremento en el índice de vísceras del bazo, corazón, glándula del timo, el hipotálamo y la pituitaria, relacionándolo a una respuesta sistémica dada para aliviar los efectos nocivos del estrés térmico. Sin embargo, los resultados obtenidos revelan que, tras un periodo corto de exposición al estrés térmico, el índice de tejidos como bazo, hígado y corazón es inferior en el GTdH en comparación con el GC. Los datos al respecto de esta variable son verdaderamente escasos y cabe mencionar que las diferencias en los hallazgos podrán estar relacionados con el tiempo de exposición establecidos en cada modelo.

A pesar de las diferencias en los modelos propuestos por Geng et al. (2016) y Roncal-Jiménez et al., (2017), desde su metodología hasta las variables ensayadas, ambos grupos coinciden en que el efecto de una temperatura elevada sobre la función fisiológica del ser humano carece de un conocimiento y comprensión exhaustivos. Para otros autores, los hallazgos relacionados con estos modelos experimentales ponen de manifiesto que la exposición a las altas temperaturas y

deshidratación durante un largo periodo de tiempo eleva la presión sanguínea (Yang M et al., 2014). Datos similares fueron obtenidos en este estudio, donde se observó un incremento significativo sobre la PAS inducido por el estrés térmico y deshidratación. Sin embargo, ni la PAD ni la PAM fueron modificadas por la intervención. Hallazgos similares son reportados en el estudio de Geng et al. (2016), quienes describen que tras 7 días de exposición a alta temperatura y deshidratación los valores de PAD y PAM no son diferentes entre los grupos controles y los expuestos al estrés térmico y deshidratación. Para este estudio, al igual que nuestros resultados, los autores reportan que la frecuencia cardíaca en el grupo deshidratado por calor tiende a disminuir, aunque no hubo diferencias significativas con respecto al grupo control. De esta forma, considerando los datos publicados, la relación entre el estrés térmico y los cambios en los valores de presión arterial no son concluyentes, quizás es un reflejo de la fisiopatología de la ERCnT, la cual es una nueva forma de ERC que no se explican por los factores de riesgo tradicionales, como la hipertensión y la diabetes (Polo et al., 2020).

Para el resto de los parámetros evaluados, como el estudio sérico de los valores de glucosa se evidencia que, en el estadio de evolución de la enfermedad en que se realizaron las determinaciones, los ratones no desarrollan cambios metabólicos que puedan afectar este parámetro. De facto, la diabetes no es una comorbilidad asociada a la ERCnT (Polo et al., 2020). Por otra parte, la hipocalcemia y la hiperuricemia son características clínicas frecuentes de pacientes con diagnóstico de nefropatía mesoamericana (Correa-Rotter y García-Trabanino, 2019); lo que nos lleva a cuestionar la necesidad de establecer la valoración de estos parámetros como marcadores del método. En cambio, en este estudio se obtuvo un dato que bien podría ser considerado un signo temprano en el desarrollo de la condición que buscamos emular, y es la presencia de sangre en la orina. En los animales del GTdH pudimos detectar hematuria, lo cual podría ser efecto de las lesiones que ocasionan por los cristales de urato que se detectan en la orina de pacientes con ERCnT o una combinación de estos con la nefritis tubulointersticial

reportada en esta condición (Polo et al., 2020). Sin duda es un dato que refleja el daño renal inducido por el estrés térmico en los roedores.

Conclusión

En la actualidad, el conocimiento sobre la magnitud de la carga de enfermedad impuesta por la nefropatía endémica mesoamericana es claramente incompleto y no se ha determinado su causa. Sin embargo, los resultados obtenidos confirman que el estrés térmico y deshidratación es en definitiva una condición que acelera los procesos que preceden a la insuficiencia renal. Siendo que el diagnóstico precoz es clave para iniciar el tratamiento oportuno y frenar la progresión hacia la enfermedad renal terminal, es necesario dar continuidad al presente proyecto de investigación, para conocer mejor la enfermedad y establecer datos para el pronóstico temprano, delimitar los factores de riesgo y contribuir en la comprensión de uno de los problemas prioritarios de salud, como lo es la enfermedad renal crónica no tradicional.

Contribución de los Autores: Conceptualización, KYP, EGD, LMP, DJG; metodología, todos; software, todos; validación, todos.; análisis formal, KYP, EGD, LMP; investigación, todos; recursos, todos; curación de datos, todos; redacción — preparación del borrador original, EGD, KYP; redacción — revisión y edición, KYP, EGD, LMP, DJG; visualización, todos; administración de proyectos, KYP, MD; adquisición de financiación, KYP, EGD, LMP, DJG. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiamiento: El estudio ha sido financiado por la Secretaría Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT), a través de los fondos de IOMS19-002.

Agradecimiento

A la Secretaría Nacional de Ciencia (Proyecto IOMS19-002) y al SNI de Estela Guerrero De León, Investigador Nacional y a la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado, Universidad de Panamá (CUFI-2019-CS-P-005 y VIP-01-07-2021-03).

Conflictos de Intereses: Los autores de este artículo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Albus, U. (2012). Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (8th edn). Laboratory Animals. National Academic Press. <https://doi.org/10.1258/la.2012.150312>
- Correa-Rotter, R., y García-Trabanino, R. (2019). Mesoamerican Nephropathy. In Seminars in Nephrology. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2019.02.004>
- Crowe, J., Nilsson, M., Kjellstrom, T., y Wesseling, C. (2015). Heat-Related symptoms in sugarcane harvesters. American Journal of Industrial Medicine. <https://doi.org/10.1002/ajim.22450>
- García-Trabanino, R., Jarquín, E., Wesseling, C., Johnson, R. J., González-Quiroz, M., Weiss, I., Glaser, J., José Vindell, J., Stockfelt, L., Roncal, C., Harra, T., y Barregard, L. (2015). 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. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.007>
- Geng, Y., Zhu, L., Liu, F., Zhu, X., Niu, J., y Li, G. (2016). Effect of dehydration heat exposure on thoracic aorta reactivity in rats. Biomedical Reports. <https://doi.org/10.3892/br.2016.760>
- Ordunez, P., Sáenz, C., Martínez, R., Chapman, E., Reveiz, L., y Becerra, F. (2014). The epidemic of chronic kidney disease in Central America. In The Lancet Global Health. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70217-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70217-7)
- Pan American Health Organization. (2013). Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America. In 52nd Directing Council; 65th Session of the Regional Committee.
- Polo, V. S., García-Trabanino, R., Rodríguez, G., y Madero, M. (2020). Mesoamerican nephropathy (Men): What we know so far. International journal of nephrology and renovascular disease, 13, 261–272. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S270709>.
- Roncal Jiménez C.A., Ishimoto T., Lanaspá M.A., Rivard C.J., Nakagawa, T., Ejaz, A.A., Cicerchi, C., Inaba, S., Le, M., Miyazaki, M., Glaser, J., Correa-Rotter, R., González, M.A., Aragón, A., Wesseling, C., Sánchez-Lozada, L.G. y Johnson R.J. (2014). Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. Kidney International. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.492>

- Roncal-Jiménez, C. A., García-Trabanino, R., Wesseling, C., y Johnson, R. J. (2016). Mesoamerican Nephropathy or Global Warming Nephropathy? Blood Purification. <https://doi.org/10.1159/000441265>
- Roncal-Jiménez, C. A., Milagres, T., Andres-Hernando, A., Kuwabara, M., Jensen, T., Song, Z., Bjornstad, P., Garcia, G. E., Sato, Y., Sánchez-Lozada, L. G., Lanaspá, M. A., y Johnson, R. J. (2017). Effects of exogenous desmopressin on a model of heat stress nephropathy in mice. American journal of physiology. Renal physiology, 312(3), 418–426. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00495.2016>
- Yang, M., Zhao, N., Luo, Y., Ding, J., Nie, L-H., Dong, J-W. y Li, G-H. (2014). Effects of dehydration heat exposure on weight of stress organ and IgG, IL- 2, IL-6 and intervention of LBP in rats. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 7:1761–1764.

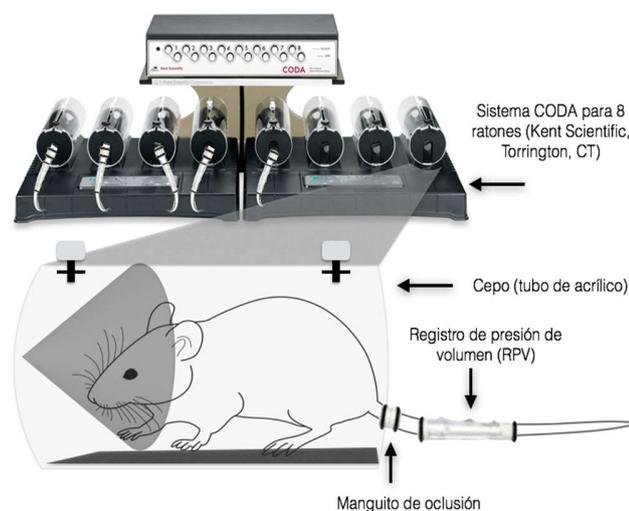


Figura 1. Determinación de la presión arterial y frecuencia cardíaca en ratones. Esquema del método no invasivo empleado para la adquisición de los datos de

presión sanguínea en la cola del animal. Para obtener las medidas, los ratones se colocan en los cepos aclimatados a 37 °C. El manguito de oclusión se coloca en la base de la cola y el manguito del sensor de registro de presión de volumen (RPV) se coloca adyacente al manguito de oclusión.

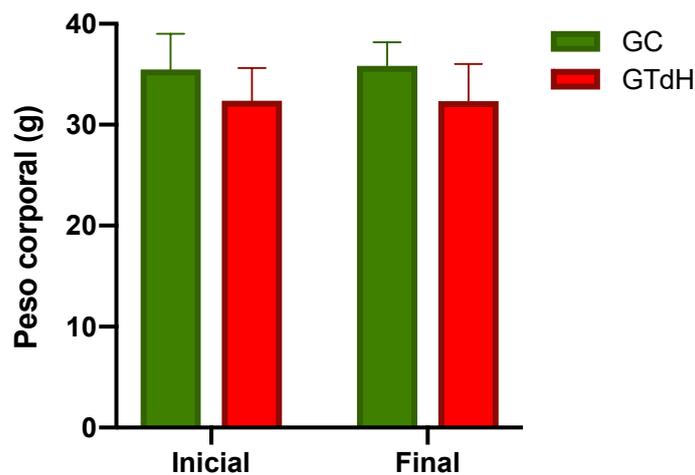


Figura 2. Peso corporal promedio obtenidos al inicio del estudio y al finalizar el periodo de intervención en los grupos control (GC) y temperatura-deshidratación (GTdH).

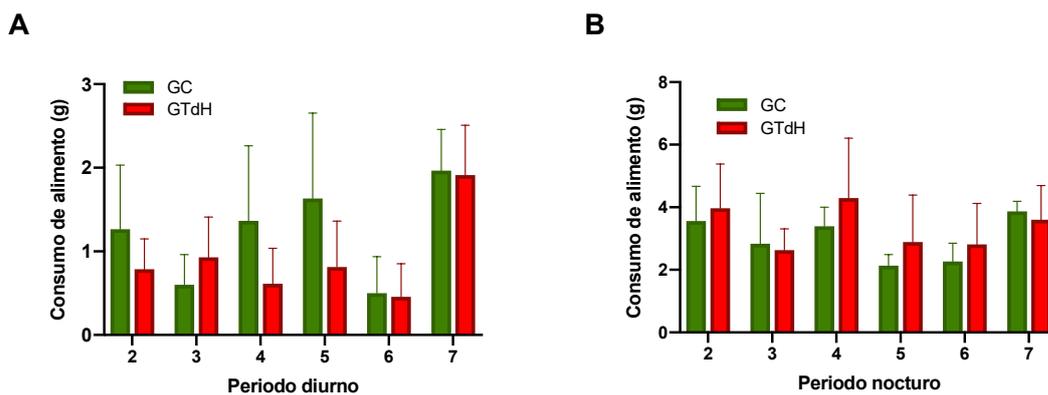


Figura 3. Consumo de alimento en el periodo diurno (7 am - 4:00 pm) (A) y Consumo de alimento en el periodo nocturno (4:00 pm - 7:00 am) (B) en los grupos control (GC) y temperatura- deshidratación (GTdH).

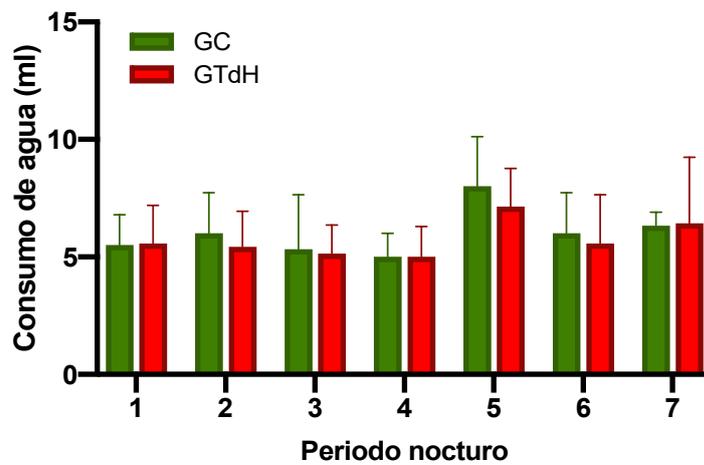
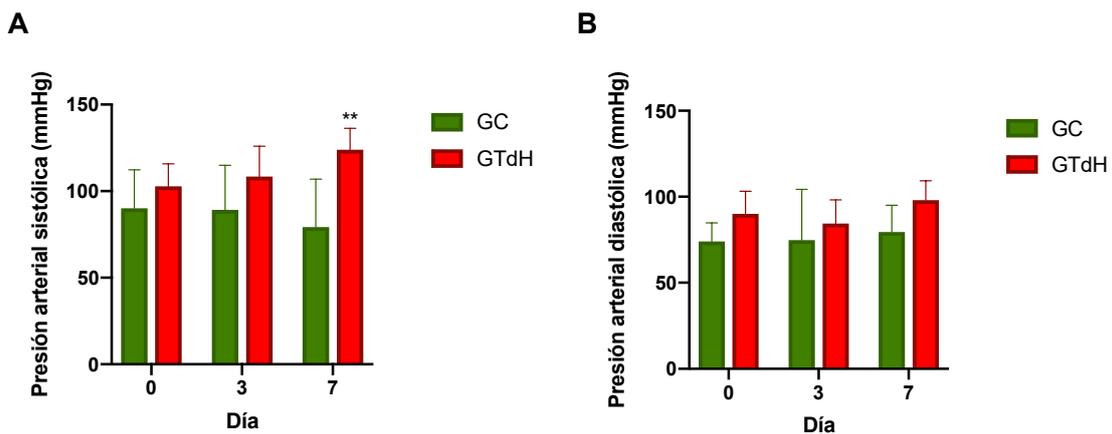


Figura 4. Consumo de agua en el periodo nocturno (4:00 pm - 7:00 am) en los grupos control (GC) y temperatura- deshidratación (GTdH).



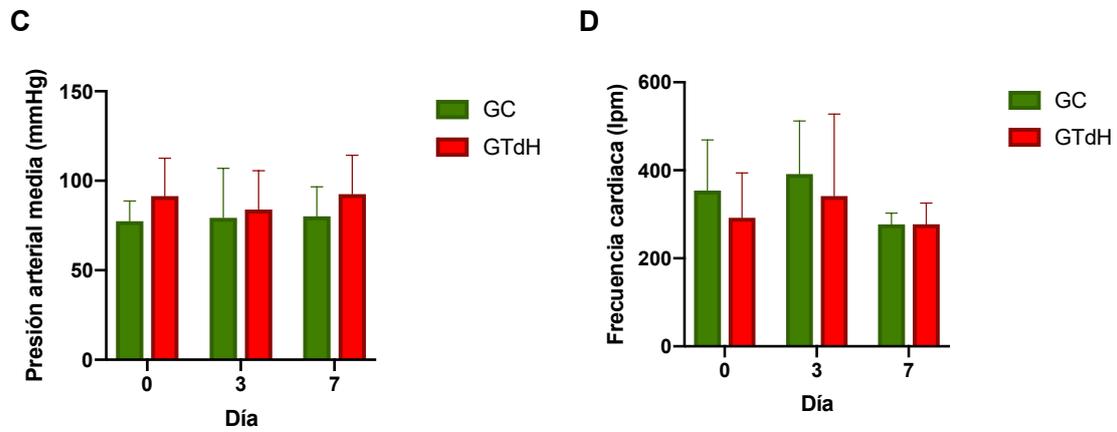


Figura 5. Valores de presión arterial sistólica (A), presión arterial diastólica (B), presión arterial media (C) y frecuencia cardiaca (D) obtenidos en los grupos control (GC) y temperatura- deshidratación (GTdH). ** $p < 0.05$ vs GC.

Tabla 1. Características de los modelos experimentales empleados.

	Modelo experimental #1	Modelo experimental #2
Peso	18 – 20 g	25 – 30 g
Aclimatación	No se realizó	Periodo de aclimatación de 4 días, con ciclos cortos de exposición al calor.
Temperatura	37°C	32°C
Periodos de calor	8 horas	8 horas Con un reposo fuera del horno de 30 min
Ventilación	Incompleta	Completa
Supervivencia	<10%	98%

Tabla 2. Relación peso de órganos frente al peso corporal obtenidos en los diferentes grupos finalizado el periodo de 7 días de intervención

	Bazo	Hígado	Corazón	Riñón izquierdo
GC	0,1125 ± 0,01	2,5165 ± 0,39	0,2215 ± 0,02	0,4061 ± 0,03
GTdH	0,0972 ± 0,01*	1,9224 ± 0,01*	0,1679 ± 0,01*	0,2999 ± 0,03*

Datos representan la media ± SD de un n=3. *P< 0.005 vs GC.