

Factores de riesgo para la reducción de la tasa de filtración glomerular en una comunidad nicaragüense afectada por la nefropatía mesoamericana

Nathan Raines, Marvin González, Christina Wyatt, Mark Kurzrok, Christopher Pool, Tiziana Lemma, Ilana Weiss, Carlos Marín, Valerio Prado, Eugenia Marcas, Karina Mayorga, Jean Franco Morales, Aurora Aragón, Perry Sheffield

RESUMEN

INTRODUCCIÓN La nefropatía mesoamericana, también conocida como enfermedad renal crónica de causa desconocida, está extendida en la costa del Pacífico de América Central. La causa de esta epidemia es desconocida, pero la enfermedad puede estar asociada a múltiples factores, incluida la dieta, así como, exposiciones ocupacionales y del medio ambiente. En algunas comunidades, hasta el 50% de los hombres padecen la nefropatía mesoamericana.

OBJETIVO Describir la prevalencia de la tasa de filtración glomerular disminuida en una región de Nicaragua con muy elevadas tasas de nefropatía mesoamericana, e investigar los factores de riesgo potenciales para esta reducción asociada con el trabajo agrícola (tales como exposición a pesticidas y tareas agrícolas asociadas con el incremento del estrés de calor), el consumo de azúcar, y factores tradicionales como edad, sexo, diabetes, hipertensión y uso de medicamentos nefrotóxicos.

MÉTODOS Este estudio empleó un diseño de corte transversal con un análisis anidado de casos y controles. Los casos fueron individuos con tasa de filtración glomerular estimada $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ y los controles fueron individuos con una tasa $>90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ estimada a partir de la creatinina sérica. Desde junio hasta agosto de 2012 en un cuestionario médico se colectaron datos sobre nutrición, antecedentes patológicos, consumo de medicamentos y de sustancias tóxicas, y sobre los patrones de conducta, el trabajo agrícola, así como las exposiciones a agentes tóxicos. Se recolectaron muestras de sangre y de orina para determinar hemoglobina A1c, y proteinuria por tira reactiva, respectivamente; se realizaron medidas antropométricas y mediciones de presión arterial por las técnicas tradicionales. Los datos se analizaron con el uso de chi cuadrado, y regresiones logísticas univariada y múltiple.

RESULTADOS De 424 individuos en el estudio, 151 tenían una historia ocupacional en la agricultura. La prevalencia de la tasa de filtración glomerular $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ fue de 9.8% entre las mujeres y 41.9% entre los hombres (la relación hombre a mujer = 4.3, $p<0.0001$). Se observó proteinuria $\geq 300\text{ mg/dL}$ en menos del 10% de los participantes con una tasa de filtración glomerular disminuida. La hemoglobina A1c y el uso de AINES no estuvieron asociados con la disminución de la tasa de filtración glomerular. Aunque las presiones arteriales sistólica y diastólica fueron más elevadas entre los participantes con disminución de la tasa de filtración glomerular ($p<0.001$), la hipertensión fue poco común. Se observaron factores de riesgo significativos para la tasa de filtración glomerular reducida: la duración de la jornada laboral cortando caña de azúcar durante la estación de seca (OR 5.86, 95% CI 2.45–14.01), la inhalación no deliberada de pesticidas (OR 3.31, 95% CI 1.32–8.31), y masticar caña de azúcar (OR 3.24, 95% CI 1.39–7.58).

CONCLUSIONES Nuestros resultados demostraron una alta prevalencia de enfermedad renal crónica no relacionada con factores de riesgo tradicionales, y sugieren su posible asociación con la exposición a estrés por calor en combinación con la inhalación de pesticidas, el masticar caña de azúcar y el consumo de azúcar durante el trabajo diario.

PALABRAS CLAVE enfermedad renal crónica, salud agrícola, salud ocupacional, epidemiología, Nicaragua

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud global, que contribuye a la enfermedad cardiovascular y a la enfermedad renal terminal.[1–4] La prevalencia global estimada de ERC es aproximadamente 8–16%, con una significativa variabilidad entre las diferentes regiones geográficas.[1] A nivel mundial la mortalidad anual por ERC fue 16.3 por 100 000 en 2010.[5] Los factores de riesgo tradicionales para la ERC en los países de bajo ingreso son similares a aquellos en los países de ingreso elevado: envejecimiento, diabetes, hipertensión y uso de medicamentos nefrotóxicos.[1,4,6] Otros factores —incluyendo infecciones (como la leptospirosis), pesticidas y otras exposiciones químicas, medicinas herbolarias y aditivos alimentarios— pueden jugar un papel de mayor predominio en escenarios de recursos limitados.[6,7]

Desde inicios de la década del 2000, se ha descrito un patrón único de ERC en las tierras bajas del Pacífico en América Central, que afecta predominantemente a hombres agricultores, algunos en edades entre finales de los 20 años y principio de los 30 años.[8–14] Al final del año 2012, los participantes en el Primer Taller de Investigación en Nefropatía Mesoamericana

[FIRWMN —acrónimo en inglés, Eds.] elaboraron una definición de consenso de “Nefropatía Mesoamericana” (NMe), que incluyó la documentación de una función renal anormal, aceptada por criterios internacionales, relacionada con una ERC de causa desconocida.[8] Una pequeña serie de biopsias renales realizadas a casos sospechosos de NMe en El Salvador demostró un daño tubulointersticial predominante y glomerulosclerosis con cambios vasculares mínimos.[15]

Los estudios realizados en hombres que viven en las regiones afectadas de América Central reportan una elevada prevalencia de función renal disminuida, con tasa de filtración glomerular (TFG) estimada $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ observada en 15–35% de los hombres.[10–13] En un estudio del año 2008 en Chichigalpa, Nicaragua, donde la actual investigación se llevó a cabo, 31% de los hombres participantes tuvieron una TFG estimada $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$. [16]

Varias hipótesis acerca de la etiología de la NMe en la región del Pacífico de América Central enfatizan el estrés por calor y la deshidratación como potenciales factores de riesgo.[17] El estrés por calor se ha vinculado a la ERC en Tailandia; [18] y a ocupaciones desproporcionadamente afectadas por la enfermedad en América

Central, tales como la minería y el trabajo agrícola, que conllevan elevados niveles de estrés por calor.[19–21] Un estudio reciente en animales mostró que el estrés por calor puede producir daño renal consistente con lo que se encontró en Nicaragua.[22] Sin embargo, debido a que el estrés por calor no es exclusivo de la región del Pacífico en América Central, y los incrementos en la temperatura ambiental durante las pasadas dos décadas resultan probablemente insuficientes para que sean los únicos responsables de la epidemia, es posible que otros factores estén involucrados. Los cofactores propuestos incluyen la exposición a agroquímicos como el 2,4 D y el dlorato de paraquat, que han estado asociados con el daño renal agudo,[23] el consumo de AINES y de antibióticos nefrotóxicos,[24] las infecciones como la leptospirosis,[25] y la exposición a metales pesados.[20] Sobre la base de trabajos realizados en modelos animales, también se ha propuesto que la ingestión de elevadas cantidades de fructosa puede provocar un daño renal inflamatorio inducido metabólicamente.[22,26,27]

En estudios anteriores se demostró que los trabajadores agrícolas tienen un riesgo incrementado de padecer la NMe.[8–14] Este estudio describe la prevalencia de una TFG reducida en una región de Nicaragua donde se sospecha la existencia de tasas elevadas de NMe e investiga los factores de riesgo potenciales. Los autores investigan a mayor profundidad conductas específicas y exposiciones al trabajo agrícola y su asociación con una TFG disminuida en la región, así como la asociación entre la TFG reducida y los factores de riesgo tradicionales tales como diabetes e hipertensión.

MÉTODOS

Diseño, escenario y reclutamiento de los participantes Se empleó un diseño de corte transversal con un análisis anidado de casos y controles por su eficacia para explorar rápidamente las características y los factores de riesgo de un amplio número de población. El estudio fue conducido en una comunidad cercana al pueblo de Chichigalpa, Nicaragua, donde anteriormente se identificó una alta prevalencia de ERC.[16] El reclutamiento inicial se realizó por la vía del censo, con criterio de inclusión que comprendía todas las personas en edades entre 15 y 69 años que vivían permanentemente en una comunidad (identificados: 684 individuos); las mujeres embarazadas fueron excluidas.

Los participantes fueron reclutados por visitas puerta a puerta en mayo–junio, 2012. Durante el reclutamiento se suministraron encuestas demográficas a un representante del hogar —generalmente la mujer cabeza del hogar, debido a su mayor accesibilidad— quien reportó la información demográfica de todos los integrantes. Todos los miembros del hogar elegibles fueron invitados a visitar un local centralizado para realizar un único estudio que comprendió una entrevista y mediciones físicas.

Estudio de variables La variable dependiente en este estudio fue la TFG reducida, estimada a partir de la creatinina por la ecuación CKD-EPI 2009.[28] La “TFG reducida” fue definida como una medición única TFG <60 mL/min/1.73 m², que concuerda con el criterio cuantitativo de TFG para los estadios de ERC 3–5, pero sin tener en consideración el criterio de tiempo >3 meses para la confirmación de la ERC.[29] El valor de corte se seleccionó para disminuir el número de falsos positivos por valores ligeramente elevados de forma transitoria de creatinina debido a la dieta o la actividad física. Las variables independientes aparecen en la Tabla 1.

Tabla 1: Variables independientes

Variable	Definición
Ocupación	Respuesta libre autorreportada
Edad (años)	Variable continua autorreportada
Sexo	Masculino, femenino
Índice de masa corporal (kg/m ²)	Calculado por las medidas de la talla (m) y el peso (kg) expresado como kg/m ²
Presión arterial sistólica (mmHg)	Media de dos lecturas repetidas seguidas de 5 minutos de descanso sentado
Presión arterial diastólica (mmHg)	
Hipertensión	PA sistólica ≥140 mmHg o PA diastólica ≥ 90 mmHg
Hiper glucemia	Hemoglobina A1c >6.5%
Proteinuria por tira reactiva	≥30 mg/dL
Hábito de fumar	Tabaquismo actual y pasado autorreportado
Consumo de alcohol	Consumo de alcohol actual y pasado autorreportado, categórico
Ingestión diaria de fructosa(g)	Según autorreporte de la ingestión de 60 alimentos diferentes, promediados durante un año y a tener en cuenta la variación estacional, por un calculador de la ingestión de fructosa de la FDA[30]
Consumo de AINES (siempre o diariamente por >1 mes)	Frecuencia autorreportada del consumo de AINES durante los 10 años previos
Trabajador agrícola	Antecedente autorreportado de haber trabajado siempre en la agricultura, basado en la propia definición de los participantes
Actividades agrícolas	Autorreporte de días/semana, semanas/año y total en las siguientes actividades: corte o cosecha de algún cultivo, corte o cosecha de todos los cultivos, corte o cosecha de caña de azúcar, corte o cosecha de caña de azúcar de mediano noviembre hasta mediano mayo (estación seca), plantar o sembrar algún cultivo, regar o irrigar algún cultivo, mezclar pesticidas, aplicar pesticidas, trabajar en áreas donde los pesticidas fueron aplicados o han sido aplicados recientemente.
Pesticidas inhalados	Antecedente autorreportado de inhalación accidental de pesticidas
Masticar caña de azúcar	Antecedente autorreportado de masticar caña de azúcar durante el día de trabajo
Trabajar cerca de caña quemada	Antecedente autorreportado de trabajar dentro de los 100m de donde la caña de azúcar fue quemada o ha sido quemada recientemente
Bolis* diarios durante el trabajo	Autorreporte del número consumido en un día típico de trabajo
Ingestión de bebidas azucaradas (L/día de trabajo)	Autorreporte, por un día de trabajo típico
Ingestión de agua (L)	Autorreporte, por un día de trabajo típico
Índice del uso de equipo de protección personal	Autorreporte del uso de equipo protector durante el trabajo con pesticidas divididos en 3 categorías interrelacionadas: 0: no protección 1: protección que no incluía protección respiratoria 2: protección que incluía protección respiratoria
Índice de exposición	Autorreporte del contacto con pesticidas, en 3 categorías interrelacionadas: 0: no exposición 1: piel solamente 2: cara, pulmones o membranas mucosas

*paquete azucarado de rehidratación

Recolección de datos Se realizó durante ocho fines de semana en los meses de julio y agosto del 2012. Cada participante asistió a una sesión única que incluyó cuestionarios administrados por los investigadores, examen físico detallado, y toma de muestras de sangre y orina. El examen físico incluyó medición de talla, peso y presión arterial —esta última, medida en el brazo derecho con un esfigmomanómetro automático (Omron, Japón), con un tamaño de brazalete ajustado a la circunferencia del brazo.

A cada participante que reportó una historia de trabajo agrícola se le suministró una encuesta adicional sobre condiciones del trabajo agrícola, adaptada a partir de encuestas validadas, desarrolladas por el Estudio de Salud Agrícola de EE. UU.[31] Las preguntas de la encuesta se adaptaron para reflejar aspectos del trabajo agrícola específico de Nicaragua.

A los agricultores se les solicitó informar los diferentes trabajos que ellos habían realizado en la agricultura durante toda su vida laboral precisando años, horas por día, días por semana y semanas por año trabajadas. Se les preguntó si siempre tenían la información de que iban a trabajar en (o cerca de) áreas donde los pesticidas fueron aplicados, a qué distancia trabajaron de las zonas fumigadas, y qué tiempo ellos esperaron para entrar en las áreas fumigadas. Se preguntó qué pesticidas utilizaban a los trabajadores cuya tarea era aplicarlos.

A los participantes que reportaron mezclar, aplicar o trabajar cerca de pesticidas se les preguntó cuántos días al año estuvieron expuestos, qué tipo de equipo de protección personal usaron, la sistematicidad con que usaron los equipos protectores y qué áreas de su cuerpo estaban generalmente expuestas a los agroquímicos.

Colección y procesamiento de la muestra Cada participante entregó una muestra del chorro medio de la primera orina matutina, recogida en un colector de orina BD Vacutainer.

Se tomaron las muestras de sangre venosa con un equipo colector BD Vacutainer y se depositaron en dos tubos de 5 mL con EDTA (con tapón rosado) y en un tubo de 5-mL con tapón amarillo (sin EDTA) para separar suero (Becton, Dickinson & Co., EE. UU.). A los participantes menores de 25 años solo se les colectó la muestra en los tubos con EDTA porque no medimos su HbA1c.

Dentro de los 30 minutos después de la colección, las muestras de sangre se centrifugaron durante 5 min a 3 500 rpm por medio de una centrífuga portátil Hettich EBA20 (Hettich, Alemania[32] y 1 mL de suero se separó para determinación de creatinina sérica. Las muestras de suero y sangre total se transportaron en hielo y se guardaron a -25°C en el laboratorio del Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente (CISTA) en la Universidad Autónoma de Nicaragua (UNAN) en León. En el transcurso de los siguientes siete días, las muestras se transportaron al Centro Médico León-UNAN, donde se procesaron por el método de Jaffé compensado [31] en un sistema Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics, EE. UU.). Se determinó HgA1c en las muestras de sangre total dentro de las 24 horas siguientes a su colección, con la utilización de un equipo Stanbio Glycohemoglobin Direct Test (Stanbio Laboratory, EE. UU. Las muestras de orina se analizaron *in situ* dentro de los 30 minutos siguientes a la colección, por medio de tiras reactivas de Bayer Clinitek 50 Urine Chemistry Analyzer with Multistix 10SG (Siemens Diagnostics, Alemania).

Análisis de datos Los datos de la filtración glomerular se utilizaron para calcular la prevalencia de la TFG reducida. Sobre la base de los resultados de la TFG, se seleccionó un subgrupo de participantes para un análisis comparativo de casos y controles, con la finalidad de evaluar factores de riesgo para una TFG reducida. Los casos tuvieron una única TFG calculada $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ y los controles se definieron con una TFG $>90\text{ mL/min/1.73 m}^2$. Las personas con TFG entre 60 y $90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ se excluyeron del análisis de factores de riesgo porque la ecuación CKD-EPI no ha sido validada para esta población. La exclusión de estos individuos también aseguraba una adecuada diferenciación entre grupos de TFG.

La regresión logística se prefirió sobre el análisis lineal debido a que la ecuación CKD-EPI no está validada en esta población, porque se consideró que la regresión logística pudiera minimizar el error resultante de pequeñas fluctuaciones que puedan existir en la aplicación de la CKD-EPI. Para las comparaciones de la prevalencia de la enfermedad con la cohorte del estudio realizado en 1999–2004 conocido como *US National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)[33] se utilizó el análisis de chi-cuadrado con corrección de Yates debido al tamaño de la *n* del estudio NHANES. Las comparaciones de prevalencia entre los hombres y las mujeres participantes en el estudio se realizaron con la prueba exacta de Fisher. La asociación entre riesgos potenciales y TFG reducida se determinó por regresión logística múltiple y bivariada. Las variables significativas o marginalmente significativas a una $p < 0.05$ en el análisis univariado se incluyeron en los modelos de regresión múltiple y se excluyeron en el modelo de regresión reversa con un valor de corte de $p > 0.1$.

Para el análisis multivariado entre agricultores, cada variable se evaluó independientemente con el uso de modelos que consideraron solamente la edad y el sexo como covariantes, debido al pequeño tamaño de la muestra en comparación con la población total.

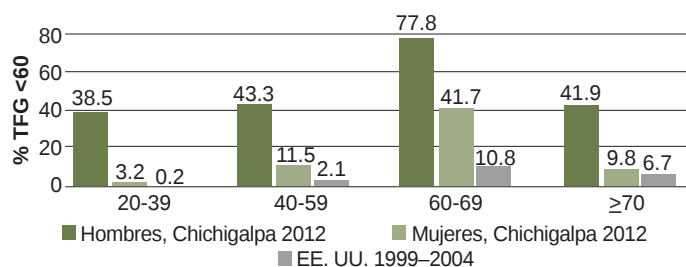
Los análisis de sensibilidad se realizaron con el empleo de la regresión lineal, con la TFG como variable de respuesta continua. Los análisis lineales incluyeron toda la población estudiada, y no solo aquellos seleccionados como casos y controles. Todos los análisis se efectuaron con el programa SPSS v. 20.

Consideraciones éticas Los participantes dieron su consentimiento informado firmado, para los menores de 18 años el consentimiento lo brindaron sus padres. Los protocolos se aprobaron por el *Mount Sinai Institutional Review Board* y el Comité de Ética de la UNAN-León.

RESULTADOS

En total, participaron 424 personas (166 hombres, 258 mujeres), que representaron el 62% de la población elegida (50.5% de 329 hombres elegidos y 72.7% de 355 mujeres elegidas). Los participantes tuvieron una edad media ligeramente mayor que la edad media de la población total de la comunidad, pero la diferencia fue pequeña y no alcanzó significación estadística para los hombres (edad media 32.1 vs. 29.9 años, $p = 0.07$) o para las mujeres (34.8 vs. 33.0 años, $p = 0.11$). Entre los participantes, 72% de los hombres y 12% de las mujeres trabajaban o previamente trabajaron en la agricultura de la caña de azúcar, valores cercanos a reportados en el censo de la población total (69% de los hombres y 12% de las mujeres). Respondieron 151

Figura 1: Prevalencia de la TFG reducida* por sexo y edad en una comunidad nicaragüense (2012) y en EE. UU. (1999-2004)



*Tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1.73m² de área de superficie corporal
Fuente: Los datos de los EE. UU. son de la cohorte 1999-2004 US NHANES [33]

participantes con historia ocupacional en alguna forma de agricultura, lo que representó el 58% de los trabajadores agrícolas identificados en el censo de población.

Prevalencia de TFG reducida y proteinuria Entre los 401 participantes que proveyeron muestras de sangre, antes de la exclusión de los individuos con TFG entre 60 y 90 mL/min/1.73 m², la TFG media fue 87.5 ± 30.7 mL/min/1.73 m² (77.9 ± 37.3 entre los hombres, 94.0 ± 23.1 entre las mujeres, $p < 0.001$). La prevalencia de TFG <60 mL/min/1.73 m² fue 22.6%, y fue mayor en los hombres (41.9% vs. 9.8% en mujeres, $p < 0.001$). Cuando se estratificó por grupos de edades, la prevalencia de la TFG reducida fue significativamente mayor en los hombres de todos los grupos en edades <60 años, y fue mayor entre los hombres en edades entre 60 y 69 años, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 1). La prevalencia estimada reportada por US NHANES fue considerada como valor de referencia.[33] En el análisis univariado (Tabla 2), la mayor edad, el sexo masculino, la historia de trabajo en la agricultura, y el consumo de tabaco y alcohol, estuvieron asociados con una TFG reducida. La proteinuria por tira reactiva se evaluó en 389 participantes (92%), entre los que la proteinuria ≥ 30 mg/dL estuvo presente en 15%. Entre los participantes con GFR <60 mL/min/1.73 m², 44% tuvieron proteinuria ≥ 30 mg/dL y solo 7 participantes (9%) tuvieron proteinuria ≥ 300 mg/dL.

Asociación con factores de riesgo tradicionales de ERC Entre los 327 participantes en quienes se realizó medición de la presión arterial normalizada, las presiones arteriales sistólica y diastólica fueron significativamente elevadas en los participantes con TFG reducida. La hipertensión fue más prevalente entre los casos que entre los controles ($p = 0.002$), aunque en conjunto la prevalencia de hipertensión fue solo 8.6%. La prevalencia de HbA1c >6.5% fue 3.7% en el grupo de casos y 3.2% en el grupo control, este resultado es consistente con una prevalencia de diabetes auto reportada de 3.4% en el conjunto de la población censada, y no difirió entre los grupos ($p = 0.88$). El uso de AINES fue común (>70% en ambos casos y controles), pero el uso diario fue raro (13% en los casos y 13.3% en los controles) y no hubo diferencias significativas entre casos y controles ($p = 0.44$). El uso de medicamentos nefrotóxicos fue <1%. En el análisis multivariado —que incluyó todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariado ($p < 0.05$) y utilizando la regresión logística reversa (con criterio de exclusión: $p > 0.1$)— solo la edad avanzada y el sexo masculino se mantuvieron asociados significativamente con la TFG reducida (Tabla 3, los datos presentados muestran todas las variables incluidas en el modelo). En el análisis de sensibilidad con el empleo de la regresión lineal con la TFG como varia-

Tabla 2: Análisis univariado^a de factores de riesgo para la TFG reducida en una comunidad nicaragüense

Variable	TFGe reducida (TFGe <60) (n = 78)	TFGe no reducida (TFGe >90) (n = 205)	Valor de p
Edad (años)	38.5 (27.0, 55.0)	26.0 (19.0, 34.5)	<0.001
Sexo masculino	74%	31%	<0.001
Trabajador agrícola	77%	44%	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m²)	23.8 (21.2, 28.6)	25.0 (21.9, 29.4)	0.36
Presión arterial sistólica (mmHg)	122.0 (113.0, 134.6)	114.5 (103.6, 124.0)	<0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	73.25 (66.0, 84.1)	68.0 (61.1, 75.5)	<0.001
Hipertensión ^b	17.9%	5.4%	0.002
Hiperglicemia (hemoglobina A1c >6.5%)	3.7%	3.2%	0.88
Años con hábito de fumar	0.25 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.010
Consumo de alcohol pasado o presente	56%	26%	<0.001
Ingestión diaria de fructosa (g)	53.1 (38.5, 68.2)	53.4 (38.1, 79.9)	0.55
Consumo de AINES, siempre	57.4%	61.5%	0.63
Consumo de AINES, diariamente por > 1 mes	13.0%	13.3%	0.63

^aRegresión logística binomial; media (1er cuartil, 3er cuartil) para variables continuas; porcentajes por variables categóricas

^bHipertensión: presión sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg

ble de respuesta continua, los resultados fueron cualitativamente similares (datos disponibles a petición). Las variables significativas identificadas en el análisis de sensibilidad fueron idénticas a las encontradas en el análisis de casos y controles.

Exposiciones agrícolas específicas y TFG reducida La prevalencia de TFG reducida entre los trabajadores agrícolas fue 31.4%. En el análisis univariado, los factores de riesgo para la TFG reducida identificados en el conjunto de población fueron similares a aquellos identificados en los trabajadores agrícolas, con la notable excepción de la presión arterial sistólica. Los tra-

Tabla 3: Análisis de casos y controles de factores de riesgo para la TFG^a reducida en una comunidad nicaragüense

Variable	Odds ratio univariado (95% IC)	Odds ratio multivariado ^b (95% IC)
Edad (por 10 años)	1.81 (1.45–2.26)	2.48 (1.670–3.63)
Sexo masculino	6.39 (3.55–11.50)	8.04 (2.09–30.77)
Trabajador agrícola	4.37 (2.23–8.58)	2.05 (0.61–6.90)
Presión arterial sistólica (por 10 mmHg)	1.43 (1.19–1.71)	1.04 (0.80–1.37)
Años con hábito de fumar (por 10 años)	1.76 (1.14–2.71)	0.70 (0.38–1.29)
Hábito de fumar pasado o actual	3.73 (1.84–7.54)	1.03 (0.38–3.08)

^aCaso: tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1.73 m²

Control: TFG >90 mL/min/1.73 m²

^bRegresión logística múltiple con todas las variables incluidas

bajadores agrícolas trabajaban predominantemente en la caña de azúcar (83%), aunque algunos de ellos reportaron que adicionalmente en el pasado habían realizado labores agrícolas de subsistencia en parcelas privadas u otras actividades agrícolas. Los participantes reportaron diversas actividades ocupacionales, incluidas el corte de caña y la cosecha de otros cultivos, la siembra, la mezcla y la aplicación de pesticidas, y el riego. Dentro de las labores agrícolas, solo el tiempo total trabajado en la cosecha o en el cultivo, y específicamente el tiempo trabajado en el corte o en el cultivo de la caña se asociaron significativamente con la TFG reducida (Tabla 4).

El consumo de *bolis* (paquetes azucarados de rehidratación entregados a los trabajadores) se asoció marginalmente con la TFG reducida. La ingestión de agua o de otras bebidas azucaradas durante la jornada laboral y el trabajo en cañaverales quemados o cerca de cañaverales quemados no estuvieron asociados con la TFG reducida (Tabla 4).

El nivel del equipo de protección utilizado no se asoció significativamente con la TFG reducida ($p = 0.35$). La ruta de exposición personal (cara/pulmones/membranas mucosas vs. piel vs. no exposición) se asoció significativamente con la TFG reducida entre individuos que mezclaban y aplicaban pesticidas ($p = 0.03$) pero no entre los individuos que reportaron exposición mientras realizaban otras labores ($p = 0.51$). La inhalación de pesticidas en el pasado y masticar caña de azúcar durante la jornada de trabajo se asociaron también significativamente con la TFG reducida. Los pesticidas más comúnmente utilizados fueron Henda (2,4 D), Roundup (glifosato) y Gramoxone (paraquat).

En modelos ajustados para edad y sexo, el corte de caña de azúcar en la estación seca mostró la más fuerte asociación con la TFG reducida. Las historias de masticar caña de azúcar y de inhalar pesticidas también retuvieron su significación después de efectuar ajustes para edad y sexo, mientras que el consumo diario de *bolis* se hizo significativo (Tabla 5). En los modelos ajustados para el total de horas cortando caña de azúcar durante la estación seca, el consumo de *bolis* (OR 1.39, 95% CI 0.99–1.95) y la inhalación de pesticidas fueron marginalmente significativos (OR 2.61, 95% CI 0.99–6.90) y el masticar caña de azúcar fue todavía significativo (OR 2.74, 95% CI 1.11–6.77), el total de horas cortando caña de azúcar durante la estación seca retuvo la significación en todos los modelos ($p < 0.002$).

En los análisis de sensibilidad en que se usó la regresión lineal multivariada, con control para edad y sexo, solo el tiempo acumulado dedicado al corte de caña en la estación seca, la inhalación accidental de pesticidas, y la presión arterial diastólica se mantuvieron como predictores de TFG reducida entre los trabajadores agrícolas (datos disponibles a petición). El sexo masculino no se asoció significativamente con la TFG reducida en el modelo de tiempo acumulado cortando caña de azúcar en la estación de seca.

DISCUSIÓN

En esta investigación poblacional transversal se identificó una alta prevalencia de TFG reducida, basada en una única medición de la TFG calculada $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Nuestro trabajo demuestra que los factores tradicionales para una

TFG reducida tales como diabetes, hipertensión y el uso de medicamentos nefrotóxicos no son los principales contribuyentes a la enfermedad en esta población, mientras que las tareas agrícolas específicas y las exposiciones a sustancias tóxicas pueden ser determinantes de importancia. Nuestros resultados son consistentes con los patrones de la NME identificados en otros estudios en América Central.[10–13]

La prevalencia de una TFG disminuida observada en nuestro estudio fue tres veces mayor que la reportada por NHANES después de estratificar por edad, y fue cinco veces superior entre los hombres.[33] Debido a que la mayoría de las personas con

Tabla 4: Análisis univariado^a de factores de riesgo para la TFG^b reducida en trabajadores agrícolas actuales o en el pasado en una comunidad nicaragüense

Variable	TFG reducida (GFR < 60) n = 48	TFG no reducida (TFG > 90) n = 69	Valor de p
Edad (años)	36.5 (27.0, 45.8)	28.0 (20.0, 36.5)	0.007
Sexo masculino (%)	90	57	< 0.001
Presión arterial sistólica (mmHg)	121.5 (111.0, 132.0)	116.5 (107.0, 125.5)	0.039
Presión arterial diastólica (mmHg)	73.0 (63.0, 83.0)	68.5 (64.0, 73.0)	0.006
Años con hábito de fumar	2.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.8)	0.09
Consumo de alcohol presente o pasado (%)	67	38	0.008
Días de permanencia en el corte o cosecha de todos los cultivos	1320 (555, 3195)	210 (0, 1200)	0.004
Días de permanencia en el corte de caña o cosecha de otros cultivos	0 (0, 0)	6 (0, 360)	0.95
Días de permanencia en el corte o cosecha de caña de azúcar	990 (0, 2610)	0 (0, 180)	0.005
Horas de permanencia en el corte o cosecha de caña de azúcar en la estación seca	8400 (0, 30940)	0 (0, 4032)	0.001
Días de permanencia en la siembra	254 (0, 825)	225 (15, 1058)	0.45
Días de permanencia en el riego	0 (0, 79)	0 (0, 6)	0.70
Días de permanencia en la mezcla de pesticidas	0 (0, 4)	0 (0, 0)	0.13
Días de permanencia en la aplicación de pesticidas	0 (0, 266)	0 (0, 18)	0.39
Días de permanencia en campos con el uso de pesticidas	1440 (65, 4050)	145 (0, 1072)	0.21
Pesticidas inhalados (%)	79	54	0.011
Masticar caña de azúcar	69	41	0.007
Trabajar cerca de caña de azúcar quemada (%)	83	69	0.13
Bolis ^c en el trabajo (paquetes)	2 (2, 4)	2 (1, 3)	0.07
Ingestión de bebidas azucaradas (L/día de trabajo)	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.0, 1.0)	0.56
Ingestión de agua durante el día de trabajo (L)	6.0 (4.0, 8.0)	6.0 (3.4, 8.0)	0.57

^aRegresión logística binomial; media (1er cuartil, 3er cuartil) para variables continuas; variables; porcentajes para categorías variables

^bTasa de filtración glomerular $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

^cBolis: paquetes azucarados de rehidratación

Tabla 5: Análisis ajustado^a por edad y sexo de los factores de riesgo para la TFG^b reducida en una comunidad nicaragüense

Variable	Odds ratio univariado (95%CI)	Odds ratio ajustado por edad y sexo (95%CI)
Edad	1.50 (1.12–2.02)	—
Sexo masculino	6.61 (2.34–18.74)	—
Presión arterial sistólica (por 10 mmHg)	1.05 (1.01–1.09)	1.13 (0.88–1.47)
Consumo de alcohol presente o pasado	3.26 (1.36–7.85)	1.61 (0.56–4.65)
>365 días de permanencia en la cosecha de cualquier cultivo	4.31 (1.76–10.52)	2.29 (0.85–6.20)
Cualquier antecedente de haber cortado caña de azúcar en la estación seca	5.86 (2.45–14.01)	4.07 (1.32–12.58)
Masticar caña	3.24 (1.39–7.58)	3.12 (1.21–8.04)
Pesticidas inhalados	3.31 (1.32–8.31)	3.14 (1.12–8.78)
Bolis ^c diarios en el trabajo	1.30 (0.98–1.74)	1.48 (1.02–2.14)

^aRegresión logística binomial con variables significativas o marginalmente significativas en el análisis univariado ($p < 0.01$)

^bTasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m² de área de superficie corporal

^cBolis: paquete azucarado de rehidratación

ERC avanzada en esta región de Nicaragua no recibe tratamiento por diálisis.[34] es probable que la duración de la enfermedad, por la menor supervivencia, sea más corta en esta comunidad comparada con la de EE. UU. Esto sugiere que la diferencia en la incidencia entre las dos poblaciones probablemente sea mayor que la diferencia en la prevalencia.

Aunque no disponemos de biopsias para confirmar los cambios patológicos, nuestros hallazgos son consistentes con todas las otras características de la NME propuesta por el FIRWMN. La TFG reducida en esta comunidad se presentó principalmente sin proteinuria o con mínima proteinuria, y los factores de riesgo tradicionales para la ERC no resultaron contribuyentes importantes. El uso de AINES fue relativamente común en esta población pero no estuvo asociado con riesgo para la TFG reducida, lo que hace poco probable que sea un factor etiológico único. El uso de otros medicamentos nefrotóxicos fue esporádico y no puede considerarse responsable de una epidemia de esta magnitud. La diabetes no controlada fue rara en esta población, sin diferencia significativa entre los participantes con TFG reducida y sin TFG reducida.

Aunque la presión arterial estuvo significativamente elevada entre los participantes con TFG disminuida y se encontró también significativamente elevada entre los trabajadores agrícolas con la TFG disminuida, las medias de las presiones sistólicas y diastólicas estuvieron dentro de los valores normales tanto en los casos como en los controles y la hipertensión estuvo presente en $< 10\%$ del conjunto poblacional. Adicionalmente, la enfermedad renal puede causar presión arterial elevada, así que la asociación encontrada puede reflejar una consecuencia más que la causa de la ERC. La hipertensión puede contribuir en algunos casos de TFG reducida en esta población, pero es improbable que sea el principal factor causal responsable de la NME.

Nuestros hallazgos tienen importantes implicaciones para la hipótesis de que el estrés por calor es un factor de riesgo para la NME. Aparte de la edad y del sexo masculino, la asociación independiente más fuerte observada fue entre la TFG reducida y el tiempo total acumulado cortando caña de azúcar, particularmente durante la estación seca. Es conocido que en el corte de caña los trabajadores se someten a niveles extremos de estrés por calor; un estudio realizado en la zafra de la caña en Costa Rica mostró que los trabajadores debían estar ocupados en el corte de caña solo durante 15 minutos de cada hora para cumplir las normas de riesgo por calor para la salud establecidas por la *US Occupational Safety and Health Association* (OSHA).[19] En el área abarcada por nuestro estudio, la mayoría de los trabajadores cañeros reportaron tomar pocos descansos durante las 8–12 horas de trabajo de la jornada (datos disponibles a petición), un resultado corroborado por estudios en trabajadores de la caña de azúcar en otros países.[19,35]

Mientras que el tiempo cortando caña de azúcar tiene una relación linear con la edad —un factor de riesgo conocido para la ERC—, su significación se mantiene al corregir por la edad y se pierde la asociación encontrada con las horas acumuladas; esto indica que su efecto no puede ser consecuencia exclusiva de la edad, y apoya el papel del estrés por calor en la etiología de la NME en esta población. Constituye una preocupación que los modelos de cambio climático predicen para las próximas décadas un probable incremento de 15% de los días con elevado estrés por calor para los trabajadores en Nicaragua.[36]

En esta región, algunos estudios previos sugirieron que la deshidratación puede contribuir a la NME[19,34] Nuestros resultados no mostraron una asociación entre la ingestión de agua y el estado de la enfermedad pues la ingestión de agua en ambos grupos estuvo cerca de los niveles sugeridos por la OSHA.[37] Sin embargo, la ingestión de agua puede no ser un parámetro efectivo para el estado de hidratación, considerando las condiciones de trabajo extenuante y el elevado nivel de estrés por calor a que estos trabajadores están sometidos. Para poder dilucidar el papel específico de la deshidratación, los estudios futuros deberán utilizar métodos más sensibles para determinar el estado de hidratación de los trabajadores durante la jornada laboral.

Los tres pesticidas más usados en las plantaciones de caña (2-4D, glifosato y paraquat) son nefrotóxicos bien conocidos.[23] La inhalación accidental de pesticida, así como masticar caña de azúcar durante la jornada laboral (que puede representar una fuente de ingestión oral de pesticida) estuvieron asociados con la TFG reducida en el análisis logístico univariado y multivariado. Adicionalmente, en el análisis linear univariado el tiempo acumulado de trabajo auto reportado dedicado a la mezcla, la aplicación o en la cercanía pesticidas fueron predictores significativos de la TFG. Sin embargo, esta relación no fue observada en el análisis logístico binomial, que en nuestra opinión es la prueba más apropiada porque la ecuación CKD-EPI utilizada para calcular la TFG no ha sido validada en esta población.

Algunos estudios precedentes sugirieron que el consumo de alcohol, particularmente el manufacturado en casa, pudiera estar asociado a la NME.[12] En ese estudio, el consumo de alcohol estuvo asociado con la TFG reducida tanto en la población general como en los trabajadores agrícolas en el análisis univariado, pero no

apareció asociado significativamente con la TFG reducida en el análisis multivariado. Ese estudio no pudo excluir al consumo de alcohol como un factor contribuyente a la NMe.

La elevada ingestión de fructosa puede interactuar con la depleción de volumen y el estrés por calor produciendo un daño inflamatorio de los riñones, según una hipótesis identificada por el FIRWMN.[22,26,27] Nuestros hallazgos demostraron que la ingesta elevada de fructosa no está asociada con la TFG reducida ni tampoco lo está el consumo de bebidas azucaradas durante la jornada laboral. Sin embargo, el consumo de bolis y el masticar caña de azúcar en el trabajo estuvieron asociados con un incremento en el riesgo. El masticar caña de azúcar y el consumo de bolis son vías para un ingreso sustancial de azúcar cuando las personas están trabajando activamente en los campos, mientras que la soda es consumida más habitualmente solo durante el almuerzo. Sin embargo, nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que la ingestión de fructosa combinada con actividades que producen estrés por calor contribuye al daño renal. El masticar caña de azúcar puede representar también una ruta oral para la exposición a pesticidas o a leptospirosis. Cuando se controlaron las horas totales de trabajo cortando caña de azúcar durante la estación seca, el consumo de bolis, el masticar la caña de azúcar y el antecedente de inhalación de pesticida, todos mantuvieron la significación marginal, lo que sugiere que el consumo incrementado de azúcar durante la jornada laboral y la exposición a pesticidas pueden ser factores de riesgo por sí solos para la NMe, más que variables comunes entre individuos que han trabajado el mayor tiempo o trabajan en ciertos trabajos agrícolas.

Aunque este estudio provee información novedosa y detallada sobre las actividades agrícolas y las exposiciones nocivas a las que están sometidos los trabajadores, que son contribuciones al estudio de la epidemia de la NMe, varias limitaciones deben ser reconocidas. Nuestra tasa de respuesta fue solo 62%, y no todos los participantes tomaron parte en todos los aspectos de la recolección de datos. La principal razón de la no participación fue el desinterés, posiblemente debido a la fatiga del estudio, dado que en esta comunidad se habían realizado varios de los estudios anteriores. A pesar de ello, la población estudiada fue similar demográficamente a la población en su conjunto, fue obtenida a partir de la toda la población y no fue una muestra seleccionada al azar.

Nuestro estudio empleó un diseño de corte transversal, un método capaz de evaluar exposiciones pasadas pero cuya capacidad para determinar causalidad es limitada. Se realizó solo una determinación de creatinina para calcular la TFG, pero el valor de corte se fijó al nivel correspondiente al estadio 3 o superior con la intención de descartar falsos positivos. A casi todos los participantes se les tomaron las muestras al menos 12 horas después de su última jornada de trabajo y 8 horas después de haber ingerido su última comida. Las preguntas se adaptaron de cuestionarios utilizados en estudios validados, sin embargo, no fueron validadas por sí mismas en la población estudiada, y también están sujetas a sesgo. Finalmente, nosotros utilizamos modelos simples para explicar una enfermedad que es considerada de etiología multifactorial; en consecuencia, las interacciones no lineales o no binarias entre los factores estudiados y la TFG reducida pudieron escapar a la detección. No obstante, la validez de nuestros resultados está sustentada por el hecho de que la sensibilidad del análisis con el uso de la regresión lineal generalmente corroboró los hallazgos de la regresión logística.

CONCLUSIONES

Este estudio proporciona nuevas evidencias de una epidemia de ERC que no está asociada con factores de riesgo tradicionales como la diabetes, la hipertensión o el consumo de AINES. Nuestros resultados sugieren que el corte y el cultivo de la caña de azúcar son factores importantes de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, que parece estar conducida por una combinación multifactorial de estrés por calor y consumo de azúcar concomitante, con posible contribución de la exposición a pesticidas. Es necesario realizar estudios adicionales para evaluar más profundamente los mecanismos de esta enfermedad.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a las siguientes personas por su ayuda en este proyecto: Martha Aragón y el resto del equipo de CISTA; Jason Glaser, Eugenia y Juan Salgado, Christian Velásquez, Viola Cassetti, Aleksandra Peresic, Dorian Faber, Katie Stark, Maya Scherr-Wilson, Marissa Ocampo y los otros miembros y voluntarios de La Isla Foundation; Nubia González, Hector Paniagua, Soadth Meyuonni, Denise Pérez y Ana Chávez de la UNAN-León; y lo más importante, la participación de la comunidad en Chichigalpa, Nicaragua. Los fondos fueron suministrados por la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai Global Health Department* y la rama de investigaciones de *La Isla Foundation* (Nicaragua).

REFERENCIAS

- Jha V, Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States, 1999–2004. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2007 Mar 2;56(8):161–5.
- Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1310–4.
- El Nahas MA, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005 Jan 22–28;365(9456):331–40.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
- Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 May;17(3):215–24.
- Jha V. End-stage renal care in developing countries: the India experience. *Ren Fail*. 2004 May;26(3):201–8.
- Leiva R, Turcios R, Gonzalez M, Vanegas R, Lundberg I, Trujillo Z, et al. Defining the disease, what is Mesoamerican Nephropathy (MeN). In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. *Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN*. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 165.
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int*. 2005 Aug;(Suppl 97):S31–3.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernandez CE, 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 Oct;13(4):14–22.
- O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep;26(9):2798–805.
- 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 Apr;59(4):531–40.
- Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Colindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail*. 2010;32(7):766–77.
- 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 Nov;62(5):908–18.
16. González MA. Enfermedad Renal Crónica: prevalencia y factores de riesgo ocupacionales en la Municipalidad de Chichigalpa [thesis]. [Managua]: CISTA-UNAN-León; 2010.
 17. Elinder CG, Raines NH, Laws R, Wegman D. Limiting the hypotheses regarding the etiology of MeN: Summary of recommendations. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 181–2.
 18. Tawatsupa B, Lim LL, Kjellstrom T, Seubman SA, Sleigh A; Thai Cohort Study Team. Association between occupational heat stress and kidney disease among 37,816 workers in the Thai Cohort Study (TCS). *J Epidemiol.* 2012;22(3):251–60.
 19. Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umana MP, Ramirez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med.* 2013 Oct;56(10):1157–64.
 20. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central American epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):504–11.
 21. Cuadra S, Jakobsson K, Hogstedt C, Wesseling C. Chronic kidney disease: assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America. Heredia (CR): SALTRA Technical Series on Work & Health 2; 2006.
 22. Roncal CA, Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2013 Dec 11. DOI 10.1038/ki.2013.492.
 23. McClean MD, Laws R, Ramirez O, Brooks D. Industrial Hygiene/Occupational Health Assessment: Evaluating Potential Hazards Associated with Chemicals and Work Practices at the Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua) Final Report [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2010 Aug 30 [cited 2013 Jun 6]. 148 p. Disponible en: <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/FINALIHRReport-AUG302010-ENGLISH.pdf%20%20%20>
 24. Ramirez O, Brooks DR, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK. Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health.* 2013 Apr 16;13:350–9.
 25. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic Kidney Disease Associated With Environmental Toxins and Exposures. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 May;17(3):254–64.
 26. Johnson RJ, Roncal C, Wesseling C, Sánchez G, Aragón A, Glaser J. Fructose and kidney disease. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN 2013. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 117–8.
 27. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):545–53.
 28. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
 29. KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
 30. National Nutrient Database for Standard Reference Release 26 [Internet]. Washington, DC: United States Department of Agriculture; [date unknown] – [modified 2014 Mar 28; cited 2013 Jul 25]. Disponible en: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>
 31. Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, et al. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 1996 Apr;104(4):362–9.
 32. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000 Jul;80(3):1107–213.
 33. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038–47.
 34. Jiron N, Amador JJ, Pastora M, Silver D, Gongora I. Medical needs assessment of the Chichigalpa community health center and dialysis options for chronic renal insufficiency patients. In: Ramirez Rubio O, Scammell MK, editors. Independent consultant report to the Office of the Compliance Advisor/Ombudsman of the International Finance Corporation and Multilateral Investment Guarantee Agency. Chinandega (NI): Compliance Advisor Ombudsman (CAO); 2011 May. 57 p.
 35. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):481–4.
 36. Sheffield PE, Herrera JG, Lemke B, Kjellstrom T, Romero LE. Current and future heat stress in Nicaraguan work places under a changing climate. *Ind Health.* 2013;51(1):123–7.
 37. United States Department of Labor [Internet]. Washington, DC: United States Department of Labor; c2014. Occupational Safety and Health Administration. About Work Rest Schedules; 2013 [cited 2013 Jul 25]; [about 2 p.]. Disponible en: https://www.osha.gov/SLTC/heatillness/heat_index/work_rest_schedules.html

LOS AUTORES

Nathan Raines (autor para correspondencia: nathan.raines@mssm.edu), estudiante de medicina con una maestría en salud pública, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Marvin González Quiroz, médico nefrólogo con una maestría en epidemiología y salud ocupacional, Centro de Investigación en Salud, Trabajo y

Ambiente (CISTA), Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en León (UNAN León), Nicaragua.

Christina Wyatt, médica nefróloga con una maestría en bioestadística y métodos de investigación clínica, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Mark Kurzrok, estudiante de medicina, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Christopher Pool, estudiante de medicina, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Tiziana Lemma, candidata a maestría en salud pública, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Ilana Weiss, analista de política, directora superior de política y salud pública de La Isla Foundation, León, Nicaragua.

Carlos Marín, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.

Valerio Prado, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.

Eugenia Marcas Castillo, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.

Karina Mayorga, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.

Jean Franco Morales Ortuño, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.

Aurora Aragón, médica especializada en salud ocupacional y medicina con un doctorado en medicina ocupacional, CISTA, UNAN-León, Nicaragua.

Perry Sheffield, médico pediatra con una maestría en salud pública y una beca de entrenamiento en salud ambiental en pediatría, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Recibido: 2 de noviembre, 2013

Aprobado: 1 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Raines N, González M, Wyatt C, Kurzrok M, Pool C, Lemma T, et al. Factores de riesgo para la reducción de la tasa de filtración glomerular en una comunidad nicaragüense afectada por la nefropatía mesoamericana. *Traducido de MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):16–22 Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=350>

Risk Factors for Reduced Glomerular Filtration Rate in a Nicaraguan Community Affected by Mesoamerican Nephropathy

Nathan Raines MPH, Marvin González MD MS, Christina Wyatt MD MS, Mark Kurzrok, Christopher Pool, Tiziana Lemma, Ilana Weiss MPH, Carlos Marín, Valerio Prado, Eugenia Marcas, Karina Mayorga, Jean Franco Morales, Aurora Aragón MD PhD, Perry Sheffield MD MPH

ABSTRACT

INTRODUCTION Mesoamerican nephropathy, also known as chronic kidney disease of unknown etiology, is widespread in Pacific coastal Central America. The cause of the epidemic is unknown, but the disease may be linked to multiple factors, including diet as well as environmental and occupational exposures. As many as 50% of men in some communities have Mesoamerican nephropathy.

OBJECTIVE Describe prevalence of reduced glomerular filtration rate in a region of Nicaragua suspected to harbor high rates of Mesoamerican nephropathy; and investigate potential risk factors for such reduction associated with agricultural work (such as pesticide exposure and specific agricultural tasks associated with increased heat stress); sugar consumption; and traditional factors such as age, sex, diabetes, hypertension and nephrotoxic medication use.

METHODS This study uses a cross-sectional design with nested case-control analysis. Cases were individuals with estimated glomerular filtration rates of <60 mL/min/1.73 m² and controls were individuals with those >90 mL/min/1.73 m², estimated using serum creatinine. Data on nutrition, past medical history, medication and substance use, and agricultural behaviors and exposures were collected using medical questionnaires from June through August, 2012. Venous blood and urine samples were collected to assess hemoglobin A1c, and dipstick proteinuria, respectively; anthropometry and blood pressure measure-

ments were made using standard techniques. Analyses were conducted using chi square, and univariate and multiple logistic regression.

RESULTS Of 424 individuals in the study, 151 had an occupational history in agriculture. Prevalence of glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m² was 9.8% among women and 41.9% among men (male to female ratio = 4.3, $p < 0.0001$). Proteinuria ≥ 300 mg/dL was observed in $<10\%$ of participants with decreased glomerular filtration rate. Hemoglobin A1c and use of NSAIDs were not associated with decreased glomerular filtration rate. Although systolic and diastolic blood pressure was higher among participants with decreased glomerular filtration rate ($p < 0.001$), hypertension was uncommon. Significant agricultural risk factors for reduced glomerular filtration rate included increased lifetime days cutting sugarcane during the dry season (OR 5.86, 95% CI 2.45–14.01), nondeliberate pesticide inhalation (OR 3.31, 95% CI 1.32–8.31), and sugarcane chewing (OR 3.24, 95% CI 1.39–7.58).

CONCLUSIONS Our findings demonstrate a high prevalence of chronic kidney disease not linked to traditional risk factors, and suggest it may be associated instead with occupational exposure to heat stress in conjunction with pesticide inhalation, sugarcane chewing and sugar intake during the workday.

KEYWORDS Chronic kidney disease, agricultural health, occupational health, epidemiology, Nicaragua

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is an important global health concern, contributing to cardiovascular disease and end-stage renal disease.[1–4] The estimated global prevalence of CKD is approximately 8–16%, with significant variability across different geographic regions.[1] Worldwide mortality from CKD was 16.3 per 100,000 annually in 2010.[5] Traditional risk factors for CKD in low-income countries are similar to those in high-income countries: aging, diabetes, hypertension and use of nephrotoxic medications.[1,4,6] Other factors—including infections (such as leptospirosis), pesticide and other chemical exposures, herbal medications and food additives—may play a more prominent role in resource-limited settings.[6,7]

Since the early 2000s, a unique epidemiological pattern of CKD has been described in the Pacific lowlands of Central America, disproportionately affecting male agricultural workers, some aged as young as late 20s and early 30s.[8–14] In the fall of 2012, stakeholders at the First International Research Workshop on Mesoamerican Nephropathy (FIRWMN) developed a consensus definition of “Mesoamerican Nephropathy” (MeN), including the documentation of abnormal kidney function by internationally accepted standards related to no known cause of CKD.[8] A small biopsy series of suspected MeN cases in El Salvador demonstrated prominent tubulointerstitial injury and glomerulosclerosis with minimal vascular changes.[15]

Studies of men living in affected regions of Central America have reported a high prevalence of decreased kidney function, with an

estimated glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m² observed in 15–35% of men.[10–13] In a 2008 study in Chichigalpa, Nicaragua, where the current investigation took place, 31% of male participants had an estimated GFR <60 mL/min/1.73 m². [16]

Several current hypotheses about MeN etiology in the Pacific region of Central America emphasize the potential of heat stress and dehydration as risk factors.[17] Heat stress has been linked to CKD in Thailand; [18] and occupations disproportionately affected by the disease in Central America, such as mining and agricultural work, involve high levels of heat stress.[19–21] A recent animal study demonstrated heat stress can produce kidney damage consistent with that found in Nicaragua.[22] However, because heat stress is not an exposure unique to Pacific Central America, and heat increases over the past two decades are likely insufficient to solely account for the epidemic, other factors are likely involved. Proposed cofactors include exposure to agrochemicals such as 2,4 D and paraquat dichlorate, which have been associated with acute kidney injury,[23] NSAIDs and nephrotoxic antibiotics,[24] infections such as leptospirosis,[25] and exposure to heavy metals.[20] High fructose intake leading to metabolically induced inflammatory kidney damage has also been proposed, based on work in animal models.[22,26,27]

Past studies have shown agricultural workers are at increased risk for MeN.[8–14] This study describes the prevalence of reduced GFR in a region of Nicaragua suspected to harbor high rates of

MeN and investigates potential risk factors. It investigates in greater depth specific behaviors and exposures related to agricultural work and their association with reduced GFR in the region, as well as association between reduced GFR and traditional risk factors such as diabetes and hypertension.

METHODS

Design, setting, and participant recruitment A cross-sectional design with nested case-control analysis was employed for its efficacy in rapidly exploring a broad number of population characteristics and risk factors. The study was conducted in a community near the town of Chichigalpa, Nicaragua, in which past investigation had identified a high prevalence of CKD.[16] Initial recruitment was conducted via census, with inclusion criteria encompassing all individuals aged 15–69 years living permanently in a community household (684 identified); pregnant women were excluded.

Participants were recruited using door-to-door canvassing in May–June, 2012. Demographic surveys were administered during recruitment to one household representative—generally the female head of household because of greater availability—who reported demographic information for all other individuals living in the home. All eligible household members were invited to a single study visit at a central location for interview and physical measures.

Study variables The dependent variable in this study was reduced GFR, estimated from serum creatinine using the 2009 CKD-EPI formula.[28] “Reduced GFR” was defined as single GFR <60 mL/min/1.73 m², which encompasses the quantitative GFR criterion for CKD stages 3–5, but with our point sample the time criterion for CKD diagnosis could not be met.[29] The cutoff value was chosen to minimize false positives from transient, mildly elevated creatinine due to diet or physical activity. Independent variables are listed and defined in Table 1.

Data collection This took place over eight weekend days in July–August 2012. Each participant attended a single session that included researcher-administered questionnaires, a focused physical examination, and collection of blood and urine specimens. Physical examination included measurement of height, weight, and blood pressure—the latter measured on right arm with automatic sphygmomanometer (Omron, Japan), cuff size specific to arm circumference.

An additional survey on conditions of agricultural work, adapted from validated surveys developed by the US Agricultural Health Study, was administered to each participant who reported a history of agricultural employment.[31] Survey questions were adapted to reflect aspects of agricultural work specific to Nicaragua.

Agricultural workers were asked to report the different jobs they had done in agriculture over their working lives. For each job, we asked how many years, hours per day, days per week, and weeks per year they had worked. Workers were asked whether they had ever to their knowledge worked in or near areas where pesticides were being applied, how far they worked from where pesticides were being applied, and how long they waited to re-enter areas where pesticides had been applied. Pesticide applicators were asked to name the chemicals they used.

Table 1: Independent variables

Variable	Definition
Occupation	Self reported, free response
Age (years)	Self reported, continuous variable
Sex	Male, female
Body mass index (kg/m ²)	Calculated from measured height (m) and weight (kg) as kg/m ²
Systolic blood pressure (mmHg)	Mean of two repeat readings following 5 minutes of seated rest
Diastolic blood pressure (mmHg)	
Hypertension	Systolic BP ≥140 mmHg or diastolic BP ≥90 mmHg
Hyperglucemia	Hemoglobin A1c >6.5%
Dipstick proteinuria	≥30 mg/dL
Smoking	Self-reported current and past tobacco smoking, in years
Alcohol use	Self-reported current and past alcohol use, categorical
Daily fructose intake (g)	Calculated from self-reported intake of 60 different foods, averaged over a year to account for seasonal variation, per FDA fructose intake calculator[30]
NSAID use (ever or daily for >1 month)	Self-reported frequency of NSAID use over previous 10 years
Agricultural worker	Self-reported history of ever working in agriculture, based on participant's own definition
Agricultural activities	Self-reported days/week, weeks/year, and total in respective activities: cutting or harvesting any crop, cutting or harvesting all crops, cutting or harvesting sugarcane, cutting or harvesting sugarcane mid-November through mid-May (dry season), planting or seeding any crop, watering or irrigating any crop, mixing pesticides, applying pesticides, working in areas where pesticides were being applied or had been applied recently
Inhaled pesticides	Self-reported history of accidentally inhaling pesticides
Cane chewing	Self-reported history of chewing sugarcane during workday
Worked near burning sugarcane	Self-reported history of working within 100m of where sugarcane was being or had been burned recently
Daily bolis* at work	Self-reported number consumed in a typical workday
Sugary beverage intake (L/workday)	Self reported, for a typical workday
Water intake (L)	Self reported, for a typical workday
Personal protective equipment use index	Self-reported use of protective equipment while working with pesticides, divided into 3 hierarchical categories: 0: no protection 1: protection not including respiratory protection 2: protection including respiratory protection
Exposure index	Self-reported contact with pesticides, in 3 hierarchical categories 0: no exposure 1: skin only 2: face, lungs or mucus membranes

*sugary rehydration packet

Anyone who reported a history of mixing, applying or working near pesticides was asked how many days per year they were exposed, what sort of personal protective equipment they used, the consistency with which they used protective equipment, and which areas of their body were generally exposed to agrochemicals.

Sample collection and processing Each participant provided an early morning, midstream urine sample, self collected in a BD

Vacutainer urine collection cup. Venous blood samples were drawn using a BD Vacutainer collection kit and split into two 5-mL pink-top EDTA tubes and one 5-mL gold-top serum separator tube (Becton, Dickinson & Co., USA). Participants aged <25 years used only the EDTA tubes because we did not measure their HbA1c.

Within 30 minutes of collection, blood samples were centrifuged for 5 min at 3500 rpm using a Hettich EBA20 portable centrifuge (Hettich, Germany);[32] 1 mL of serum was separated for determination of serum creatinine. Serum samples and whole blood samples were transported on ice and stored at -25°C at the Center for Investigation in Health, Work and the Environment (CISTA, the Spanish acronym) laboratory at the National Autonomous University of Nicaragua UNAN (the Spanish acronym) at León. Within seven days, samples were transported to the UNAN-León Medical Center, where they were processed using the Jaffé compensated method[31] in a Cobas Integra 400 system (Roche Diagnostics, USA). Whole blood specimens were analyzed for HbA1c within 24 hours of specimen collection using a Stanbio Glycohemoglobin Direct Test (Stanbio Laboratory, USA). Urine samples were analyzed on site within 30 minutes of collection, using a Bayer Clinitek 50 Urine Chemistry Analyzer with Multistix 10SG reagent strips (Siemens Diagnostics, Germany).

Data analysis Data on GFR were used to calculate prevalence of reduced GFR. We then selected a subset of participants based on GFR for case-control analysis to assess risk factors for reduced GFR, with cases defined as individuals with a single GFR calculation <60 mL/min/1.73 m² and controls defined by GFR >90 mL/min/1.73 m². Individuals with GFR 60–90 mL/min/1.73 m² were excluded from risk factor analysis because the CKD-EPI equation has not been validated for this population. Exclusion of these individuals also ensured adequate differentiation between GFR groups.

Logistic regression was chosen over linear analysis due to CKD-EPI validation concerns because it was felt that logistic regression would help minimize error resulting from small fluctuations that may exist in applying CKD-EPI in this population. Comparisons of disease prevalence with the 1999–2004 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) cohort[33] was conducted using chi-square analysis with Yates correction because of NHANES large n. Comparisons of prevalence among male and female study participants were conducted using the Fisher exact test. Association between potential risk factors and reduced GFR status was determined using bivariate and multiple logistic regression. Variables significant or marginally significant at p < 0.05 in univariate analysis were included in multiple regression models, and excluded using backwards regression with p > 0.1 as cutoff.

For multivariate analysis among agricultural workers, each variable was evaluated independently using models with only age and sex as covariates due to the lower n compared to the overall population. Sensitivity analyses were conducted using linear regression, with GFR as the continuous response variable. Linear analyses included the entire study population rather than just those selected as cases and controls. All analyses were conducted using SPSS v. 20.

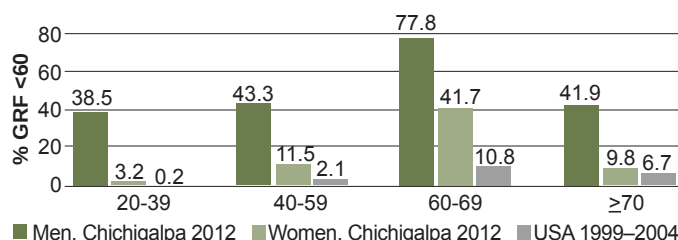
Ethical considerations Participants gave written informed consent, with parents of participants younger than 18 consenting for their children. Protocols were approved by the Mount Sinai Institutional Review Board and the UNAN-León Ethics Committee.

RESULTS

In total, 424 people participated (166 men, 258 women), representing 62% of the eligible population (50.5% of 329 eligible men and 72.7% of 355 eligible women). Participants were slightly older than the overall community population, but the difference was small and did not reach statistical significance for men (mean age 32.1 vs. 29.9 years, p = 0.07) or women (34.8 vs. 33.0 years, p = 0.11). Among participants, 72% of men and 12% of women currently or previously worked in sugarcane agriculture, as compared with 69% of men and 12% of women in the overall census population. One hundred fifty-one participants with an occupational history in any form of agriculture responded, representing 58% of agricultural workers identified in the census population.

Prevalence of reduced GFR and proteinuria Among the 401 participants who provided blood samples, prior to exclusion of individuals with GFR between 60 and 90 mL/min/1.73 m², mean GFR was 87.5 ± 30.7 mL/min/1.73 m² (77.9 ± 37.3 among men, 94.0 ± 23.1 among women, p < 0.001). Prevalence of GFR <60 mL/min/1.73 m² was 22.6%, and was higher in men (41.9% vs. 9.8% in women, p < 0.001). When stratified by age, prevalence of decreased GFR was significantly greater in men in all age groups <60 years, and was higher among men aged 60–69 years, although not to a statistically significant degree (Figure 1). Prevalence estimates from US NHANES are provided for context.[33] In univariate analysis (Table 2), older age, male sex, history of work in agriculture, and use of tobacco and alcohol were associated with reduced GFR. Dipstick proteinuria was assessed in 389 participants (92%), among whom proteinuria ≥30mg/dL was present in 15%. Among participants with GFR <60 mL/min/1.73 m², 44% had proteinuria ≥30mg/dL and only 7 participants (9%) had proteinuria ≥300 mg/dL.

Figure 1: Prevalence of reduced GFR* by sex and age in a Nicaraguan community (2012) and in USA (1999–2004)



Source: US data are from 1999–2004 US NHANES cohort[33]
*Glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m² body surface area

Association with traditional CKD risk factors Among 327 participants who underwent standardized blood pressure measurement, systolic and diastolic BP were significantly higher in participants with reduced GFR. Hypertension was more prevalent among cases than controls (p = 0.002), although overall prevalence of hypertension was only 8.6%. Prevalence of HbA1c >6.5% was 3.7% in case group and 3.2% in control group, consistent with a prevalence of self-reported diabetes of 3.4% in the overall census population, and did not differ between groups (p = 0.88). NSAID use was common (>70% in both cases and controls), but daily use was rarer (13% in cases and 13.3% in controls) and there was no significant difference between cases and controls (p = 0.44). Use of nephrotoxic medications was <1%. In multivariate analysis—including all variables significant in univariate analysis (p < 0.05) and using backwards logistic regression (with exclusion criteria: p > 0.1)—only older age and male sex remained

Table 2: Univariate analysis^a of risk factors for reduced GFR in a Nicaraguan community

Variable	Reduced eGFR (eGFR<60) (n = 78)	No reduced eGFR (eGFR>90) (n = 205)	p Value
Age (years)	38.5 (27.0, 55.0)	26.0 (19.0, 34.5)	<0.001
Male sex	74%	31%	<0.001
Agricultural worker	77%	44%	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	23.8 (21.2, 28.6)	25.0 (21.9, 29.4)	0.36
Systolic blood pressure (mmHg)	122.0 (113.0, 134.6)	114.5 (103.6, 124.0)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.25 (66.0, 84.1)	68.0 (61.1, 75.5)	<0.001
Hypertension ^b	17.9%	5.4%	0.002
Hyperglycemia (hemoglobin A1c >6.5%)	3.7%	3.2%	0.88
Years smoking tobacco	0.25 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.010
Current or past alcohol use	56%	26%	<0.001
Daily fructose intake (g)	53.1 (38.5, 68.2)	53.4 (38.1, 79.9)	0.55
NSAID use, ever	57.4%	61.5%	0.63
NSAID use, daily for >1 month	13.0%	13.3%	0.63

^aBinomial logistic regression; median (1st quartile, 3rd quartile) for continuous variables; percentages for categorical variables

^bHypertension: systolic pressure ≥ 140 mmHg or diastolic pressure ≥ 90 mmHg

Table 3: Case-control analysis of risk factors for reduced GFR^a in a Nicaraguan community

Variable	Univariate odds ratio (95% CI)	Multivariate ^b odds ratio (95% CI)
Age (per 10 years)	1.81 (1.45–2.26)	2.48 (1.670–3.63)
Male sex	6.39 (3.55–11.50)	8.04 (2.09–30.77)
Agricultural worker	4.37 (2.23–8.58)	2.05 (0.61–6.90)
Systolic blood pressure (per 10mmHg)	1.43 (1.19–1.71)	1.04 (0.80–1.37)
Years smoking tobacco (per 10 years)	1.76 (1.14–2.71)	0.70 (0.38–1.29)
Current or past regular tobacco use	3.73 (1.84–7.54)	1.03 (0.38–3.08)

^aCase: glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m² Control: GFR >90 mL/min/1.73 m²

^bMultiple logistic regression with all variables included

significantly associated with reduced GFR (Table 3, where data presented show all variables included in model). In sensitivity analysis using linear regression with GFR as the continuous response variable, results were qualitatively similar (data available upon request). Significant variables identified in sensitivity analysis were identical to those identified in case-control analysis.

Specific agricultural exposures and reduced GFR Prevalence of reduced GFR among agricultural workers was 31.4%. In univariate analysis, risk factors for reduced GFR identified in the overall population were similar to those in agricultural workers, with the notable exception of systolic blood pressure. Study

participants who worked in agriculture predominantly worked in sugarcane (83%), although some cane workers additionally reported subsistence farming on private plots and/or working in other agricultural activities in the past. Respondents reported a number of different occupational activities, including cutting cane and harvesting other crops, seeding the fields, mixing and applying pesticides, and managing irrigation. Among agricultural tasks, only lifetime days cutting or harvesting crops, and lifetime days specifically cutting or harvesting sugarcane were significantly associated with reduced GFR (Table 4).

Consumption of *bolis* (sugary rehydration packets given to workers) was marginally associated with reduced GFR. Water intake during the workday, other sugary beverage intake during the workday, and a history of burning sugarcane or working near areas where cane was being burned were not associated with reduced GFR (Table 4).

Table 4: Univariate^a analysis of risk factors for reduced GFR^b in current or former agricultural workers in a Nicaraguan community

Variable	Reduced GFR (GFR <60) n = 48	No reduced GFR (>90) n = 69	p Value
Age (years)	36.5 (27.0, 45.8)	28.0 (20.0, 36.5)	0.007
Male sex (%)	90	57	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	121.5 (111.0, 132.0)	116.5 (107.0, 125.5)	0.039
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.0 (63.0, 83.0)	68.5 (64.0, 73.0)	0.006
Years smoking tobacco	2.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.8)	0.09
Current or past alcohol consumption (%)	67	38	0.008
Lifetime days cutting or harvesting all crops	1320 (555, 3195)	210 (0, 1200)	0.004
Lifetime days cutting or harvesting non-cane crops	0 (0, 0)	6 (0, 360)	0.95
Lifetime days cutting or harvesting sugarcane	990 (0, 2610)	0 (0, 180)	0.005
Lifetime hours cutting or harvesting sugarcane in the dry season	8400 (0, 30940)	0 (0, 4032)	0.001
Lifetime days seeding	254 (0, 825)	225 (15, 1058)	0.45
Lifetime days watering	0 (0, 79)	0 (0, 6)	0.70
Lifetime days mixing pesticides	0 (0, 4)	0 (0, 0)	0.13
Lifetime days applying pesticides	0 (0, 266)	0 (0, 18)	0.39
Lifetime days working in fields with pesticide use	1440 (65, 4050)	145 (0, 1072)	0.21
Inhaled pesticides (%)	79	54	0.011
Cane chewing (%)	69	41	0.007
Worked near burning sugarcane (%)	83	69	0.13
Daily bolis ^c at work (packets)	2 (2, 4)	2 (1, 3)	0.07
Sugary beverage intake (L/workday)	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.0, 1.0)	0.56
Water intake during workday (L)	6.0 (4.0, 8.0)	6.0 (3.4, 8.0)	0.57

^aBinomial logistic regression; median (1st quartile, 3rd quartile) for continuous variables; percents for categorical variables

^bGlomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m²

^cBolis: sugary rehydration packet

Original Research

Level of personal protective equipment worn was not significantly associated with reduced GFR ($p = 0.35$). Personal pesticide exposure route (face/lung/mucus membrane vs. skin vs. no exposure) was significantly associated with reduced GFR among individuals who mixed and applied pesticides ($p = 0.03$) but not individuals who reported exposure while doing other tasks ($p = 0.51$). Past inhalation of pesticides was also significantly associated with reduced GFR, as was chewing sugarcane during the workday. Pesticides reported as most commonly used were Henda 2,4 D, Roundup (glyphosate), and Gramoxone (paraquat).

In models adjusted for age and sex, cutting sugarcane in the dry season showed the strongest association with reduced GFR. History of chewing sugarcane and inhaling pesticides also retained their significance after adjustment for age and sex, while daily bolis consumption became significant (Table 5). In models adjusted for total hours cutting sugarcane during the dry season, bolis consumption (OR 1.39, 95% CI 0.99–1.95) and inhaling pesticides (OR 2.61, 95% CI 0.99–6.90) were marginally significant and chewing sugarcane was still significant (OR 2.74, 95% CI 1.11–6.77), with total hours cutting sugarcane during the dry season retaining significance in all models ($p < 0.002$).

In sensitivity analysis using multivariate linear regression, controlling for age and sex, only lifetime hours cutting cane in the dry season, accidental inhalation of pesticides, and diastolic blood pressure remained significant predictors of reduced GFR among agricultural workers (data available upon request). Male sex was no longer significantly associated with reduced GFR in the model incorporating lifetime hours cutting sugarcane in the dry season.

Table 5: Age and sex-adjusted analysis^a of reduced GFR^b risk factors in a Nicaraguan community

Variable	Univariate odds ratio (95%CI)	Age- and sex-adjusted odds ratio (95%CI)
Age	1.50 (1.12–2.02)	—
Male sex	6.61 (2.34–18.74)	—
Systolic blood pressure (per 10mmHg)	1.05 (1.01–1.09)	1.13 (0.88–1.47)
Current or past alcohol consumption	3.26 (1.36–7.85)	1.61 (0.56–4.65)
>365 lifetime days harvesting any crop	4.31 (1.76–10.52)	2.29 (0.85–6.20)
Any lifetime history cutting sugarcane in dry season	5.86 (2.45–14.01)	4.07 (1.32–12.58)
Cane chewing	3.24 (1.39–7.58)	3.12 (1.21–8.04)
Inhaled pesticides	3.31 (1.32–8.31)	3.14 (1.12–8.78)
Daily bolis ^c at work	1.30 (0.98–1.74)	1.48 (1.02–2.14)

^aBinomial logistic regression with variables significant or marginally significant in univariate analysis ($p < 0.01$)

^bGlomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m² body surface area

^cBolis: sugary rehydration packet

DISCUSSION

In this cross-sectional, population-based survey, we identified a high prevalence of reduced GFR, based on single-measure GFR calculations < 60 mL/min/1.73 m². We demonstrated that traditional etiologic factors for reduced GFR such as diabetes,

hypertension and use of nephrotoxic medications are not major contributors to disease in this population, while specific agricultural tasks and exposures may be important determinants. Our results are consistent with MeN disease patterns identified in other studies in Central America.[10–13]

The observed prevalence of decreased GFR in our study was over three times that of NHANES after stratifying by age, and was over five times greater among men.[33] Because most people with advanced CKD in this region of Nicaragua do not undergo dialysis,[34] it is likely that the duration of disease is shorter in this community compared to the USA due to decreased survival. This suggests that the difference in incidence between the two populations is likely even greater than the difference in prevalence.

While we lack biopsy samples to confirm pathologic changes, our findings are consistent with all other characteristics of MeN proposed by the FIRWMN. Reduced GFR in this community predominantly presented with minimal or no proteinuria, and traditional risk factors for CKD were not important contributors. Use of NSAIDs was relatively common in this population but was not associated with risk for reduced GFR, making it an unlikely sole etiologic factor. Other nephrotoxic medications were used too infrequently to be responsible for an epidemic of this magnitude. Uncontrolled diabetes was rare in this population, with no significant difference between participants with and without reduced GFR.

Although blood pressure was significantly higher among participants with reduced GFR and was found to be significantly associated with reduced GFR among agricultural workers, mean systolic and diastolic blood pressure was in the normal range for both cases and controls and hypertension was present in $< 10\%$ of the overall population. Additionally, kidney disease can produce elevated blood pressure, so the association found may reflect a consequence rather than cause of CKD. Hypertension may contribute to some cases of reduced GFR in this population, but is unlikely to be a principal causal factor responsible for MeN.

Our findings have important implications for the hypothesis that heat stress is a risk factor for MeN. Aside from age and male sex, the strongest independent association observed was between reduced GFR and lifetime hours cutting sugarcane, particularly during the dry season. Cane cutting is known to subject workers to extreme levels of heat stress; a study of cane harvesting in Costa Rica showed that workers should only engage in cane cutting 15 minutes of every hour in order to meet US Occupational Safety and Health Association (OSHA) standards for health risks from heat.[19] Most sugarcane workers in this area report taking few breaks during an 8–12 hour workday (data available upon request), a finding corroborated by studies of sugarcane workers in other countries.[19,35]

While time spent cutting sugarcane has inherent collinearity with age, a known risk factor for CKD, its retained significance when correcting for age and the lack of association found with cumulative hours indicates its effect cannot be accounted for by age alone, and strongly suggests a role for heat stress in the etiology of MeN in this population. Of concern, climate change models predict that high heat stress days for workers in Nicaragua are likely to increase by 15% in coming decades.[36]

Prior studies have suggested that dehydration may contribute to MeN in this region.[19,34] Our results do not show an association

between water intake and disease status, and water intake was close to the OSHA suggested levels in both groups.[37] However, water intake may not be an effective proxy for hydration status, given the strenuous working conditions and high level of heat stress to which these individuals are subjected. Future studies should consider more sensitive measures of hydration status during the workday to elucidate the specific role of dehydration.

The three most commonly used pesticides reported on sugarcane plantations (2,4-D, glyphosate and paraquat) are all known nephrotoxins.[23] A history of accidental pesticide inhalation, as well as a history of chewing sugarcane during the workday (which may represent a source of oral pesticide intake) were associated with reduced GFR in the logistic univariate and multivariate analysis. Additionally, increased self-reported lifetime days mixing, applying, and working near pesticides were significant predictors of GFR in univariate linear analysis. However, this relationship was not observed in binomial logistic analysis, which we believe to be the more appropriate test because the CKD-EPI equation used to calculate GFR has not been validated in this population.

Past studies have suggested that consumption of alcohol, particularly homemade, may be linked to MeN.[12] Alcohol consumption in this study was associated with reduced GFR both in the overall population and among agricultural workers in univariate analysis, but was no longer significantly associated with reduced GFR in multivariate analysis. This study cannot exclude alcohol consumption as a contributing factor to MeN.

One key hypothesis identified at FIRWMN was that high fructose intake may interact with fluid volume depletion and heat stress to produce inflammatory damage to the kidney.[22,26,27] Our findings demonstrate increased fructose intake overall is not associated with reduced GFR, nor is sugary beverage consumption during the workday. However, consumption of bolis and chewing sugarcane at work were found to be associated with increased risk. Chewing sugarcane and bolis consumption is a mechanism for substantial sugar intake when people are actively working in the fields, while soda is more typically consumed during lunch only. Therefore, our findings support the hypothesis that fructose intake while engaged in heat stress-producing activities contributes to kidney injury. Chewing sugarcane may also represent an oral route for pesticide exposure, or a route for exposure to leptospirosis. When controlling for total hours worked cutting sugarcane during the dry season, bolis consumption, chewing sugarcane, and history of pesticide inhalation all retained significance or marginal significance, suggesting increased sugar consumption during the workday and pesticide exposure may be risk factors in themselves for MeN, rather than merely variables which are more common among individuals who have worked the longest or worked in certain jobs.

Although this study provides novel, detailed information on agricultural activities and exposures as contributors to the MeN epidemic, several limitations must be acknowledged. Our response rate was only 62%, and not all participants took part in every aspect of data collection. The main reason for nonparticipation was disinterest, possibly due to study fatigue, given that several past studies had also been based in this community. Nonetheless, the study population was demographically similar to the population as a whole, and was drawn from the entire population rather than a randomly selected subset.

This study employed a cross-sectional design, a method able to assess past exposures but limited in its ability to determine causality. We used only single measures of serum creatinine to calculate GFR and assign reduced GFR, but attempted to ensure cases truly did represent CKD by setting the GFR cutoff at a level corresponding to stage 3 or higher. We sampled nearly all individuals at least 12 hours after they last worked and 8 hours after they last ate meat. Survey questions were adapted from validated studies, but were not themselves validated in the population studied, and are also subject to recall bias. Finally, we used simple models to explain what is thought to be a disease with a complex multifactorial etiology, so nonlinear and nonbinary interaction between these risk factors with respect to reduced GFR may have been lost. Nevertheless, the fact that sensitivity analysis using linear regression generally corroborated the logistic regression findings supports the validity of our results.

CONCLUSIONS

This study provides further evidence for an epidemic of CKD that is not associated with traditional risk factors such as diabetes, hypertension or NSAID use. Our findings suggest that sugarcane cutting and harvesting is an important risk factor for development of this disease, which appears to be driven by a multifactorial combination of heat stress and concurrent sugar consumption, with possible contribution of pesticide exposure. Further study is needed to more fully assess disease mechanisms.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the following for their help in this project: Martha Aragón and the rest of the staff at CISTA; Jason Glaser, Eugenia and Juan Salgado, Christian Velásquez, Viola Cassetti, Aleksandra Peresic, Dorian Faber, Katie Stark, Maya Scherr-Wilson, Marissa Ocampo and the other staff and volunteers at La Isla Foundation; Nubia González, Hector Paniagua, Soadth Meyuoni, Denise Pérez and Ana Chávez from UNAN-León; and most importantly the participating community in Chichigalpa, Nicaragua. Funding was provided by the Icahn School of Medicine at Mount Sinai Global Health Department and the research arm of La Isla Foundation (Nicaragua). 

REFERENCES

1. Jha V, Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States, 1999–2004. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2007 Mar 2;56(8):161–5.
3. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1310–4.
4. El Nahas MA, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005 Jan 22–28;365(9456):331–40.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
6. Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 May;17(3):215–24.
7. Jha V. End-stage renal care in developing countries: the India experience. *Ren Fail*. 2004 May;26(3):201–8.
8. Leiva R, Turcios R, Gonzalez M, Vanegas R, Lundberg I, Trujillo Z, et al. Defining the disease, what is Mesoamerican Nephropathy (MeN). In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. *Mesoamerican*

- nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 165.
9. Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int.* 2005 Aug;(Suppl 97):S31–3.
 10. Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis.* 2010 Mar;55(3):485–96.
 11. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernandez CE, 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 Oct;13(4):14–22.
 12. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Sep;26(9):2798–805.
 13. 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 Apr;59(4):531–40.
 14. Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Colindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail.* 2010;32(7):766–77.
 15. 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 Nov;62(5):908–18.
 16. González MA. Enfermedad Renal Crónica: prevalencia y factores de riesgo ocupacionales en la Municipalidad de Chichigalpa [thesis]. [Managua]: CISTA-UNAN-León; 2010. Spanish.
 17. Elinder CG, Raines NH, Laws R, Wegman D. Limiting the hypotheses regarding the etiology of MeN: Summary of recommendations. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 181–2.
 18. Tawatsupa B, Lim LL, Kjellstrom T, Seubsmann SA, Sleigh A; Thai Cohort Study Team. Association between occupational heat stress and kidney disease among 37,816 workers in the Thai Cohort Study (TCS). *J Epidemiol.* 2012;22(3):251–60.
 19. Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umana MP, Ramirez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med.* 2013 Oct;56(10):1157–64.
 20. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central American epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Mar;8(3):504–11.
 21. Cuadra S, Jakobsson K, Hogstedt C, Wesseling C. Chronic kidney disease: assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America. Heredia (CR): SALTRA Technical Series on Work & Health 2; 2006.
 22. Roncal CA, Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2013 Dec 11. DOI 10.1038/ki.2013.492.
 23. McClean MD, Laws R, Ramirez O, Brooks D. Industrial Hygiene/Occupational Health Assessment: Evaluating Potential Hazards Associated with Chemicals and Work Practices at the Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua) Final Report [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2010 Aug 30 [cited 2013 Jun 6]. 148 p. Available from: <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/FINALIHRReport-AUG302010-ENG-LISH.pdf>20%20%20
 24. Ramírez O, Brooks DR, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK. Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health.* 2013 Apr 16;13:350–9.
 25. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic Kidney Disease Associated With Environmental Toxins and Exposures. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 May;17(3):254–64.
 26. Johnson RJ, Roncal C, Wesseling C, Sánchez G, Aragón A, Glaser J. Fructose and kidney disease. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN 2013. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 117–8.
 27. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):545–53.
 28. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
 29. KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
 30. National Nutrient Database for Standard Reference Release 26 [Internet]. Washington, DC: United States Department of Agriculture. [date unknown] – [modified 2014 Mar 28; cited 2013 Jul 25]. Available from: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>
 31. Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, et al. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 1996 Apr;104(4):362–9.
 32. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000 Jul;80(3):1107–213.
 33. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038–47.
 34. Jiron N, Amador JJ, Pastora M, Silver D, Gongora I. Medical needs assessment of the Chichigalpa community health center and dialysis options for chronic renal insufficiency patients. In: Ramirez Rubio O, Scammell MK, editors. Independent consultant report to the Office of the Compliance Advisor/Ombudsman of the International Finance Corporation and Multilateral Investment Guarantee Agency. Chinandega (NI): Compliance Advisor Ombudsman (CAO); 2011 May. 57 p.
 35. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):481–4.
 36. Sheffield PE, Herrera JG, Lemke B, Kjellstrom T, Romero LE. Current and future heat stress in Nicaraguan work places under a changing climate. *Ind Health.* 2013;51(1):123–7.
 37. United States Department of Labor [Internet]. Washington, DC: United States Department of Labor; c2014. Occupational Safety and Health Administration. About Work Rest Schedules; 2013 [cited 2013 Jul 25]; [about 2 p.]. Available from: https://www.osha.gov/SLTC/heatillness/heat_index/work_rest_schedules.html

THE AUTHORS

Nathan Raines (Corresponding author: nathan.raines@mssm.edu), medical student with a master's degree in public health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Marvin González Quiroz, nephrologist with master's degrees in epidemiology and occupational health, Research Centre on Health, Work

and Environment (CISTA), National Autonomous University of Nicaragua at León (UNAN-León), Nicaragua.

Christina Wyatt, nephrologist with a master's degree in biostatistics and clinical research methods, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Mark Kurzrok, medical student, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Christopher Pool, medical student, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Tiziana Lemma, master of public health candidate, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Ilana Weiss, policy analyst, senior director of policy and public health at La Isla Foundation, León, Nicaragua.

Carlos Marín, medical student, UNAN-León, Nicaragua.

Valerio Prado, medical student, UNAN-León, Nicaragua.

Eugenia Marcas Castillo, medical student, UNAN-León, Nicaragua.

Karina Mayorga, medical student, UNAN-León, Nicaragua.

Jean Franco Morales Ortuño, medical student, UNAN-León, Nicaragua.

Aurora Aragón, physician specializing in occupational health and medicine with a PhD in occupational medicine, CISTA, UNAN-León, Nicaragua.

Perry Sheffield, pediatrician with a master's degree in public health and fellowship training in pediatric environmental health, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA.

Submitted: November 2, 2013

Approved for publication: April 1, 2014

Disclosures: None