# **Título**: La epidemia de enfermedad renal crónica en El Salvador: la influencia de los agroquímicos

# **Autores**

* Carlos Manuel Orantes Navarro ([doktorantes@gmail.com](mailto:doktorantes@gmail.com))
* Miguel Almaguer López ([nefroprev@infomed.sld.cu](mailto:nefroprev@infomed.sld.cu), [miguelalmaguer031143@gmail.com](mailto:miguelalmaguer031143@gmail.com))
* Patricia Alonso Galbán ([patricia.alonso@infomed.sld.cu](mailto:patricia.alonso@infomed.sld.cu))
* Moisés Díaz Amaya ([moisdiaz@gmail.com](mailto:moisdiaz@gmail.com))
* Samuel Hernández ([sjosueh@yahoo.com](mailto:sjosueh@yahoo.com))
* Raúl Herrera Valdés ([raul.herrera@infomed.sld.cu](mailto:raul.herrera@infomed.sld.cu))
* Luis Carlos Silva Ayçaguer (autor correspondiente)

**Contacto para la correspondencia**: Luis Carlos Silva Ayçaguer ([lcsilva@infomed.sld.cu](mailto:lcsilva@infomed.sld.cu))

**Introducción:** Durante las últimas décadas, una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC) de consecuencias devastadoras ha tenido lugar en El Salvador. Una parte importante de los sujetos afectados, no padece de una causa frecuente para padecer enfermedad renal crónica, tal como como diabetes e hipertensión. En tal caso, suele distinguirse la dolencia mediante el nombre de Enfermedad Renal Crónica de Causas no Tradicionales (ERCnT). Estudios previos muestran una alta prevalencia de exposición a agroquímicos en las poblaciones afectadas, particularmente en las zonas rurales. Además de la exposición sostenida a agroquímicos, la otra hipótesis principal para explicar esta epidemia es la exposición prolongada a altas temperaturas y deshidratación, en un contexto de trabajo agrícola agotador.

**Objetivos**: Evaluar el posible efecto causal de la exposición a agroquímicos en la irrupción de la epidemia de ERC en la población adulta de El Salvador.

**Método**: Se realizó un estudio de casos y controles, a partir de la Encuesta de Enfermedades Crónicas no Transmisibles en Adultos en El Salvador, basada en una muestra probabilística nacional que abarcó 4,817 adultos de 20 o más años de edad, concluida en 2015. Fueron considerados “casos” todos aquellos que padecían ERC; el resto dos restantes participantes se manejaron como controles. Se registraron las exposiciones a agroquímicos, así como a otros factores de riesgo y condiciones de salud según testimonio de los participantes. Para las exposiciones binarias, se estimó la razón de odds (OR) con respecto a padecer ERC y ERCnT. Para las variables que medían la duración de la exposición, se compararon los valores medios para casos y controles. En todos los casos, se calcularon los respectivos intervalos de confianza al 95%. Se utilizó la regresión logística multivariada para examinar la asociación entre la exposición a agroquímicos y la ERC, controlando las posibles variables confusoras.

**Resultados:** Independientemente de cómo fuera caracterizada la exposición pasada a agroquímicos (por ejemplo, contacto con paraquat o fumigación aérea), el OR de ERC y ERCnT siempre fue mayor que 1.0 (rango, 1.36 a 3.75). Del mismo modo, la media de años de exposición fue consistentemente más alta para los casos que para los controles, para todas las variables continuas examinadas (más de 2 años en la mayoría de los casos).

**Conclusiones:** Los resultados de este estudio son consistentes con la evidencia epidemiológica y toxicológica previa y respaldan la hipótesis de que la exposición a agroquímicos puede estar causalmente implicada en la epidemia de ERC que se registra en El Salvador.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, agroquímicos, epidemia, El Salvador, estudio de casos y controles, ERCnT, ERCu.

# **Introducción**

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se reconoce actualmente como un importante problema de salud a nivel global, no solo por su elevada prevalencia e incidencia, sino también por su notable aporte a la mortalidad prematura, sobre todo en los países de bajos y medianos ingresos.[[1]](#endnote-1)

La región de las Américas tiene la más alta tasa de mortalidad por ERC a nivel mundial, al tiempo que la enfermedad es la segunda causa de años de vida potencial perdidos.[[2]](#endnote-2) En El Salvador, la insuficiencia renal crónica constituyó la primera causa según este indicador en el periodo de 2011- 2015. [[3]](#endnote-3)

El comportamiento epidemiológico de la ERC en la región tiene características singulares. Las elevadísimas tasas de prevalencia y de mortalidad en varios países centroamericanos son más prominentes en personas menores de 60 años, especialmente hombres.[[4]](#endnote-4) [[5]](#endnote-5) Aproximadamente un tercio de los afectados padece de una ERC que no puede ser atribuida a las condiciones etiológicas que típicamente preceden al daño renal crónico (principalmente hipertensión y diabetes).[[6]](#endnote-6)

Esta modalidad, una nefritis intersticial crónica que se ha denominado Enfermedad Renal Crónica de Causas no Tradicionales (ERCnT) o de causas desconocidas (CKDu), ha sido identificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un problema epidémico que confiere connotación especial a esta emergencia de salud.[[7]](#endnote-7) [[8]](#endnote-8) [[9]](#endnote-9) Este fenómeno también ha surgido en otras partes del mundo, [[10]](#endnote-10) con particular intensidad en las áreas agrícolas de Sri Lanka [[11]](#endnote-11) [[12]](#endnote-12) y en el sur de la India. [[13]](#endnote-13)

La epidemia ha atraído notablemente la atención de la literatura científica más reciente.[[14]](#endnote-14) [[15]](#endnote-15)

En el caso específico de El Salvador, un reciente trabajo describe en detalle las características de la epidemia.6 Basado en la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas en Adultos en El Salvador (ENECA-ELS 2015),[[16]](#endnote-16) los resultados confirman que la ERC ha alcanzado proporciones alarmantes en ese país. Además, los resultados de investigaciones previas en algunas comunidades agrícolas salvadoreñas[[17]](#endnote-17) destacan el elevado grado de exposición de la población a los agroquímicos, especialmente en las zonas rurales.

Se han planteado varias hipótesis para explicar la epidemia,[[18]](#endnote-18) dos de las cuales han merecido la mayor atención.

Una hipótesis propone que los pesticidas y herbicidas son los principales responsables de la epidemia. Además del contacto directo con dichos productos durante su aplicación, los sujetos podrían haberse expuesto a la contaminación del aire, el agua o los alimentos. La presencia de la modalidad ERCnT no solo entre los trabajadores agrícolas, sino también entre las mujeres y los niños, así como en los adolescentes no agrícolas[[19]](#endnote-19) [[20]](#endnote-20) [[21]](#endnote-21) y las esposas de los manipuladores de pesticidas,[[22]](#endnote-22) agrega plausibilidad a esta conjetura.

La segunda hipótesis atribuye protagonismo etiológico a la exposición prolongada a altas temperaturas,[[23]](#endnote-23) en un contexto de trabajo extenuante, a las que se suma la deshidratación debida a insuficiente o inapropiada ingestión de líquidos.[[24]](#endnote-24) Como es bien conocido desde hace décadas,[[25]](#endnote-25) la deshidratación compromete por sí misma la función renal, y causa, entre otros trastornos, hiperosmolaridad, hiperuricemia y acumulación de nefrotoxinas. A su vez, los sucesivos episodios subclínicos de daño agudo del riñón pudieran desembocar en un daño crónico de éste órgano.

Un modelo explicativo más abarcador ha sido propuesto por un grupo de investigadores de El Salvador y Cuba.[[26]](#endnote-26) Dicha propuesta no hace compromisos apriorísticos sino que contempla la posibilidad de ambos componentes se conjuguen . Este enfoque está en línea con la opinión de diversos especialistas que señalan la necesidad de adoptar una aproximación multifactorial e integrada, que tenga en cuenta los determinantes sociales de la salud, los modelos de crecimiento económico no sostenibles y la degradación del ambiente y de la salud pública. [[27]](#endnote-27) 7

No obstante, persiste una enconada controversia sobre las causas de la epidemia de ERCnT que afecta a las comunidades agrícolas en América Central y el sur de Asia,[[28]](#endnote-28) la cual se mantiene a pesar de los esfuerzos de muchos investigadores y ministerios de salud para involucrar a renombrados expertos con el apoyo de agencias públicas internacionales. Algunos estudios previos se han centrado en investigar los factores de riesgo y las hipótesis causales (que incluyen estrés por calor y deshidratación, pesticidas, agentes infecciosos y metales pesados), pero aún no se vislumbra un consenso en esta materia. [[29]](#endnote-29) [[30]](#endnote-30)

Aunque los estudios de prevalencia son pasos iniciales indispensables, resulta imperativo incrementar el número y, sobre todo, la calidad de las investigaciones epidemiológicas. Se precisa de esfuerzos que superen la mera identificación de la magnitud y ubicación del problema y se orienten al establecimiento de sus causas. [[31]](#endnote-31)

La ENECA-ELS 2015 fue concebida no solo para describir el problema sino también para propiciar un análisis capaz de aportar claves explicativas. En este artículo nos proponemos comunicar los principales hallazgos de tal esfuerzo analítico en relación con el posible papel de los agroquímicos en la epidemia de ERC.

# **Método**

**Tipo de estudio, universo y muestra.**

Se debe considerar la temporalidad de las exposiciones de manera formal y lo más rigurosa posible. Por esa razón, se realizó un estudio de casos y controles, utilizando la muestra nacional proporcionada por ENECA-ELS 2015.

Los criterios de inclusión y el diseño muestral probabilístico aplicado, así como los procedimientos para la recolección de datos, la medición de parámetros físico-químicos, el control de calidad, los procedimientos de estandarización y la validación de datos, se detallan en nuestro trabajo previo dedicado a la descripción de la epidemia. 6

Para evaluar la asociación entre los factores de riesgo considerados y la ERC, de los 4,817 adultos estudiados en ENECA-ELS 2015, todas las personas que padecían ERC (519) se consideraron casos, cualquiera fuese el posible origen de la enfermedad e independientemente de los rasgos que exhibiesen. Dicha clasificación se realizó de acuerdo con las pruebas de laboratorio aplicadas inicialmente (esencialmente, Tasa de Filtración Glomerular e Índice albúmina/creatinina) y con la valoración de la naturaleza crónica de la afección, confirmada por mediciones repetidas tres meses después de la primera de estas variables, según los criterios establecidos en las guías para el mejoramiento de los resultados globales de la enfermedad renal crónica, conocidas como *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), [[32]](#endnote-32) a los que se adhiere la OPS. [[33]](#endnote-33) Los restantes participantes fueron considerados controles.

Para el estudio de las asociaciones de los factores de riesgo con la ERCnT, se realizó el mismo procedimiento, pero restringiendo el análisis a la submuestra de las 2898 personas que no padecían ni diabetes ni hipertensión

ENECA-ELS-2015 incluyó el registro de cientos de variables primarias, provenientes de la entrevista y las mediciones. Para el presente estudio se seleccionaron solo algunas: tres de naturaleza general (sexo, edad, urbano-ruralidad), y aquellas que registraban las exposiciones pasadas a condiciones asociadas a los agroquímicos o a estos productos propiamente dichos. Las respuestas mostraron la existencia de contacto previo con una gran cantidad de pesticidas específicos (39 en total), destacadamente el paraquat como el producto más utilizado. Esto fue consistente con la frecuencia mucho mayor de envenenamiento con paraquat que con otros pesticidas en El Salvador.[[34]](#endnote-34) Se determinó la duración de la exposición previa a este producto específico, a agroquímicos en general, a agroquímicos considerados nefrotóxicos y a aquellos incluidos en los diferentes grupos definidos por la OMS de acuerdo con el riesgo asociado a su empleo.[[35]](#endnote-35) Las codificaciones establecidas (rojo, amarillo, azul y verde) indican grados de mayor a menor peligro de producir intoxicación. Estas advertencias se refieren a daños agudos, pero la lesión repetida, obviamente, puede conducir a la enfermedad.

Se midió asimismo el tiempo durante el cual las siguientes condiciones asociadas con los agroquímicos prevalecieron a lo largo de la vida de los encuestados:

* Consumo diario de vasos de agua en los últimos 5 años (menos de 4, entre 4 y 8, entre 9 y 12, más de 12)
* Ocupación laboral agrícola
* Actividad laboral específicamente asociada con agroquímicos (aplicador de plaguicidas (fumigador), mezclador o formulador de plaguicidas o banderillero)
* Consumo de agua de pozo, manantial o río
* Almacenamiento de productos y equipos de fumigación en la vivienda
* Fumigación aérea agroquímica en su área de trabajo o residencia

Adicionalmente, cada sujeto participante fue diagnosticado como:

* Diabético: si refería que se le hubiera diagnosticado diabetes mellitus antes del estudio por un facultativo, o si durante el estudio se manifestaba esta condición (glucemia≥126mg/dL)
* Hipertenso: si refería que se le hubiera diagnosticado hipertensión arterial antes del estudio por un facultativo, o si los niveles de tensión registrados así lo indicaban (TA ≥ 140/90 mmHg)
* Enfermo Renal Crónico (ERC): si presentaba al menos una de dos características:

a) Tasa de Filtración Glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73m2SC o

b) TFG ≥ 60 ml/min/1,73m2SC pero con valores del Índice Albúmina Creatinina ≥ 30 mg/g tanto en la medición inicial como en la realizada tres meses más tarde.

* Enfermo Renal Crónico de causas no Tradicionales (ERCnT): si padecía de ERC, pero no de hipertensión arterial ni de diabetes mellitus.

Se construyeron variables dicotómicas para establecer si las exposiciones previas a agroquímicos o a las condiciones asociadas con ellas ocurrieron en cierta medida o no. Para evaluar la posible relación entre el grado de exposición y la enfermedad se crearon, además, variables que indican si la exposición se extendió por al menos 5 y por al menos 10 años.

**Análisis estadístico**: En el caso de las variables dicotómicas, el análisis se concentró en la estimación de la razón de odds (OR) para cada factor de riesgo con respecto a padecer ERC o ERCnT. Para las variables continuas que miden lapsos de exposición a agroquímicos o a condiciones asociadas a ellos, se calcularon y compararon los valores medios para casos y controles y sus diferencias. El análisis para la ERCnT se llevó a cabo de manera análoga, pero trabajando solo con aquellos elementos de la muestra que no padecían ni diabetes ni hipertensión.

Para evaluar el efecto del contacto previo con agroquímicos en la ERC, se utilizó la regresión logística para controlar el sexo, la edad, la condición urbano-rural, el consumo de agua, la hipertensión y la diabetes. Con el fin de evaluar el efecto del contacto previo con agroquímicos en ERCnT, a través de la propia regresión logística se controló el sexo, la edad, la condición de urbano-ruralidad y el consumo de agua.

Para todas las estimaciones se calcularon los intervalos de confianza considerando tanto la estructura compleja del diseño muestral como las debidas ponderaciones (derivadas de la naturaleza no equiprobabilística de la muestra y de la necesidad de calibrar la “no-respuesta”). [[36]](#endnote-36) [[37]](#endnote-37)

La información obtenida fue analizada con el paquete estadístico SPSS Versión 24 (módulo de Muestras Complejas), para Windows.

**Consideraciones éticas**: El estudio fue diseñado y realizado atendiendo a los lineamientos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.[[38]](#endnote-38) Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, con la especificación de que sus datos solo se utilizarían en el marco de la investigación. Todos los participantes para quienes se detectó una anomalía recibieron un seguimiento clínico por parte de los servicios de salud. El estudio fue conducido por el Instituto Nacional de Salud a solicitud del Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) y el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Clínica de El Salvador del Consejo Superior de Salud Pública.

# **Resultados**

Como era de esperar, observamos una fuerte asociación de ERC con hipertensión y diabetes: OR=3.60, IC95% (2.83-4.59) y OR=3.75, CI95% (2.92-4.82), respectivamente.

La Tabla 1 muestra la prevalencia, los valores de OR y sus intervalos de confianza para exposiciones pasadas a agroquímicos o a condiciones asociadas, en presencia o ausencia de ERC, tanto para la muestra completa como para aquellos sin diabetes o hipertensión.

La Tabla 2 muestra la duración promedio de la exposición a condiciones y tipos de agroquímicos, así como las diferencias de medias entre casos y controles y sus intervalos de confianza para sujetos con y sin ERC, tanto para toda la muestra como para aquellos que no padecen diabetes ni hipertensión.

La Tabla 3 presenta los cambios en los OR en relación con la ERC y la ERCnT, respectivamente, cuando los participantes habían estado expuestos a agroquímicos y a las condiciones asociadas a ellos durante al menos 10 años en comparación con al menos 5 años.

Tras realizar un ajuste mediante regresión logística, los OR correspondiente al contacto previo con agroquímicos, tanto a los efectos de desarrollar ERC como ERCnT disminuyeron ligeramente respecto de sus estimaciones crudas cuando se controlaron los posibles confusores (sexo, edad, condición urbano-ruralidad y consumo de agua, más hipertensión y diabetes en el caso de ERC); pero se mantuvieron dentro del patrón general consistente en arrojar valores superiores a la unidad: OR=1,26 IC deC95% (1,01-1,64) para ERC y OR=1,22 IC deC95% (0,79-1,87) para ERCnT.

Tabla 1. Prevalencias de exposiciones en el pasado y OR para cada factor de riesgo con respecto a padecer ERC, en la población adulta de El Salvador y en quienes no padecían ni diabetes ni hipertensión arterial. ENECA-ELS 2015.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables dicotómicas | Población total | | | | | Personas que no padecían diabetes ni hipertensión arterial | | | | |
| ERC | | No ERC | | OR  (IC 95%) | ERC | | No ERC | | OR  (IC 95%) |
| % | (IC 95%) | % | (IC 95%) | % | (IC 95%) | % | (IC 95%) |
| Exposición pasada a agroquímicos | | | | | | | | | | |
| Manipulación de algún tipo de agroquímicos | 26.8 | 21.6-32.1 | 14.6 | 12.8-16.4 | 2.14  (1.63-2.83) | 26.8 | 17.4-36.2 | 14.8 | 12.8-16.7 | 2.11  (1.29-3.46) |
| Manipulación de agroquímicos con código rojo | 27.7 | 22.2-33.3 | 18.8 | 16.6-21.0 | 1.66  (1.25-2.20) | 27.3 | 19.7-36.6 | 19.9 | 17.3-22.8 | 1.52  (0.98-2.33) |
| Manipulación de agroquímicos con código amarillo | 45.3 | 38.9-51.7 | 31.6 | 28.5-34.7 | 1.79  (1.39-2.31) | 49.8 | 40.0-59.6 | 34.3 | 30.8-37.9 | 1.90  (1.29-2.81) |
| Manipulación de agroquímicos con código azul | 20.0 | 14.9-25.2 | 13.3 | 11.0-15.6 | 1.63  (1.19-2.24) | 23.4 | 16.5-32.0 | 14.8 | 12.4-17.6 | 1.75  (1.16-2.65) |
| Manipulación de agroquímicos con código verde | 19.0 | 13.9-24.2 | 13.1 | 10.8-15.5 | 1.55  (1.12-2.15) | 21.5 | 14.7-30.2 | 14.7 | 12.3-17.5 | 1.59  (1.03-2.46) |
| Manipulación de agroquímicos nefrotóxicos | 8.9 | 5.1-12.8 | 7.1 | 5.6-8.5 | 1.29  (0.84-2.00) | 12.3 | 7.3-20.0 | 7.6 | 6.0-9.6 | 1.71  (0.98-2.97) |
| Manipulación de paraquat | 43.0 | 36.4-49.5 | 30.3 | 27.1-33.4 | 1.73  (1.34-2.25) | 46.7 | 36.1-57.2 | 33.4 | 29.9-36.9 | 1.74  (1.13-2.69) |
| Exposición pasada a condiciones asociadas con los agroquímicos | | | | | | | | | | |
| Ocupación laboral agrícola pasada | 44.9 | 39.4-50.5 | 31.9 | 29.2-34.6 | 1.75  (1.38-2.21) | 38.8 | 29.3-48.3 | 32.0 | 29.0-35.0 | 1.35  (0.89-2.06) |
| Exposición laboral específicamente relacionada con agroquímicos | 27.5 | 22.0-33.0 | 18.3 | 15.9-20.7 | 1.70  (1.29-2.24) | 36.8 | 26.9-46.7 | 19.6 | 16.8-22.4 | 2.39  (1.58-3.61) |
| Consumo de agua de pozo, manantial o río | 73.0 | 67.4-78.6 | 59.2 | 60.0-62.5 | 1.86  (1.40-2.46) | 77.6 | 70.1-85.1 | 57.2 | 53.3-61.2 | 2.59  (1.65-4.07) |
| Almacenamiento de productos y equipos de fumigación en la vivienda | 41.2 | 35.1-47.3 | 32.2 | 28.8-35.5 | 1.48  (1.15-1.90) | 47.5 | 38.3-56.7 | 35.0 | 31.0-39.1 | 1.68  (1.13-2.48) |
| Exposición a fumigación aérea agroquímica en su área de trabajo o residencia | 14.4 | 10.1-18.7 | 6.0 | 4.4-7.5 | 2.65  (1.98-3.56) | 15.0 | 8.8-21.1 | 5.5 | 3.7-7.2 | 3.04  (1.94-4.77) |

Tabla 2. Medias y diferencias para los años de exposición a agroquímicos y a condiciones asociadas a ellos a largo de su vida, con respecto a padecer ERC, en la población adulta de El Salvador y en quienes no padecen diabetes ni hipertensión arterial. ENECA-ELS 2015.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables para las que se midieron tiempos de exposición | Población total | | | | | | Personas que no padecían diabetes ni hipertensión arterial | | | | | | |
| ERC | | No ERC | | **Diferencia de medias** | (IC 95%) | ERC | | No ERC | | **Diferencia de medias** | | (IC 95%) |
| Media | (IC 95%) | Media | (IC 95%) | Media | (IC 95%) | Media | (IC 95%) |
| Exposición pasada a agroquímicos | | | | | | | | | | | | | |
| Manipulación de algún tipo de agroquímicos | 4.64 | 3.60-5.67 | 1.55 | 1.32-1.79 | 3.09 | 3.04-3.14 | 3.96 | 2.21-5.71 | 1.47 | 1.20-1.74 | 2.49 | 2.35-2.63 | |
| Manipulación de agroquímicos con código rojo | 6.28 | 4.76-7.79 | 2.77 | 2.38-3.15 | 3.51 | 3.44-3.58 | 5.49 | 3.20-7.78 | 2.83 | 2.38-3.28 | 2.66 | 2.48-2.84 | |
| Manipulación de agroquímicos con código amarillo | 9.96 | 7.99-11.93 | 4.65 | 4.08-5.22 | 5.31 | 5.22-5.40 | 10.22 | 7.25-13.18 | 4.91 | 4.28-5.55 | 5.31 | 5.07-5.55 | |
| Manipulación de agroquímicos con código azul | 4.74 | 3.15-6.32 | 2.17 | 1.75-2.59 | 2.57 | 2.50-2.64 | 4.43 | 2.66-6.20 | 2.29 | 1.84-2.73 | 2.14 | 2.00-2.28 | |
| Manipulación de agroquímicos con código verde | 4.65 | 3.05-6.26 | 2.15 | 1.73-2.57 | 2.50 | 2.43-2.57 | 4.52 | 2.71-6.34 | 2.28 | 1.83-2.72 | 2.24 | 2.10-2.38 | |
| Manipulación de agroquímicos nefrotóxicos | 2.23 | 1.14-3.32 | 1.23 | 0.94-1.51 | 1.00 | 0.95-1.05 | 2.74 | 0.98-4.51 | 1.29 | 0.97-1.61 | 1.45 | 1.31-1.59 | |
| Manipulación de paraquat | 9.27 | 7.42-11.13 | 4.82 | 4.19-5.45 | 4.45 | 4.42-4.48 | 10.59 | 7.35-13.83 | 5.24 | 4.53-5.95 | 5.35 | 5.09-5.61 | |
| Exposición pasada a condiciones asociadas con los agroquímicos | | | | | | | | | | | | | |
| Ocupación laboral agrícola pasada | 9.77 | 7.85-11.69 | 3.58 | 3.14-4.02 | 6.19 | 6.11-6.27 | 7.52 | 3.79-11.25 | 3.46 | 3.02-3.91 | 4.06 | 3.76-4.36 | |
| Exposición laboral específicamente relacionada con agroquímicos | 9.52 | 7.39-11.64 | 4.06 | 3.44-4.68 | 5.46 | 5.37-5.55 | 11.86 | 7.66-16.06 | 4.05 | 3.32-4.78 | 7.81 | 7.48-8.14 | |
| Consumo de agua de pozo, manantial o río | 20.56 | 17.76-23.37 | 12.15 | 10.98-13.33 | 8.41 | 8.29-8.53 | 21.41 | 16.44-26.37 | 11.30 | 9.96-12.63 | 10.11 | 9.72-10.50 | |
| Almacenamiento de productos y equipos de fumigación en la vivienda | 7.81 | 6.27-9.35 | 4.66 | 4.03-5.29 | 3.15 | 3.08-3.22 | 9.34 | 6.79-11.90 | 4.97 | 4.24-5.69 | 4.37 | 4.16-4.58 | |
| Exposición a fumigación aérea agroquímica en su área de trabajo o residencia | 1.00 | 0.61-1.38 | 0.45 | 0.32-0.58 | 0.55 | 0.53-0.57 | 1.20 | 0.17-2.22 | 0.39 | 0.24-0.54 | 0.81 | 0.73-0.89 | |

Tabla 3. OR de acuerdo con dos magnitudes de exposición a agroquímicos y a condiciones asociadas a ellos, con respecto a padecer ERC y ERCnT, en la población adulta de El Salvador. ENECA-ELS 2015.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Variables para las que se midieron tiempos de exposición | ERC | | ERCnT | |
| OR para el tiempo de exposición (IC 95%) | | | |
| Al menos 5 años | Al menos 10 años | Al menos 5 años | Al menos 10 años |
| Exposición pasada a agroquímicos | | | | |
| Manipulación de algún tipo de agroquímicos | 2.54  (1.94-3.44) | 3.46  (2.57-4.66) | 2.49  (1.51-4.10) | 3.21  (1.85-5.57) |
| Manipulación de agroquímicos con código rojo | 1.84  (1.37-2.49) | 2.25  (1.63-3.10) | 1.57  (0.99-2.50) | 1.88  (1.17-3.03) |
| Manipulación de agroquímicos con código amarillo | 1.99  (1.53-2.59) | 2.38  (1.80-3.13) | 1.88  (1.25-2.82) | 2.16  (1.40-3.32) |
| Manipulación de agroquímicos con código azul | 1.73  (1.25-2.38) | 2.04  (1.45-2.87) | 1.76  (1.15-2.67) | 2.02  (1.28-3.19) |
| Manipulación de agroquímicos con código verde | 1.65  (1.19-2.30) | 2.01  (1.42-2.85) | 1.65  (1.07-2.53) | 2.09  (1.33-3.28) |
| Manipulación de agroquímicos nefrotóxicos | 1.35  (0.84-2.15) | 1.55  (0.93-2.57) | 1.68 (0.90-3.14) | 1.70 (0.85-3.41) |
| Manipulación de paraquat | 1.19  (0.92-1.54) | 2.27  (1.74-2.95) | 1.37  (0.91-2.07) | 2.19  (1.40-3.43) |
| Exposición pasada a condiciones asociadas con los agroquímicos | | | | |
| Ocupación laboral agrícola pasada | 1.95  (1.47-2.45) | 2.73  (2.05-3.64) | 1.25  (0.76-2.06) | 1.77  (1.03-3.06) |
| Exposición laboral específicamente relacionada con agroquímicos | 1.78  (1.35-2.35) | 2.05  (1.54-2.71) | 2.36  (1.56-3.59) | 2.70  (1.73-4.20) |
| Consumo de agua de pozo, manantial o río | 1.75  (1.36-2.25) | 1.78  (1.39-2.28) | 2.19  (1.51-3.19) | 2.01  (1.36-2.98) |
| Almacenamiento de productos y equipos de fumigación en la vivienda | 1.54  (1.20-1.98) | 1.68  (1.31-2.15) | 1.71  (1.17-2.49) | 1.76  (1.15-2.69) |
| Exposición a fumigación aérea agroquímica en su área de trabajo o residencia | 2.43  (1.72-3.44) | 2.06  (1.39-3.05) | 3.07  (1.55-6.10) | 2.83  (0.92-8.67) |

# **Discusión**

Numerosos resultados publicados hasta la fecha sugieren que la población que trabaja en las comunidades agrícolas más afectadas por la epidemia de ERC ha estado expuesta directa o indirectamente a pesticidas, herbicidas y no pocas sustancias tóxicas (metales pesados y metaloides), contenidas en algunos agroquímicos y fertilizantes.[[39]](#endnote-39) 23 37 Muchos de ellos están prohibidos en los países donde se producen;[[40]](#endnote-40) [[41]](#endnote-41) sin embargo, se usan en grandes cantidades y, a menudo, sin ninguna o muy poca protección.[[42]](#endnote-42) Tal es el caso de Centroamérica, la región del mundo donde se emplean agroquímicos a gran escala[[43]](#endnote-43) . El Salvador en particular, entre 2005 y 2010 importó casi 16 millones de kg de pesticidas, con un aumento del 171% durante el período. Eso significa una relación muy alta: 2.5 kg por persona durante este tiempo.[[44]](#endnote-44)

Este informe presenta los resultados de la primera investigación epidemiológica realizada a nivel mundial sobre ERC y ERCN, basada en una muestra probabilística de una nación entera. El gran tamaño de la muestra en un país envuelto en una situación social altamente conflictiva, y el hecho de que se confirmó la naturaleza crónica de la enfermedad renal inicialmente detectada, constituyen sus dos puntos fuertes más importantes.

La asociación encontrada entre exposiciones y la enfermedad es fuerte y consistente: las estimaciones de todos los odds ratios exceden la unidad, y los OR asociados con exposiciones pasadas más largas fueron notablemente más altos para todas las variables estudiadas.

Muchos estudios que han valorado el papel de los agroquímicos en los últimos años han arrojado resultados compatibles con los encontrados en el presente trabajo.[[45]](#endnote-45) [[46]](#endnote-46) La mayoría de ellos utilizan el concepto de "significación estadística", como revelan las revisiones sistemáticas. No siempre las asociaciones demostraron ser "estadísticamente significativas" (p <0.05). Teniendo en cuenta estos resultados binarios, los resultados se han considerado incorrectamente como indicadores de si hubo o no un efecto real. En consecuencia, en muchos casos se consideró que la asociación objetivamente encontrada era un “falso positivo”. Aunque este no es el único error comúnmente cometido, es el que aparece con mayor frecuencia en la literatura. El llamado a evitar toda mención a “significación estadística” ha alcanzado el apoyo unánime de los estadísticos más reconocidos.[[47]](#endnote-47) En consecuencia, no calculamos ningún valor p y eludimos cualquier referencia a este concepto.

Vale la pena recordar dos advertencias clásicas de Bradford Hill para el análisis de causalidad: [[48]](#endnote-48) que cuanto más fuerte es la asociación, menos probable es que terceros factores (de confusión) puedan explicarla, y que si existe una relación de exposición-respuesta, es más probable que el factor de riesgo hipotético influya en la aparición de la enfermedad. Ambas condiciones se manifiestan consistentemente en nuestro estudio.

También se debe tener en cuenta que todas las estimaciones (tanto los 74 odds ratios como las 24 diferencias de medias) estarían incluso por debajo de las reales, debido al "sesgo de incidencia-prevalencia", presente cuando la exposición está relacionada, no solo con la incidencia, sino también con la supervivencia. En efecto, si la exposición a pesticidas está causalmente asociada con un incremento de la ERC (incidencia), resulta razonable asumir que a los pacientes con ERC que hubiesen estado expuestos les corresponda una supervivencia menor que la de aquellos que no lo estuvieron, lo cual produciría que los OR (o la razón de prevalencias) tendería a sobrestimar el riesgo relativo (razón de incidencias).

La conjetura acerca del papel de los agroquímicos gana credibilidad adicional cuando se repara en que algunos plaguicidas empleados con regularidad en Centroamérica se han documentado como agentes nefrotóxicos durante décadas,[[49]](#endnote-49) [[50]](#endnote-50) [[51]](#endnote-51) un hecho que se ha enfatizado repetidamente en los últimos años[[52]](#endnote-52) [[53]](#endnote-53) [[54]](#endnote-54) [[55]](#endnote-55) y que se destacó de nuevo más recientemente en el contexto de la emergencia sanitaria actual.[[56]](#endnote-56) 47

Por ejemplo, el glifosato (un herbicida organofosforado comercializado como Roundup por Bayer-Monsanto) se ha considerado como un agente que compromete la función renal[[57]](#endnote-57) [[58]](#endnote-58) y, por lo tanto, como un posible factor facilitador de la epidemia.[[59]](#endnote-59) [[60]](#endnote-60) Este peligroso herbicida está sujeto a la prohibición directa o restricciones severas en muchas regiones o países.47 Algo similar ocurre con el paraquat, un pesticida repetidamente descrito como nefrotóxico en humanos. [[61]](#endnote-61) [[62]](#endnote-62) [[63]](#endnote-63) La asociación entre el paraquat, el pesticida más utilizado en El Salvador y la ERC, también se destacó en nuestro estudio.

En El Salvador, en 2013 se inició un proceso para prohibir el paraquat junto con otros 52 productos químicos. Sin embargo, a pesar de ser el producto más involucrado tanto en intoxicaciones como en muertes accidentales en el país,37 la iniciativa fue bloqueada por la presión ejercida por la industria e, incluso hoy, todavía no existe una ley vigente que regule su uso.

Tales realidades son suficientes para colocar a los agroquímicos en cualquier modelo de causalidad hipotético construido para explicar la epidemia.

Los trabajadores agrícolas en las zonas donde se ha documentado la irrupción más acusada de la epidemia, laboran en condiciones precarias: los horarios de descanso y las oportunidades para una hidratación adecuada son mínimos, hay falta de estabilidad laboral y se les paga a los trabajadores de acuerdo con lo que producen cada día. Tales condiciones rigen, además, en un contexto climático adverso, caracterizado por alta temperatura ambiental y elevados niveles de humedad.[[64]](#endnote-64) [[65]](#endnote-65) Por añadidura, debido a los efectos de ese esfuerzo, no es inusual el consumo elevado de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) cuyo impacto nefrotóxico parecería fuera de discusión.[[66]](#endnote-66) 25 Estos factores, lejos de contradecir el papel etiológico de los pesticidas, potenciarían su efecto nocivo. Tal sinergia tiene un alto grado de probabilidad, especialmente en poblaciones muy vulnerables, dadas las marcadas desventajas socioeconómicas que sufren.[[67]](#endnote-67)

Algunos investigadores consideran que la deshidratación y el estrés por calor son los factores que mejor explican la epidemia.[[68]](#endnote-68) [[69]](#endnote-69) En este sentido, se ha argumentado que el calentamiento global en las últimas décadas es "el principal sospechoso" en la mediación de los efectos del estrés por calor sobre la función renal en los trabajadores manuales.[[70]](#endnote-70) [[71]](#endnote-71) Sin embargo, no hay una prueba clara de esta hipótesis. Cabe destacar que la epidemia también se manifiesta en algunos ambientes en El Salvador, donde los contenedores abandonados contaminan el ambiente y los pozos de agua con elementos tóxicos como toxapheno, arsénico, glifosato y paraquat. [[72]](#endnote-72) 66 Por lo tanto, numerosos investigadores creen que un papel predominante de los pesticidas tiene igual o mayor mérito como una posible explicación para la ERCnT; y algunos critican fuertemente la conjetura de que el estrés por calor y la deshidratación son los principales factores de riesgo. [[73]](#endnote-73)

**Limitaciones del estudio**

La principal limitación es que los datos relativos a las exposiciones fueron obtenidos a través de testimonios personales, lo que puede implicar un subregistro y, sobre todo, un posible sesgo de memoria. Además, hubo un considerable grado de "no respuesta": esto era de esperar y puede explicarse en parte por el hecho de que la investigación implicó encuestar y medir a 6.054 personas en las condiciones extremadamente hostiles que prevalecen en El Salvador. Sin embargo, esta “no-respuesta”, en virtud de la cual el estudio terminó completándose solo para 4817 sujetos, puede considerarse no asociada al valor real de las variables, puesto que se debió en buena medida a que el acceso al enclave de las viviendas fue bloqueado por pandillas u otros grupos informales que allí operaban y a que se desecharon cientos de casos porque el consentimiento informado no estaba inequívocamente registrado en los cuestionarios.

**Conclusiones**

La plausibilidad de la hipótesis que atribuye peso causal a los agroquímicos en la epidemia alcanza un respaldo empírico consistente, sistemático y notorio, complementado por evidencias previas y por los numerosos indicios teóricos que la respaldaron. El impacto de los agroquímicos parece converger decisivamente en la red causal, probablemente potenciado por el estrés calórico y la deshidratación, en condiciones sociales y laborales marcadamente hostiles.

# **Referencias**

1. Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. Kidney Int. 2018 Sep;94(3):567−81. [↑](#endnote-ref-1)
2. Cueto-Manzano A, Douthat W. Facing the challenge of kidney disease in Latin America. The Lancet; c2019. [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]; [aprox 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.thelancet.com/campaigns/kidney/updates/kidney-disease-in-latin-america> [↑](#endnote-ref-2)
3. INS. El Salvador. Carga de mortalidad de enfermedades no transmisibles en población igual o mayor de 20 años de El Salvador 2011-2015. 2017. [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://ins.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2018/07/Carga-de-mortalidad-de-enfermedades-no-transmisibles.pdf> [↑](#endnote-ref-3)
4. Ordúñez P, Nieto FJ, Martínez R, Soliz P, Giraldo GP, Mott SA, et al. Chronic kidney disease mortality trends in selected Central America countries, 1997-2013: clues to an epidemic of chronic interstitial nephritis of agricultural communities. Journal of Epidemiology and Community Health. 2018; 72(4):280–286. [↑](#endnote-ref-4)
5. Chapman E, Haby MM, Illanes E, Sanchez-Viamonte J, Elias V, Reveiz L. Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: a systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e35. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2019.35> [↑](#endnote-ref-5)
6. Orantes CD, Almaguer M, Alonso P, Díaz M, Hernández S, Herrera R, Silva LC. The Chronic Kidney Disease Epidemic in El Salvador: A Cross-Sectional Study. MEDICC Review. 2019, 21 (2–3): 29-37. [↑](#endnote-ref-6)
7. Pan American Health Organization. Epidemic of Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America. Case definitions, methodological basis and approaches for public health surveillance. Hoy W, Ordúñez P (Eds). Washington, D.C.: PAHO; 2017 [↑](#endnote-ref-7)
8. Wesseling C, Crow J, Hagstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: a call for interdisciplinary research and action. Am J Public Health. 2013;103(11):1927−30 [↑](#endnote-ref-8)
9. Almaguer M, Herrera R, Orantes CM. Chronic kidney disease of unknown etiology in agricultural communities. MEDICC Rev. 2014;16(2):9‒15. [↑](#endnote-ref-9)
10. Weaver VM, Fadrowski JJ, Jaar BG. Global dimensions of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): a modern era environmental and/or occupational nephropathy? BMC Nephrol. 2015;16:145. [↑](#endnote-ref-10)
11. Agampodi S, Amarasinghe G, Naotunna P, Jayasumana C, Siribaddana S. Early renal damage among children living in the region of highest burden of chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) in Sri Lanka. BMC Nephrology. 2018; 19:115. [↑](#endnote-ref-11)
12. Ruwanpathirana T, Senanayake S, Gunawardana N, Munasinghe A, Ginige S, Gamage D, et al. Prevalence and risk factors for impaired kidney function in the district of Anuradhapura, Sri Lanka: a cross-sectional population-representative survey in those at risk of chronic kidney disease of unknown aetiology. BMC Public Health. 2019;19(1):763. [↑](#endnote-ref-12)
13. O’Callaghan C, Shivashankar R, Anand S, Ghosh S, Glaser J, Gupta R, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease of unknown aetiology in India. BMJ Open. 2019;9:e023353. [↑](#endnote-ref-13)
14. Ordúñez P, Sáenz C, Martínez R, Chapman E, Reveiz L, Becerra F. The Epidemic of Chronic Kidney Disease in Central America. Lancet Global Health. 2014;2(8):9‒10. [↑](#endnote-ref-14)
15. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. Nephrol Dial Transplant. 2016;32(2):234‒41. [↑](#endnote-ref-15)
16. Ministerio de Salud/Instituto Nacional de Salud. Encuesta nacional de enfermedades crónicas no transmisibles en población adulta de El Salvador ENECAELS. Resultados relevantes. [Internet]. San Salvador, El Salvador: Ministerio de Salud e Instituto Nacional de Salud; 2015. [citado 12 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicados2017/pdf/presentaciones_evento20032017/01-ENECA-ELS-2015.pdf> [↑](#endnote-ref-16)
17. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. MEDICC Rev. 2014; 16: 23-30. [↑](#endnote-ref-17)
18. Pearce N, Caplin B. Let's take the heat out of the CKDu debate: more evidence is needed. Occup Environ Med. 2019;76(6):357–359. [↑](#endnote-ref-18)
19. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Alvarado NP, E, Fuentes J, et al. Chronic kidney disease in children and adolescents in Salvadorian farming communities: Nefrosalva Pediatric Study (2009‒2011). MEDICC Rev. 2016; 18: 23‒30. [↑](#endnote-ref-19)
20. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Calero DJ, Fuentes J, Alvarado NP, et al. Epidemiological characteristic of chronic kidney disease of non-traditional causes in women of agricultural communities of El Salvador. Clinical Nephrol. 2015;83 (suppl 1):S24−S31. [↑](#endnote-ref-20)
21. González M, Smpokou E, Silverwood RJ, Camacho A, Faber D, García BL, et al. Marked decline in kidney function amongst apparently healthy young adults at risk of Mesoamerican nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2018; 29: 2200–2212. [↑](#endnote-ref-21)
22. Lebov JF, Engel S, Richardson D, Hogan L, Hoppin J, Sandler DP. Pesticide use and risk of end-stage renal disease among licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Occup & Environm Med. 2016;73(1):3‒12. [↑](#endnote-ref-22)
23. Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, Moist L, Bouby N, Bankir L. Hydration and Chronic Kidney Disease progression: A critical review of the evidence. Am J Nephrol. 2016; 43(4):281-92. [↑](#endnote-ref-23)
24. Roncal C, Lanaspa MA, Jensen T, Sanchez LG, Johnson RJ. Mechanisms by which dehydration may lead to Chronic Kidney Disease. Annals of Nutrition and Metabolism. 2015; 66(Suppl 3): 10-13. [↑](#endnote-ref-24)
25. Bonventre, JV. Mediators of ischemic renal injury. Annu.Rev.Med. 1988; 39:531–544. [↑](#endnote-ref-25)
26. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, López L, Vela XF, Hernández M, et al. Toward comprehensive hypothesis of chronic interstitial nephritis in agricultural communities. Adv Chronic Kidney Dis. 2017; 24(2):101-106 [↑](#endnote-ref-26)
27. Bandarage A. Political economy of epidemic kidney disease in Sri Lanka. SAGE Open. 2013; 3(4), 1–13. [↑](#endnote-ref-27)
28. Pearce N, Caplin B, Gunawardena N, Kaur P, O’Callaghan C, Ruwampathirana T. CKD of Unknown Cause: A Global Epidemic? Kidney Int Rep. 2018 Dec 3;4(3):367-369. [↑](#endnote-ref-28)
29. Wrigth EM. Researcher´s perceived challenges in studying Chronic Kidney Disease of Nontraditional Etiology in Mesoamerica. MEDICC Rev. 2018 Jul; 20(3): 45-51. [↑](#endnote-ref-29)
30. González M, Pearce N, Caplin B, Nitsch D. What do epidemiological studies tell us about chronic kidney disease of undetermined cause in Meso-America? A systematic review and meta-analysis. Clin Kidney J. 2018;11(4):496–506. [↑](#endnote-ref-30)
31. Tatapudi RR, Rentala S, Gullipalli P, et al. High prevalence of CKD of unknown etiology in Uddanam, India. Kidney Int Reports. 2019;4:380–389 [↑](#endnote-ref-31)
32. ISN. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. International Society of Nephrology. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150. [↑](#endnote-ref-32)
33. Lozier M, Turcios-Ruiz RM, Noonan G, Ordúñez P. Chronic kidney disease of nontraditional etiology in Central America: a provisional epidemiologic case definition for surveillance and epidemiologic studies. Rev Panam Salud Pública. 2016;(40)5:294‒300. [↑](#endnote-ref-33)
34. Instituto Nacional de Salud. Intoxicaciones agudas por plaguicidas, El Salvador, 2011 -2015. Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en:<http://ins.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2018/07/Intoxicaciones-agudas-por-plaguicidas.pdf> [↑](#endnote-ref-34)
35. World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations. International code of conduct on pesticide management: guidelines on highly hazardous pesticides. [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205561> [↑](#endnote-ref-35)
36. Kalton G, Flores I. Weighting methods. Journal of Official Statistics. 2003; 19(2): 81-97. [↑](#endnote-ref-36)
37. Lundström S, Särndal CE. Calibration as a standard method for the treatment of nonresponse. Journal of Official Statistics. 1999; 15: 305-327. [↑](#endnote-ref-37)
38. WHO. Operational Guidelines for Ethics Committees that review Biomedical Research. Geneva: World Health Organization; 2000. [↑](#endnote-ref-38)
39. Valcke M, Orantes CM, Lavasseur ME. Chronic disease of undetermined etiology and pesticide exposure: an update on recent data. Presentation at the Second International Research Workshop on Mesoamerican Nephropathy, Consortium on the Epidemic of Nephropathy in Central America and México (CENCAM) and Central American Program on Work, Environment and Health (SALTRA). Costa Rica; 2015. [↑](#endnote-ref-39)
40. 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 [Internet]. [citado 28 de octubre de 2019]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-016-7899-z> [↑](#endnote-ref-40)
41. Mejía R, Quinteros E, López A, Ribó A, Cedillos H, Orantes CM, et al. Pesticide-Handling Practices in Agriculture in El Salvador: An Example from 42 Patient Farmers with Chronic Kidney Disease in the Bajo Lempa Region. Occup Dis Environ Med. 2014; 2(03):56-70. 23. [↑](#endnote-ref-41)
42. Bravo V, Rodríguez T, Van Wendel B, Canto N, Calderón GR, Turcios M, et al. Monitoring pesticide use and associated health hazards in Central América. Int J Occup Environ Health. 2011; 17:258−69. [↑](#endnote-ref-42)
43. Murray D, Wesseling C, Keifer M, Corriols M, Henao S. Surveillance of pesticide-related illness in the developing world: putting the data to work. Int J Occup Environ Health. 2002; 8(3): 243-248. [↑](#endnote-ref-43)
44. Van Dervort, DR, López DL, Orantes CM, Rodríguez DS. Spatial distribution of unspecified chronic kidney disease in El Salvador by crop area cultivated and ambient temperature. MEDICC Review 16 (2): 31-38. [↑](#endnote-ref-44)
45. Illanes E, Sanchez-Viamonte J, Elias V, Reveiz L. Risk factors for chronic kidney disease of non-traditional causes: a systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e35. [↑](#endnote-ref-45)
46. Valcke M, Levasseur ME, da Silva AS, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. Environmental Health. 2017; 16:49. [↑](#endnote-ref-46)
47. Wasserstein RL, Schirm AL, Lazar NA. Moving to a World Beyond “p < 0.05”. The American Statistician. 2019; 73(sup1): 1-19 [↑](#endnote-ref-47)
48. Reveiz L, Haby MM, Martínez-Vega R, Pinzón-Flores CE, Elias V, Smith E, et al. Risk of bias and confounding of observational studies of Zika virus infection: A scoping review of research protocols. PLoS ONE. 2017; 12(7): e0180220. [↑](#endnote-ref-48)
49. Morgan DP, Roan CC. Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. Arch Environ Health. 1969; 19: 633-636. [↑](#endnote-ref-49)
50. Sánchez AI, Torralbo A, Arroyo M, Luque M, Ruilope LM, Santos JL, et al. Occult lead intoxication as a cause of hypertension and renal failure. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11 (9): 1775-1780. [↑](#endnote-ref-50)
51. Finn WF. Renal response to environmental toxins. Environmental Health Perspectives. 1977; 20: 15-26. [↑](#endnote-ref-51)
52. Li Q, Pang X, Yang H, Wang H, Shu Y. Deficiency of multidrug and toxin extrusion 1 enhances renal accumulation of paraquat and deteriorates kidney injury in mice. Mol Pharmacol. 2011; 8(6):2476-2483. [↑](#endnote-ref-52)
53. Ferraro PM, Costanzi S, Natacchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. BMC Public Health. 2010; 10: 34. [↑](#endnote-ref-53)
54. Siddharth M, Datta SK, Bansal S, Mustafa M, Banerjee BD, Kalra OP, et al. Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. J Biochem Mol Toxicol. 2012; 26(6):241-247. [↑](#endnote-ref-54)
55. Ling-I H, Fang-I H, Yuan-Hung W, Tai-Shuan L, Meei-Maan W, Chien-Jen C, et al. Arsenic exposure from drinking water and the incidence of CKD in low to moderate exposed areas of Taiwan: A 14 prospective study. Am J Kidney Dis. 2017;70(6):787. [↑](#endnote-ref-55)
56. Bhupindervir B, Kera A, Sandhir R. Attenuation of cellular antioxidant defense mechanisms in kidneys of rats intoxicated with carbofuran. J Biochem Mol Toxicol. 2012; 26:393-398. [↑](#endnote-ref-56)
57. Draper C. Study confirms glyphosate causes liver and kidney failure. Natural News Features; c2018. [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.natural.news/2015-09-30-study-confirms-glyphosate-causes-liver-and-kidney-failure.html> [↑](#endnote-ref-57)
58. Rosencranz A, Bhawnani G, Rai A. Monsanto’s pesticide is top suspect behind mysterious kidney disease. Truthout; c2019. [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.truth-out.org/news/item/34899-monsanto-s-pesticide-is-top-suspect-behind-mysterious-kidney-disease> [↑](#endnote-ref-58)
59. Seneff S, Orlando LF. Glyphosate Substitution for Glycine During Protein Synthesis as a Causal Factor in Mesoamerican Nephropathy. J Environ Anal Toxicol. 2018; 8: 541. [↑](#endnote-ref-59)
60. Jayasumana C. Chronic Interstitial Nephritis in Agricultural Communities (CINAC) in Sri Lanka Seminars in Nephrology, Vol 39, No 3, May 2019, pp278-283. [↑](#endnote-ref-60)
61. Manual de Plaguicidas de Centro América. Ingredientes activos. Universidad Nacional Heredia de Costa Rica: Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas. c2019 [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu> [↑](#endnote-ref-61)
62. Vaziri ND, Ness RL, Fairshter RD, Smith WR, Rosen SM. Nephrotoxicity of paraquat in man. Arch Intern Med. 1979; 139 (2): 172.

    [↑](#endnote-ref-62)
63. Kim S, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. Nephrology Dialysis Transplantation. 2009; 24(4): 1226–1232. [↑](#endnote-ref-63)
64. Kjellstrom T, Crowe J. Climate change, workplace heat exposure, and occupational health and productivity in Central América. Int J Occup Environ Health. 2011; 17(3):270-281. [↑](#endnote-ref-64)
65. Delgado O. Heat stress assessment among workers in a Nicaraguan sugarcane farm. Glob Health Action. 2009 Nov 11;2:10.3402/gha.v2i0.2069. [↑](#endnote-ref-65)
66. 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):e011034.

    [↑](#endnote-ref-66)
67. Silva LC, Ordúñez P. Chronic Kidney Disease in Central American Agricultural Communities:

    Challenges for Epidemiology and Public Health. MEDICC Rev. 2014 16(2):66–71. [↑](#endnote-ref-67)
68. Brooks DR, Ramírez-Rubio O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. Am J Kidney Dis. 2012; 59(4):481–484.

    [↑](#endnote-ref-68)
69. Correa R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. Am J Kidney Dis. 2014; 63(3):506–520. [↑](#endnote-ref-69)
70. # Belluz J. The disturbing hypothesis for the sudden uptick in chronic kidney disease. VOX. c2019, [Internet]. [citado 17 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.vox.com/future-perfect/2019/2/15/18213988/chronic-kidney-disease-climate-change>

    [↑](#endnote-ref-70)
71. # Roncal CA, García R, Wesseling C, Johnson RJ. Mesoamerican nephropathy or global warming nephropathy? Bood Purif. 2016;41(1-3):135-8.

    [↑](#endnote-ref-71)
72. 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; 16:39‒48. [↑](#endnote-ref-72)
73. Herath C, Jayasumana C, De Silva P, De Silva PHC, Siribaddana S, De Broe ME. Kidney Diseases in Agricultural Communities: A Case Against Heat-Stress Nephropathy. Kidney International Reports. 2018; 3(2):271–280. [↑](#endnote-ref-73)