

Epidemiología de la enfermedad renal crónica en los adultos de las comunidades agrícolas salvadoreñas

Carlos M. Orantes, Raúl Herrera, Miguel Almaguer, Elsy G. Brizuela, Lilian Núñez, Nelly P. Alvarado, E. Jackeline Fuentes, Héctor D. Bayarre, Juan Carlos Amaya, Denis J. Calero M, Xavier F. Vela, Susana M. Zelaya, Delmy V. Granados, Patricia Orellana

RESUMEN

INTRODUCCIÓN En El Salvador, la enfermedad renal crónica es un serio y creciente problema de salud pública. La insuficiencia renal crónica fue la primera causa de muerte hospitalaria en los hombres y la quinta en las mujeres en 2011.

OBJETIVO Determinar la prevalencia de los factores de riesgo de la ERC (tradicionales y no tradicionales) y los marcadores de daño renal en la población adulta de áreas rurales específicas en El Salvador; medir la función renal y su distribución en la población e identificar los factores de riesgo asociados en los pacientes detectados con ERC.

MÉTODOS Se realizó un estudio epidemiológico transversal y analítico basado en la pesquisa activa de enfermedad renal crónica y factores de riesgo en personas de edades ≥ 18 años durante 2009-2011. Se recogieron los datos epidemiológicos y clínicos a través de la historia clínica personal, así como los análisis de orina para los marcadores de daño renal y vascular, las determinaciones de creatinina sérica y glucosa, y la estimación de la tasa de filtración glomerular. Se confirmaron los casos de enfermedad renal crónica a los tres meses. Se utilizó la regresión logística múltiple para el análisis estadístico.

RESULTADOS La prevalencia de enfermedad renal crónica fue 18% (23.9% para los hombres y 13.9% para las mujeres) en 2 388 personas: 976 hombres y 1 412 mujeres de 1 306 familias estudiadas.

Predominó la enfermedad renal crónica sin diabetes, ni hipertensión arterial, ni proteinuria ≥ 1 g/L (51.9%). La prevalencia de insuficiencia renal crónica fue 11% (17.1% en los hombres y 6.8% en las mujeres). La prevalencia de marcadores de daño renal fue 12.5% (mayor en los hombres): microalbuminuria, 6.9%; proteinuria (0.3 g/L), 1.7%; proteinuria (1g/L), 0.6%; proteinuria (2 g/L), 0.4%; y hematuria, 1.5%. La prevalencia de factores de riesgo de la enfermedad renal crónica fue: diabetes mellitus 9%; hipertensión, 20.9%; la historia familiar de enfermedad renal crónica, 16.5%; la historia familiar de diabetes mellitus, 18.5%; la historia familiar de hipertensión, 30.6%; la obesidad, 21%; la obesidad central, 24.9%; el consumo de AINEs, 84.2%; la proporción de fumadores, 9.9%; el consumo de alcohol, 15%; la ocupación en la agricultura, 31.2%; y el contacto con agroquímicos, 46.7%. La enfermedad renal crónica se asoció significativamente con el sexo masculino, las edades más avanzadas, la hipertensión, la ocupación en la agricultura, la historia familiar de enfermedad renal crónica y el contacto con el agroquímico metil paratión.

CONCLUSIONES Los resultados de este estudio apoyan las sugerencias propuestas por otras investigaciones con respecto a que enfrentamos una nueva forma de enfermedad renal que podría denominarse nefropatía agrícola.

PALABRAS CLAVE Insuficiencia renal crónica, enfermedad renal crónica no diabética, nefrotoxicidad, nefropatía tubulointersticial crónica, El Salvador.

INTRODUCCIÓN

La epidemia global de enfermedad renal crónica (ERC) y el consecuente crecimiento de la necesidad de la terapia sustitutiva de la función renal agobian los presupuestos de salud de los países en vía de desarrollo,[1] y sólo unos pocos países tienen las economías lo suficientemente robustas para cubrir el creciente desafío de la ERC.[2] Las principales causas tradicionales de ERC reportadas en el mundo son la diabetes mellitus (DM) (responsable del 30%–40% de los casos) y la hipertensión (HT) (25%–30%), principalmente asociadas con factores de riesgo cardiovasculares y estilos de vida no saludables.[2–4] Las glomerulonefritis y las causas desconocidas son más frecuentes en Asia y África Subsahariana que en el mundo desarrollado.[5]

Entre las toxinas ambientales que incrementan el riesgo de ERC se incluyen la exposición crónica a metales pesados (plomo, cadmio, arsénico, mercurio y uranio);[6–9] los agroquímicos:[6,10–12] las sustancias nefrotóxicas como el ácido aristolóquico, en la fruta estrellada (*Averrhoa carambola* L), asociada con la nefropatía endémica de los Balcanes);[5,6,13] y algunas plantas medicinales chinas.[14,15] Otros factores de riesgo de la ERC son el consumo crónico de drogas tales como los AINEs, los antibióticos nefrotóxicos,[16] y las secuelas de daño agudo por venenos, hipovolemia, obstrucción u otras causas.[17]

En las comunidades agrícolas pobres de Egipto, India y Sri Lanka se ha descrito un aumento en la incidencia de ERC.[8,11,18–21]

Los factores de riesgo no tradicionales, identificados en varios estudios en estos países, son los tóxicos, medioambientales y ocupacionales. Parece existir una interacción compleja entre las pobres condiciones laborales, el manejo notablemente inadecuado de las mezclas de agroquímicos —muchos prohibidos— utilizados en grandes cantidades y sin protección; y un prolongado e intenso esfuerzo físico a altas temperaturas, con insuficiente hidratación.[22,23]

En Sri Lanka (2013), la OMS reconoció que la ERC está asociada con los contaminantes medioambientales, particularmente los metales pesados (cadmio y arsénico) contenidos en los pesticidas agrícolas y fertilizantes.[24–26]

En Centroamérica y el sur de México, se ha reportado un alarmante aumento de ERC en las últimas dos décadas.[22,23,27–32] Los estudios epidemiológicos han encontrado una alta prevalencia en las áreas agrícolas, predominantemente en los hombres, principalmente en las edades <60 años, expuestos a agroquímicos en combinación con otros factores de riesgo.[28–31]

En la región se han realizado varios esfuerzos para caracterizar la ERC que no está asociada con los factores de riesgo tradicionales. Se han planteado dos hipótesis etiológicas —ambas multifactoriales pero que enfatizan diferentes desencadenantes primarios: una relacionada con el estrés por calor con repetidos episodios de rhabdmiolisis y deshidratación;[27,32] y la otra relacionada con las

exposiciones a tóxicos laborales y medioambientales de las comunidades agrícolas, aparejadas con la presencia de los factores mencionados (dañinos por sí mismos), que potencian los efectos del prolongado e intensivo uso de los agroquímicos.[29]

La ERC constituye un serio problema de salud en El Salvador. El Ministerio de Salud (MINSAL) en el informe anual de 2011-2012 declaró la insuficiencia renal crónica (IRC) como la tercera causa de muerte de los adultos en los hospitales: la primera en los hombres y la quinta en las mujeres, con una tasa de letalidad de 12.6%.[33] En la década de 1990, lo que parecía ser un tipo diferente de ERC empezó a surgir en las comunidades agrícolas salvadoreñas.[29–31] Sin embargo, el conocimiento es incompleto acerca de la frecuencia de la ERC y su distribución en la población general, y también sobre la clínica, y las características fisiopatológicas, anatomopatológicas y tóxico-epidemiológicas de la ERC de causas no tradicionales en las comunidades rurales salvadoreñas.

Estos vacíos de conocimientos motivaron este estudio conocido bajo la denominación *NefroSalva Epidemiológico*. Los objetivos fueron determinar la prevalencia de ERC, y de los factores de riesgo (tradicionales y no tradicionales) de la ERC y los marcadores de daño renal en la población adulta de áreas rurales específicas en El Salvador; medir la distribución de la función renal en la población; e identificar los factores de riesgo asociados en los pacientes detectados con ERC.

MÉTODOS

El estudio NefroSalva se llevó a cabo por la Unidad de Investigación de Salud Renal del Instituto Nacional de Salud (INS) del Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) apoyado por FOSALUD (Fondo Solidario de Salud de El Salvador, con financiamiento de los ingresos por impuestos al tabaco, alcohol y armas de fuego). El equipo de investigación incluyó médicos, enfermeras, técnicos de laboratorio clínico, epidemiólogos, promotores de salud de la comunidad y nefrólogos salvadoreños, con la colaboración de los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de El Salvador y de la Escuela Latinoamericana de Medicina de Cuba, y con la participación activa de los comités de salud de las comunidades en las áreas estudiadas y de expertos del Instituto de Nefrología de Cuba en función de asesores de la OPS para el estudio.

Se llevó a cabo un estudio transversal y analítico entre 2009-2011, que combinó elementos epidemiológicos y clínicos, incluyendo una pesquisa activa de casos de ERC y factores de riesgo en la población igual o mayor de 18 años en tres regiones pobres de El Salvador: Bajo Lempa (departamento de Usulután), Guayapa Abajo (departamento de Ahuachapán) y Las Brisas (departamento de San Miguel).

Comunidades agrícolas estudiadas El *Bajo Lempa* es una región rural situada a lo largo de la ribera del Río Lempa en el este de El Salvador,[34] un área de elevada prevalencia de ERC donde las comunidades dependen principalmente de la agricultura. [29,31] *Guayapa Abajo* es una región agrícola (el cultivo principal es la caña de azúcar) en el oeste de El Salvador, donde no existen estudios epidemiológicos anteriores de ERC. *Las Brisas* en el este de El Salvador comprende las comunidades suburbanas alrededor de San Miguel (la capital del departamento del mismo nombre), y es el sitio de un antiguo depósito para el almacena-

miento de toxafeno, conocido por sus severos efectos tóxicos en el riñón, el hígado y el sistema nervioso (fue prohibido por USEPA desde 1990).[35] El depósito abandonado se dismanteló por los residentes de Las Brisas. Según el Ministerio de Medio Ambiente y Recursos Naturales de El Salvador, se encontraron los residuos del toxafeno en nueve de diez pozos estudiados en 2009.[36]

Nuestro estudio se llevó a cabo en dos fases:

- La pesquisa activa de ERC, los factores de riesgo, los marcadores de daño renal en la orina, y la estimación de la función renal en la población
- Tres meses después, la confirmación de los marcadores en la orina de daño renal, la estratificación de la ERC por estadios y el análisis de la asociación con los factores de riesgo en los pacientes con ERC

Universo y población de estudio Un censo realizado casa por casa identificó 5 018 personas (1 306 familias) en 11 comunidades estudiadas en las 3 regiones. Se incluyeron 2 388 residentes permanentes mayores de 18 años en las 11 comunidades (976 hombres, 1 412 mujeres).

Variables del estudio mostradas en la Tabla 1.

Procedimientos *Registro y codificación* Para el control clínico subsecuente, a cada paciente se le asignó un código en el registro.

La historia clínica y el examen físico se realizaron para obtener la información personal, la historia médica personal y familiar, y los riesgos ocupacionales y conductuales; más las mediciones físicas (peso, talla, tensión arterial, circunferencia de cintura).

Análisis de laboratorio Se analizó una muestra de primera orina matinal con tiras reactivas con un equipo Multistix®10 SG para la lectura de tiras reactivas para análisis de orina (Bayer, EE. UU.). Se extrajo 10 mL de sangre venosa de los pacientes en condiciones de ayuno y se midió creatinina, glucosa, colesterol y triglicéridos. Las muestras se procesaron en un laboratorio instalado en cada región provisto con un espectrofotómetro Cobas C111 (Roche, Alemania) y con los reactivos correspondientes.

Control de calidad, procedimientos de estandarización y validación de los datos Se calibraron todos los instrumentos y herramientas de medición, para asegurar la calidad y la confiabilidad de los datos. Los análisis de laboratorio incluyeron los controles adecuados y se realizaron según las especificaciones de los fabricantes. Las mediciones y los análisis se hicieron por un personal especializado y certificado.

Análisis de los datos Los datos se almacenaron en una base de datos Microsoft Excel y se exportaron para SPSS 11.5 para Windows. La prevalencia (%) se obtuvo para la ERC, la IRC y las restantes variables del estudio.

Se crearon tablas de contingencia para el análisis bivariado para explorar los factores de riesgo de la ERC y eliminar aquellos que exceden el umbral de significación ($p \leq 0.05$). Se utilizaron la prueba de independencia, la prueba de Bartholomew y la prueba de X^2 para la regresión dependiendo de si la variable era nominal, ordinal o cuantitativa. Para evitar la colinealidad en el modelo de la regresión múltiple, primero se evaluaron las asociaciones con la prueba de X^2 para independencia de las variables cualitativas con

Tabla 1: Variables del estudio

Variables	Descripción
Edad (años)	Variables continuas (dicotómicas 18–59, ≥60)
Sexo	Masculino, femenino
Factores de riesgo	Informado por el propio participante: Historia familiar de ERC, DM, HT Historia personal de DM, HT Consumo actual o pasado de tabaco Consumo actual o pasado de alcohol Consumo de AINEs, plantas medicinales, antibióticos Ocupación Contacto con agroquímicos
Tensión arterial (mmHg) clasificación JNC7-2003[37]	
	Sistólica
	Diastólica
	Normal <120 <80
	Prehipertensión 120–139 80–89
	Hipertensión I 140–159 90–99
	Hipertensión II >160 >100
Hipertensión	HT conocido (diagnóstico médico previo) Diagnosticado en el estudio
Diabetes mellitus	Diagnóstico médico previo Glucosa en plasma en ayuno de 8-horas >126 mg/dL
Prediabetes (glucosa en plasma alterada en ayuno, mg/dL)	100–125
Estado nutricional (IMC, kg/m ²)	Bajo peso <18.5
	Peso normal 18.5–24.9
	Sobrepeso 25.0–29.9
	Obeso >30
Obesidad central (circunferencia de cintura, cm)	Hombres >102, mujeres >88
Marcadores de daño renal en orina	Proteinuria, hematuria, proteinuria con hematuria, microalbuminuria Positividad persistente en 2 de 3 muestras durante ≥3 meses
Proteinuria	Positiva: >1+ (0.3 g/L)
Hematuria	Positiva: >1+ (25 eritrocitos/μL)
Proteinuria con hematuria	Positiva: >1+ en ambas pruebas
Albuminuria (mg de albúmina por g proteína)	Normal: <30 Microalbuminuria: 30–300 Macroalbuminuria: >300
ERC[37,38]	Persistencia de marcadores de daño renal durante ≥3 meses o TFG <60
Clasificación de la ERC por estadios por la TFG* (mL/min/1.73 m ²) [38,39]	1: marcadores de daño, TFG ≥90
	2: marcadores de daño, TFG 60–89
	3a: TFG 45–59
	3b: TFG 30–44
	4: TFG 15–29
	5: TFG <15
	Insuficiencia renal crónica: estadios 3–5
ERC no diabética	ERC sin DM, o con DM pero sin albuminuria ni proteinuria
ERC diabética	ERC con DM y albuminuria o proteinuria durante ≥3 meses

IMC: índice de masa corporal
ERC: enfermedad renal crónica
TFG: tasa de filtración glomerular

DM: diabetes mellitus
HT: hipertensión

*calculada por la fórmula MDRD [39] a partir de la media de 2 niveles de creatinina medidas durante ≥3 meses aparte por el método enzimático (SIEMENS, EE. UU.)

un coeficiente de correlación (phi o V de Cramer, en dependencia de si las tablas fueron de un grado de libertad o más de un grado de libertad, respectivamente). El coeficiente de correlación de Pearson (p) se usó para evaluar las asociaciones de las variables cuantitativas, y se consideró significativa una correlación >0.8.

Después, se aplicó la regresión logística múltiple con respuesta dicotómica, para determinar la probabilidad de desarrollar la ERC en virtud de un conjunto de presuntos factores de riesgo. El modelo permite estimar el efecto puro de cada factor controlando los restantes. Se utilizó el método Enter (el cual introduce todas las variables simultáneamente, en lugar de hacerlo paso a paso). Se identificaron las variables cuyos coeficientes eran significativamente diferentes de 0 (p <0.05), usando la prueba de Wald. Finalmente, se estimó el valor de *odds ratio* de la prevalencia (ORP) para cada variable y por intervalos para cada variable seleccionada.

La bondad de ajuste de los modelos se comprobó utilizando la prueba de X² de Hosmer-Lemeshow. Los modelos se consideraron ajustados si la probabilidad de asociación determinada con la prueba estadística era <0.05.

Consideraciones éticas Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes, quienes estuvieron de acuerdo con la publicación de sus resultados en condiciones de confidencialidad. Todos los pacientes recibieron seguimiento clínico por los servicios de salud.

RESULTADOS

La prevalencia de los factores de riesgo relacionados con la ERC en la población del estudio se muestra en la Tabla 2. Sólo 14.8% de la población eran de edades ≥60 años. La historia familiar de ERC se encontró en 16.5%, de DM en 18.5% y de HT en 30.6%.

El consumo de alcohol y tabaco fue más común en los hombres (27.2% y 18.6%, respectivamente) que en las mujeres (6.7% y 3.9%, respectivamente). El consumo de AINEs fue similar en ambos sexos (84% en los hombres, 84.3% en las mujeres), así como el de plantas medicinales (50.5% en los hombres, 52.3% en las mujeres). No se reportó el consumo de fruta estrellada.

En los hombres fue más frecuente que en las mujeres la ocupación de agricultor (54.3% vs. 15.2%) y el contacto con los agroquímicos (66.5% vs. 33.1%) (Tabla 2). Hubo exposición directa a once agroquímicos; los más frecuentes fueron insecticidas organofosforados (metil paratión, metamidofos, phoxim), herbicidas bipiridilos (paraquat) y herbicidas fenoxiacéticos (2,4-D, hedonal).

La HT se encontró en 17.7% de los hombres y en 23% de las mujeres. La DM no fue significativamente diferente entre los hombres y las mujeres (8.5% vs. 9.3%). Se detectó una elevada prevalencia de sobrepeso (28.6% en los hombres, 28% en las

Tabla 2: Prevalencia de factores de riesgo de ERC en los adultos de las comunidades agrícolas salvadoreñas, 2009–2011

Factores de riesgo	Bajo Lempa n = 1215 (534 hombres, 681 mujeres)			Guayapa Abajo n = 595 (259 hombres, 336 mujeres)			Las Brisas n = 578 (183 hombres, 395 mujeres)			Total n = 2388 (976 hombres, 1412 mujeres)		
	M n (%)	F n (%)	Total n (%)	M n (%)	F n (%)	Total n (%)	M n (%)	F n (%)	Total n (%)	M n (%)	F n (%)	Total n (%)
Edad ≥60 años	85 (15.9)	69 (10.1)	154 (12.7)	49 (18.9)	59 (17.6)	108 (18.2)	24 (13.1)	68 (17.2)	92 (15.9)	158 (16.2)	196 (13.9)	354 (14.8)
Historia familiar de ERC	104 (19.5)	119 (17.5)	223 (18.4)	43 (16.6)	53 (15.8)	96 (16.1)	21 (11.5)	54 (13.7)	75 (13.0)	168 (17.2)	226 (16.0)	394 (16.5)
Historia familiar de DM	119 (22.3)	139 (20.4)	258 (21.2)	39 (15.1)	65 (19.3)	104 (17.5)	20 (10.9)	60 (15.2)	80 (13.8)	178 (18.2)	264 (18.7)	442 (18.5)
Historia familiar de HT	179 (33.5)	226 (33.2)	405 (33.3)	87 (33.6)	97 (28.9)	184 (30.9)	42 (23.0)	100 (25.3)	142 (24.6)	308 (31.6)	423 (30.0)	731 (30.6)
Consumo actual de tabaco	124 (23.2)	22 (3.2)	146 (12.0)	50 (19.3)	4 (1.2)	54 (9.1)	8 (4.4)	29 (7.3)	37 (6.4)	182 (18.6)	55 (3.9)	237 (9.9)
Consumo pasado de tabaco	123 (23.0)	41 (6.0)	164 (13.5)	64 (24.7)	23 (6.8)	87 (14.6)	6 (3.3)	20 (5.1)	26 (4.5)	193 (19.8)	84 (5.9)	277 (11.6)
Consumo actual de alcohol	159 (29.8)	40 (5.9)	199 (16.4)	93 (35.9)	16 (4.8)	109 (18.3)	13 (7.1)	38 (9.6)	51 (8.8)	265 (27.2)	94 (6.7)	359 (15.0)
Consumo de plantas medicinales	311 (58.2)	446 (65.5)	757 (62.3)	130 (50.2)	181 (53.9)	311 (52.3)	52 (28.4)	111 (28.1)	163 (28.2)	493 (50.5)	738 (52.3)	1231 (51.5)
Consumo de AINEs	424 (79.4)	559 (82.1)	983 (80.9)	243 (93.8)	313 (93.2)	556 (93.4)	153 (83.6)	318 (80.5)	471 (81.5)	820 (84.0)	1190 (84.3)	2010 (84.2)
Ocupación agrícola	311 (58.2)	74 (10.9)	385 (31.7)	200 (77.2)	96 (28.6)	296 (49.7)	19 (10.4)	45 (11.4)	64 (11.1)	530 (54.3)	215 (15.2)	745 (31.2)
Contacto con agro-químicos	396 (74.2)	237 (34.8)	633 (52.1)	209 ^a (82.9)	123 ^b (37.4)	332 ^c (57.1)	44 (24.0)	107 (27.1)	151 (26.1)	649 (66.5)	467 (33.1)	1116 (46.7)
Hipertensión	52 (9.7)	78 (11.5)	130 (10.7)	59 (22.8)	97 (28.9)	156 (26.2)	62 (33.9)	150 (38.0)	212 (36.7)	173 (17.7)	325 (23.0)	498 (20.9)
Diabetes mellitus	42 (7.9)	66 (9.7)	108 (8.9)	30 (11.6)	43 (12.8)	73 (12.3)	11 (6.0)	23 (5.8)	34 (5.9)	83 (8.5)	132 (9.3)	215 (9.0)
Sobrepeso	153 (28.7)	205 (30.1)	358 (29.5)	67 (25.9)	107 (31.8)	174 (29.2)	49 (26.8)	83 (21.0)	132 (22.8)	279 (28.6)	395 (28.0)	674 (28.2)
Obesidad	76 (14.2)	192 (28.2)	268 (22.1)	31 (12.0)	91 (27.1)	122 (20.5)	25 (13.7)	86 (21.8)	111 (19.2)	157 (16.1)	369 (26.1)	501 (21.0)
Obesidad central	109 (20.4)	81 (11.9)	190 (15.6)	28 (10.8)	204 (60.7)	232 (39.0)	24 (13.1)	148 (37.5)	172 (29.8)	161 (16.5)	433 (30.7)	594 (24.9)

^an = 252 ^bn = 329 ^cn = 581

ERC: enfermedad renal crónica DM: diabetes mellitus HT: hipertensión

mujeres). La obesidad y la obesidad central fueron más frecuentes en las mujeres (26.1% y 30.7%, respectivamente) que en los hombres (16.1% y 16.5%, respectivamente) (Tabla 2).

Los marcadores de daño renal y la prevalencia de ERC (Tabla 3) se encontraron en el 12.5% de la población estudiada, más frecuentemente en los hombres que en las mujeres (16.3% vs. 9.8%). El marcador más frecuente fue la microalbuminuria (6.9%). El 5.6% de la muestra tuvo la tasa de filtración glomerular (TFG) <60 mL/min/1.73m² de área de superficie corporal sin marcadores de daño renal. La TFG disminuyó gradualmente con la edad y fue más baja en los hombres de todos los grupos etarios.

La prevalencia de ERC fue 18% (431/2 388 personas); la prevalencia en los hombres (23.9%, 234/976) casi el doble que en las mujeres (13.9%, 197/1412). La prevalencia de la TFG global fue 11% (263/2 388): en los hombres 17.1% (167/976) y en las mujeres 6.8% (96/1412), para una tasa de prevalencia de 2.5 en el sexo masculino (Tabla 3).

En la población comprendida en las edades de 18 a 59 años, la prevalencia de ERC fue 14.1% (17.6% en los hombres, 11.8%

en las mujeres). La prevalencia de ERC en ≥60 años fue 40.7% (57% en los hombres, 27.6% en las mujeres) (Tabla 3). El mayor número de casos de ERC estuvo en el grupo más joven en todas las tres comunidades.

La prevalencia de ERC en quienes trabajaban en la agricultura en el momento del estudio fue 26.8% (31.3% en los hombres y 15.8% en las mujeres).

La mayoría de la población de las comunidades del Bajo Lempa y de Guayapa Abajo trabajaron en la agricultura (31.7 % y 49.7%, respectivamente), pero sólo el 11.1% eran trabajadores agrícolas en Las Brisas, el área de más elevada prevalencia de ERC (21.1%), seguido por Guayapa Abajo (20.5%) y el Bajo Lempa (15.4%). En las comunidades de Guayapa Abajo y el Bajo Lempa, la prevalencia de ERC en los hombres fue dos veces más elevada que en las mujeres; mientras en Las Brisas, la prevalencia fue similar, 21.5% en las mujeres y 20.2% en los hombres (Tabla 3).

En general, la prevalencia de ERC disminuyó en los estadios más avanzados, con una elevación al pasar del estadio 2 al 3

Tabla 3: Prevalencia de marcadores de daño renal y ERC en comunidades agrícolas salvadoreñas, 2009–2011

Variables	Bajo Lempa (n = 1215)			Guayapa Abajo (n = 595)			Las Brisas (n = 578)			Total (n = 2388)		
	n (%)			n (%)			n (%)			n (%)		
	M n = 534	F n = 681	Total n = 1215	M n = 259	F n = 336	Total n = 595	M n = 183	F n = 395	Total n = 578	M n = 976	F n = 1412	Total n = 2388
Marcadores de daño renal	91 (17.0)	56 (8.2)	147 (12.1)	47 (18.1)	33 (9.8)	80 (13.4)	21 (11.5)	50 (12.7)	71 (12.3)	159 (16.3)	139 (9.8)	298 (12.5)
Microalbuminuria	43 (8.1)	28 (4.1)	71 (5.8)	25 (9.7)	19 (5.7)	44 (7.4)	15 (8.2)	34 (8.6)	49 (8.5)	83 (8.5)	81 (5.7)	164 (6.9)
Macroalbuminuria	4 (0.7)	0	4 (0.3)	7 (2.7)	4 (1.2)	11 (1.8)	3 (1.6)	8 (2.0)	11 (1.9)	14 (1.4)	12 (0.8)	26 (1.1)
Proteinuria 1+ (0.3 g/L)	30 (5.6)	3 (0.4)	33 (2.7)	6 (2.3)	0	6 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.3)	36 (3.7)	5 (0.4)	41 (1.7)
Proteinuria 2+ (1 g/L)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	8 (3.1)	2 (0.6)	10 (1.7)	2 (1.1)	0	2 (0.3)	12 (1.2)	3 (0.2)	15 (0.6)
Proteinuria 3+ (2 g/L)	6 (1.1)	1 (0.1)	7 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.6)	3 (0.2)	9 (0.4)
Hematuria	5 (0.9)	22 (3.2)	27 (2.2)	1 (0.4)	4 (1.2)	5 (0.8)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (0.9)	7 (0.7)	30 (2.1)	37 (1.5)
Proteinuria + hematuria	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
TFG <60 mL/min/1.73 m ² sin marcadores de daño renal	31 (5.8)	9 (1.3)	40 (3.3)	28 (10.8)	14 (4.2)	42 (7.1)	16 (8.7)	35 (8.9)	51 (8.8)	75 (7.7)	58 (4.1)	133 (5.6)
Prevalencia de IRC	85 (15.9)	22 (3.2)	107 (8.8)	58 (22.4)	21 (6.3)	79 (13.3)	24 (13.1)	53 (13.4)	77 (13.3)	167 (17.1)	96 (6.8)	263 (11.0)
Prevalencia de ERC	122 (22.8)	65 (9.5)	187 (15.4)	75 (28.9)	47 (13.9)	122 (20.5)	37 (20.2)	85 (21.5)	122 (21.1)	234 (23.9)	197 (13.9)	431 (18.0)
Prevalencia de ERC, ≥60 años	49 (57.6) n = 85	18 (26.1) n = 69	67 (43.5) n = 154	33 (67.3) n = 49	18 (30.5) n = 59	51 (47.2) n = 108	8 (33.3) n = 24	18 (26.5) n = 68	26 (28.3) n = 92	90 (57.0) n = 158	54 (27.6) n = 196	144 (40.7) n = 354
Prevalencia de ERC, <60 años	73 (16.3) n = 449	47 (7.7) n = 612	120 (11.3) n = 1061	42 (20.0) n = 210	29 (10.5) n = 277	71 (14.6) n = 487	29 (18.2) n = 159	67 (20.5) n = 327	96 (19.8) n = 486	144 (17.6) n = 818	143 (11.8) n = 1216	287 (14.1) n = 2034
Prevalencia de ERC, en trabajadores agrícolas*	91 (29.3) n = 311	6 (8.1) n = 74	97 (25.2) n = 385	71 (35.5) n = 200	17 (17.7) n = 96	88 (29.7) n = 296	4 (21.1) n = 19	11 (24.4) n = 45	15 (23.4) n = 64	166 (31.3) n = 530	34 (15.8) n = 215	200 (26.8) n = 745
Prevalencia de ERC, en trabajadores no agrícolas*	31 (13.9) n = 223	59 (9.7) n = 607	90 (10.8) n = 830	4 (6.8) n = 59	30 (12.5) n = 240	34 (11.4) n = 299	29 (19.3) n = 150	67 (20.9) n = 320	96 (20.4) n = 470	64 (14.8) n = 432	156 (13.4) n = 1167	220 (13.8) n = 1599

ERC: enfermedad renal crónica IRC: insuficiencia renal crónica TFG: tasa de filtración glomerular

* La ocupación no se registró en 44 residentes en Las Brisas.

(Figura 1). La mayoría de los pacientes de ERC (51.9%) no tenían DM, HT o proteinuria igual o mayor que 1g/L.

En las comunidades del Bajo Lempa, el sexo masculino, las edades ≥60 años, la ocupación agrícola, la historia familiar de HT, y la HT estuvieron asociadas significativamente con la ERC en el análisis univariado. El modelo logístico reveló que la probabilidad de desarrollar la ERC fue influenciada fuertemente por el sexo masculino, el envejecimiento, la HT y la ocupación agrícola. El riesgo de ERC aumentó 4.5 veces para la edad ≥60 años en comparación con el grupo de 18–59 años (ORP 4.5, 95% IC 1.504–3.682); el sexo masculino casi duplicó la probabilidad de ERC (ORP 1.9, 95% IC 1.145–2.442), así como la HT (ORP 1.8, 95% IC 1.198–2.753) y teniendo un primer grado de parentesco con la HT (ORP 1.9, 95% IC 1.139–2.364).

En las comunidades de Guayapa Abajo, las edades ≥60 años y la ocupación agrícola estuvieron significativamente asociadas con la ERC en el análisis univariado. El modelo logístico mostró que para las edades ≥60 años casi se cuadruplicó el riesgo de ERC

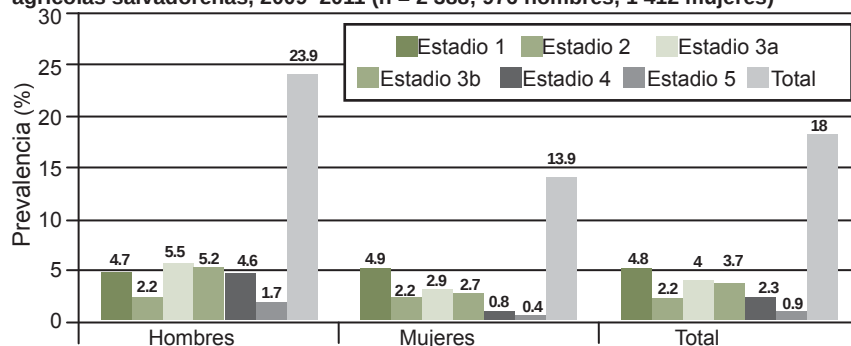
(ORP 3.7, 95% IC 2.012–6.880), mientras la ocupación agrícola triplicó el riesgo de ERC (ORP 3.1, 95% IC 1.470–6.505).

En las comunidades de Las Brisas, la edad ≥60, la historia familiar o la presencia de HT, la historia familiar de ERC, el consumo del tabaco, la historia familiar de DM, y el contacto con los agroquímicos metil paratión y metomil estuvieron significativamente asociados con la ERC en el análisis univariado. El modelo logístico reveló que la exposición al metil paratión aumentó 2.6 veces la probabilidad de ERC (ORP 2.6, 95% IC 1.239–5.448).

DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran una clara vulnerabilidad de estas comunidades agrícolas pobres respecto al riesgo para la ERC, su progresión y sus complicaciones. Esto es consistente con los resultados de una investigación que se realizó en el Reino Unido en 1 657 pacientes, que relacionó el bajo estatus socioeconómico con la severidad de la ERC y demostró que los pacientes con menor estatus socioeconómico tenían el mayor riesgo de dismi-

Figura 1 Prevalencia de ERC por edad y sexo en las comunidades agrícolas salvadoreñas, 2009–2011 (n = 2 388; 976 hombres, 1 412 mujeres)



nución de la TFG, después de ajustar otras variables sociodemográficas, conductuales, y clínicas.[40]

Las considerables prevalencias que observamos de historia familiar de ERC, DM e HT podrían suponer una aumentada susceptibilidad genética a estas enfermedades y/o una predisposición a factores ambientales. Las prevalencias reportadas por otros estudios fueron similares. Por ejemplo, el estudio KEEP-Japón informó la prevalencia de historia familiar de las condiciones médicas, previamente señaladas, de 1.2%; 32.7% y 58.7% respectivamente, en la población general.[41] En América Latina, los estudios KEEP-México y KEEP-Jalisco reportaron una prevalencia de historia familiar de ERC de 52%, y de DM e HT de 23% en conjunto.[42]

Nosotros encontramos mayores prevalencias de DM que las reportadas en la mayoría de los estudios de otros países: EE. UU. (1999–2004) 10.3% y (2008) 7%.[39,43] España 9.2%.[44] Cuba 5.4%.[45] y México 8%.[46] La prevalencia de HT en este estudio fue más baja o similar a lo encontrado en otras regiones: EE. UU., (1999–2004) 29%.[43] España, 24.1%.[44] Cuba, 30%.[45] y México, 7.7%–10% y 31%.[42,46]

La prevalencia del consumo actual o previo de tabaco fue cercana a la encontrada en el estudio Nefrolempa 2009[29] y en un estudio en una comunidad rural en México.[47] La prevalencia del consumo de alcohol fue elevada en los hombres, esto nos recuerda una hipótesis planteada en un estudio en Nicaragua que vincula el consumo de un alcohol casero (conocido como *lija*) con la ERC.[48] Nuestro estudio no determinó los tipos de alcohol consumidos más frecuentemente.

La prevalencia encontrada de sobrepeso y obesidad (la última, particularmente en las mujeres) es comparable con las tasas internacionales reportadas,[40,42–45] e indica la necesidad y el alcance de la prevención primaria, dado que la obesidad se asocia con el daño vascular y renal.

La elevada prevalencia de exposición a pesticidas en nuestro estudio no es sorprendente. Un estudio realizado entre 2007 y 2008 sobre la contaminación de pesticidas en el Bajo Lempa detectó dieldrin en los estanques de cultivo de camarones a concentraciones entre 0.085 y 0.182 ng/mL, lo que representa un valor 1.5 veces superior que los límites de USEPA. El dieldrin se usó para las cosechas de algodón hasta que se prohibió en El Salvador en 1986. En los estanques de cultivo de camarones se encontró seis de los diez pesticidas informados en nuestro

estudio: el heptacloruro, endrin, dieldrin y metabolitos de DDT—DDD y DDE. Todos estos persisten también en la tierra.[49]

En Nicaragua, el incremento de las tasas de ERC en agricultores en edades < 60 años se asoció con la exposición a pesticidas, la deshidratación, el consumo del alcohol, la exposición a los metales pesados y vivir en bajas altitudes.[48] En Sri Lanka se ha encontrado asociación entre las intoxicaciones por bupiridilos (paraquat y diquat) y organofosforados con los episodios repetidos de daño renal agudo.[10]

En un estudio reciente, Jayasumana describió una enfermedad crónica del riñón de causa desconocida que afecta a las comunidades agrícolas en Sri Lanka, con un predominio en los hombres y de comienzo en la adolescencia. En este trabajo se examinó a 125 pacientes y se encontró hiperpigmentación de la piel en las palmas de las manos y las plantas de los pies; los estudios toxicológicos detectaron arsénico en las muestras biológicas. Se concluyó que la enfermedad representa un nuevo tipo de nefropatía, probablemente causada por envenenamiento por arsénico, con las contribuciones de los metales pesados y residuos de los pesticidas, y potenciada por el estrés por calor, la deshidratación repetida crónica, la pobre calidad del agua para beber y la susceptibilidad genética.[18] También en Sri Lanka, Athuraliya reportó hallazgos histopatológicos que demuestran la nefritis tubulointersticial con o sin infiltración intersticial linfocítica no específica asociada con atrofia glomerular y pérdida glomerular.[19] En Sri Lanka, la ERC está caracterizada por proteinuria tubular —usualmente alfa 1 y beta 2 microglobulina y elevada proteinuria tubular debido a NGAL (>300 ng/mg creatinina/dL)— sin edemas.[19]

En nuestro estudio, la ausencia relativa de marcadores de daño renal en la orina, incluso en muchos pacientes en los estadios avanzados de ERC, refuerza la idea de un daño primario tubulointersticial más que un daño glomerular. Junto con la elevación en la prevalencia en el estadio 3a, esto hace pensar en un considerable subdiagnóstico de los estadios 1 y 2, en las personas con ERC que no pueden ser diagnosticadas porque la pesquisa en los estadios tempranos depende de los marcadores de daño renal. Si este es el caso, la ERC es como un gran “iceberg” que debajo de la superficie amenaza a muchas personas no diagnosticadas.

La prevalencia de ERC en ambos sexos fue más elevada que las tasas internacionales comúnmente reportadas,[41–45,50–53] pero desde los estadios más tempranos la frecuencia de ERC fue el doble en hombres que en mujeres. La excepción fue Las Brisas, una comunidad expuesta a agroquímicos depositados en un almacén. La mayor prevalencia de ERC en los hombres que en las mujeres en nuestro estudio refleja en parte que los hombres tenían elevadas prevalencias de factores de riesgo tradicionales y no tradicionales para el daño vascular y renal, los últimos incluyen pobres condiciones de trabajo, y contacto con agroquímicos —algunos altamente tóxicos o prohibidos por convenciones internacionales— sin protección adecuada. Sólo en Las Brisas la prevalencia de ERC fue similar en los dos sexos, y fue la única comunidad donde los hombres agricultores no superaron notablemente en número a las mujeres.

Los informes sobre la pandemia de ERC hacen énfasis en el incremento de la carga en los sistemas de salud con el número creciente de casos debido al envejecimiento de la población, dado que los riesgos se incrementan con la edad.[2,3] Sin embargo, en las tres comunidades, el número absoluto de casos de ERC fue mayor en el grupo de edades entre 18 y 59 años que en aquéllos de edades ≥ 60 años: el comienzo en edades tempranas y la elevada frecuencia de ERC en la población económicamente activa ocasionan las consecuencias desastrosas para las comunidades.

En nuestro estudio, la regresión múltiple logística no demostró asociación estadísticamente significativa de ERC con DM en las áreas estudiadas, contrariamente al estudio KEEP-Japón que informó significación estadística ORP de 1.71 para DM; el estudio KEEP-Japón informó significación estadística ORP de 3.42 para HT, valor similar a nuestro resultado.[41]

La prevalencia de HT es más elevada en los pacientes con ERC y varía inversamente con la TFG; en ambos es un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad cardiovascular y un factor de progresión para la ERC. Un 80%–85% de los pacientes con ERC desarrollan HT.[41] En nuestro estudio, la prevalencia de HT fue más elevada en los pacientes con ERC, pero el diseño transversal del estudio impide el establecimiento de conclusiones sobre temporalidad, lo que es una limitación para interpretar los resultados.

La mayoría de los casos con ERC no se acompañaron de DM, HT, o proteinuria nefrótica. Los factores asociados a la ERC revelaron, según el modelo logístico, que la posibilidad de desarrollar ERC estaba fuertemente influida por el sexo masculino, la edad avanzada, la ocupación agrícola, HT, la historia familiar de HT y el contacto con el agroquímico metil paratión. Esto refuerza la propuesta de la existencia de una nueva ERC con un patrón epidemiológico diferente que el predominante en la mayor parte del mundo hasta estos momentos, y se corresponde con la nefropatía descrita en las comunidades agrícolas de otros países centroamericanos y en Sri Lanka. [25,27–32,48] La acumulación

de evidencias a favor de la hipótesis de factores causales nefrotóxicos medioambientales y ocupacionales apoya la necesidad de realizar futuras investigaciones.

Entre las limitaciones del estudio está la ecuación usada para estimar la función del riñón; la fórmula de MDRD es la más ampliamente usada en los estudios epidemiológicos,[38,39] pero subvalora la TFG en los adultos jóvenes y la sobrestima en los pacientes de edades avanzadas. Este elemento debe ser considerado al analizar los resultados por grupos específicos de edades. Además, la ecuación se diseñó para las poblaciones blancas y afroamericanas de los EE. UU. y requiere su validación para la población salvadoreña.

No obstante, el diseño del estudio es útil para estimar la prevalencia en la población, identificar los posibles factores de riesgo, y para generar hipótesis que permitan diseñar nuevas investigaciones. Su flexibilidad para estudiar las asociaciones entre las múltiples exposiciones y los múltiples efectos compensa sus limitaciones al evaluar la causalidad.

Finalmente, la información obtenida ha sido útil para planificar los programas para enfrentar las necesidades de la asistencia sanitaria de la población afectada. Fue la base para el componente de prevención del Primer Nivel de Atención de Salud en la Reforma de Salud del MINSAL. La atención integral se ha establecido en las regiones estudiadas. En el Bajo Lempa, un Equipo Comunitario de Salud se ha entrenado para proporcionar prevención y tratamiento. Las enseñanzas metodológicas y prácticas del estudio se han extendido a otras áreas y han facilitado nuevas pesquisas de salud e intervenciones en otras comunidades rurales de El Salvador.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio refuerzan la hipótesis que emerge de otras investigaciones que hace pensar en una nueva nefropatía que podría denominarse nefropatía agrícola. 

REFERENCIAS

- Barsoum RS. Chronic Kidney Disease in the developing world. *New Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 9 [cited 2013 Jun 15];354(10):997–9. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058318>
- El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* [Internet]. 2005 [cited 2013 Sep 2];365(9456):331–40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605177897>
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Sep 6];61(1 Suppl 1):A7, e1–476. Disponible en: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)01404-7/fulltext](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)01404-7/fulltext)
- Shaw C, Pruthi R, Pitcher D, Fogarty D. UK Renal Registry 15th Annual Report: Chapter 2 UK RRT Prevalence in 2011: National and Centre-Specific Analyses. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Sep 6];123 Suppl 1:29–54. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/Pdf/353321>
- Jha V, Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* [Internet]. 2013 Jul 20 [cited 2013 Aug 15];382(9888):260–72. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361360687X>
- Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2010 May 17 [cited 2013 Sep 3];17(3):254–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2010.03.011>
- Edwards JR, Prozialeck WC. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2012 Dec 4];238(3):289–93. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2709710&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gonick HC. Nephrotoxicity of cadmium & lead. *Indian J Med Res* [Internet]. 2008 Oct;128(4):335–52. Disponible en: <http://icmr.nic.in/ijmr/2008/october/1001.pdf>
- Sabath E, Robles ML. Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados [Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity]. *Rev Nefrol* [Internet]. 2012 [cited 2013 Sep 3];32(3):279–86. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v32n3/revision_corta1.pdf
- Bandara JMRS, Senevirathna DMAN, Dasnayake DMRSB, Herath V, Bandara JMRS, Abeysekara T, et al. Chronic renal failure among farm families in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia). *Environ Geochem Health* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Jan 7];30(5):465–78. Disponible en: <http://www.springerlink.com/index/j418v18044554571.pdf>
- El Minshawy O. End-stage renal disease in the El-Minia Governorate, upper Egypt: An epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transplantation*. 2011 Sep;22(5):1048–54.
- Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2013 Apr 15 [cited 2013 Aug 29];268(2):157–77. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0041008X13000549/1-s2.0-S0041008X13000549-main.pdf?_tid=f99905fa-baae-11e3-b340-00000aabb0f6c&acdnat=1396474822_a40a562c708a4b520f99c685d75c4326
- Stefanović V, Polenaković M. Fifty years of research in Balkan endemic nephropathy: where are we now? *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2009 [cited 2013 Sep 7];51–6. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/FullText/213081>
- Jha V. Herbal medicines and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2010 Jun [cited 2013 Sep 3];15 Suppl 2:10–7. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1797.2010.01305.x/full>
- De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a sin-

- gle entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Sep 3];81(6):513–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.428>
16. Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA. Drug-Induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management. *Drug Saf* [Internet]. 1991 Mar–Apr [cited 2013 Sep 8];6(2):131–47. Disponible en: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-199106020-00004>
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):S1–138.
18. Jayasumana MACS, Paranagama PA, Amarasinghe MD, Wijewardane KMRC, Dahanayake KS, Fonseka SI, et al. Possible link of chronic arsenic toxicity with Chronic Kidney Disease of unknown etiology in Sri Lanka. *J Nat Sci Res* [Internet]. 2013 [cited 2013 Sep 3];3(1):64–73. Disponible en: <http://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/view/4193>
19. Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amarasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Dec;80(11):1212–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.258>
20. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2013 Aug 27];12:32. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3143923&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Woo KT, Choong HL, Tan HB, Chin YM, Chan CM. On uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Jun [cited 2013 Aug 20];81(12):1277. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.56>
22. El Salvador National Institute of Health. Declaración de San Salvador - Abordaje integral de la enfermedad renal túbulo-intersticial crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2013 [cited 2013 Sep 8]. 6 p. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/novedades/noticias/noticias-ciudadanas/235-abril-2013/1820-26-04-2013-declaracion-de-san-salvador-abordaje-integral-de-la-enfermedad-renal-tubulo-intersticial-chronica-de-centroamerica-ertcc-que-afecta-predominantemente-a-las-comunidades-agricolas.html>
23. Pan American Health Organization. Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2013. p. 20.
24. World Health Organization. Chronic Kidney Disease of Unknown Aetiology (CKDu). A New Threat to Health. Sri Lanka: World Health Organization; 2013. p. 2.
25. Mendis S. Mission Report. Chronic Kidney Disease of Uncertain Aetiology (CKDu), Sri Lanka. Geneva: World Health Organization; 2011. p. 2.
26. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Mar 21];11(2):2125–47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945589/>
27. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481–4.
28. Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2005 Aug [cited 2014 Mar 21];(97):S31–3. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n97s/full/4496413a.html>
29. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández 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.
30. Trabaino R, Aguilar R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2002 [cited 2013 Sep 3];12(3):202–6. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v12n3/12875.pdf>
31. García R, Domínguez J, Jansà JM, Oliver A. [Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors]. *Nefrología* [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Aug 29];25(1):31–8. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E239/P1-E239-S132-A3144.pdf>. Spanish, English.
32. 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* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 24];59(4):531–40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638611017859>
33. Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador. Informe de Labores 2012-2013 [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2013. p. 212. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/servicios/descargas/documentos/func-startdown/746/>
34. Hernández W. Nacimiento y Desarrollo del río Lempa [Internet]. San Salvador: SNET; 2005. p. 14. Disponible en: <http://www.snet.gob.sv/Geologia/NacimientoEvolucionRLempa.pdf>
35. United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. Protect yourself from pesticides: guide for pesticides handlers. Washington DC: United States Environmental Protection Agency; 2006 Jun. 109 p.
36. Ministry of the Environment and Natural Resources [Internet]. San Salvador: Ministry of Environment and Natural Resources (SV); [updated 2011 Jan 3]. Las huellas del Toxafeno; 2010 Dec 17 [cited 2013 Dec 12]. Disponible en: http://www.marn.gob.sv/index.php?option=com_content&view=article&catid=162:especiales&id=700:las-huellas-del-toxafeno
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560–72.
38. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):17–28.
39. Bakris GL, McCullough PA, Collins AJ. Executive summary: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 2008 annual data report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Oct 31];53(4 Suppl 4):S1–2. Disponible en: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(09\)00034-1/fulltext](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(09)00034-1/fulltext)
40. Bello AK, Peters J, Rigby J, Rahman AA, El Nahas M. Socioeconomic status and chronic kidney disease at presentation to a renal service in the United Kingdom. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Oct 31];3(5):1316–23. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2518794&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. Takahashi S, Okada K, Yanai M. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) of Japan: results from the initial screening period. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Aug 27];77(116):S17–23. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v77/n116s/full/ki2009539a.html>
42. Obrador GT, García G, Villa AR, Rubilar X, Oliveira N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Aug 27];77(116):S2–8. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v77/n116s/full/ki2009540a.html>
43. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States, 1999–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2007 Mar 2 [cited 2013 Oct 31];56(8):161–5. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm>
44. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* [Internet]. 2010 [cited 2013 Sep 3];30(1):78–86. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3361355>
45. Valdez RH, López MA. Estudio epidemiológico en la comunidad de la enfermedad renal crónica, enfermedad cardiocerebrovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Estudio ISYS. Isla de la Juventud. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 41–9.
46. Velázquez O, Peralta M, Lara A, Pastelín G, Tapia R; Grupo ENSA 2000. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2002 Jan–Mar [cited 2013 Oct 31];72(1):71–84. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=4293>
47. Guerrero JF, Rodríguez M. Prevalencia de la hipertensión arterial y factores asociados en la población rural marginada. [Prevalence and risk factors related to systemic arterial hypertension in a rural marginated population]. *Salud Publica Mex* [Internet]. 1998 Jul–Aug [cited 2013 Oct 31];40(4):339–46. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341998000400006&lng=en&nrm=iso
48. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens L, 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.
49. de López NA, Dolores M, Lozano R. Determinación de la contaminación por plaguicidas en agua, suelo, sedimento y camarones en los cantones Salinas del Potrero y Salinas de Sisiguayo en la Bahía de Jiquilisco [Internet]. San Salvador: Americas New Initiative Fund (SV); 2008 Dec. p. 11. Disponible en: http://www.uca.edu.sv/investigacion/documentos/DocumentoUCA_FIAES.pdf
50. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* [Internet]. 2008 Apr 11 [cited 2013 Aug 10];8:117. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/117>
51. Hallan SJ, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug [cited 2013 Oct 31];17(8):2275–84. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/17/8/2275.long>
52. de Luisignat S, Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B, et al. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. *Fam Pract* [Internet]. 2005 Jun [cited 2013 Oct 31];22(3):234–41. Disponible en: <http://fampra.oxfordjournals.org/content/22/3/234.long>

53. Mathew TH, Corso O, Ludlow M, Boyle A, Cass A, Chadban SJ, et al. Screening for chronic kidney disease in Australia: a pilot study in the community and workplace. *Kidney Int Suppl.* 2010 Mar;(116):S9–16.

LOS AUTORES

Carlos M. Orantes Navarro (autor para correspondencia: doktorantes@gmail.com), médico nefrólogo. Coordinador de investigaciones en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud (MINSAL), San Salvador, El Salvador.

Raúl Herrera Valdés, médico nefrólogo. Asesor OPS, profesor titular e investigador titular de mérito, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba.

Miguel Almaguer López, médico nefrólogo. Asesor OPS, profesor auxiliar e investigador titular de mérito, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba.

Elsy G. Brizuela Díaz, doctora en medicina. Región de salud metropolitana, San Salvador, El Salvador.

Lilian Núñez, doctora en medicina, directora de la unidad de salud especializada comunitaria Monseñor Romero, Bajo Lempa, departamento de Usulután, El Salvador.

Nelly P. Alvarado Ascencio, doctora en medicina. Región de salud occidental, Ministerio de Salud, Santa Ana, El Salvador.

E. Jackeline Fuentes de Morales, doctora en medicina. Máster en salud pública. Directora UCSF-E San Miguel, San Miguel, El Salvador.

Héctor D. Bayarre Vea, doctor en medicina especializado en bioestadística. Profesor titular, Escuela Nacional de Salud Pública, La Habana, Cuba.

Juan Carlos Amaya Medina, médico nefrólogo. UCSF-E del Bajo Lempa, Usulután, El Salvador.

Denis J. Calero Brizuela, médico residente de nefrología. Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba.

Xavier F. Vela Parada, doctor en medicina. Unidad de Investigación en Salud Renal, Instituto Nacional de Salud. MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Susana M. Zelaya Quezada, doctora en medicina. Unidad de Investigaciones en Salud Renal, Instituto Nacional de Salud, MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Delmy V. Granados Castro, doctor en medicina. Unidad de Investigaciones en Salud Renal, Instituto Nacional de Salud, MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Patricia Orellana de Figueroa, técnica de laboratorio. Coordinadora de la red nacional de laboratorios clínicos, Instituto Nacional de Salud, MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Recibido: 31 de octubre, 2013

Aprobado: 22 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado N, et al. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en los adultos de las comunidades agrícolas salvadoreñas. Traducido de MEDICC Rev. 2014 Apr;16(2):23–30. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=351>

Epidemiology of Chronic Kidney Disease in Adults of Salvadoran Agricultural Communities

Carlos M. Orantes MD, Raúl Herrera MD PhD DrSc, Miguel Almaguer MD, Elsy G. Brizuela MD, Lilian Núñez MD, Nelly P. Alvarado MD MPH, E. Jackeline Fuentes MD MPH, Héctor D. Bayarre MD PhD, Juan Carlos Amaya MD, Denis J. Calero MD, Xavier F. Vela MD, Susana M. Zelaya MD, Delmy V. Granados MD, Patricia Orellana

ABSTRACT

INTRODUCTION In El Salvador, chronic kidney disease is a serious and growing public health problem. Chronic renal failure was the first cause of hospital deaths in men and the fifth in women in 2011.

OBJECTIVE Determine prevalence of CKD, CKD risk factors (traditional and nontraditional) and renal damage markers in the adult population of specific rural areas in El Salvador; measure population distribution of renal function; and identify associated risk factors in CKD patients detected.

METHODS A cross-sectional analytical epidemiological study was conducted based on active screening for chronic kidney disease and risk factors in persons aged ≥ 18 years during 2009–2011. Epidemiological and clinical data were gathered through personal history, as well as urinalysis for renal and vascular damage markers, determinations of serum creatinine and glucose, and estimation of glomerular filtration rates. Chronic kidney disease cases were confirmed at three months. Multiple logistical regression was used for statistical analysis.

RESULTS Prevalence of chronic kidney disease was 18% (23.9% for men and 13.9% for women) in 2388 persons: 976 men and 1412

women from 1306 families studied. Chronic kidney disease with neither diabetes nor hypertension nor proteinuria ≥ 1 g/L (51.9%) predominated. Prevalence of chronic renal failure was 11% (17.1% in men and 6.8% in women). Prevalence of renal damage markers was 12.5% (higher in men): microalbuminuria, 6.9%; proteinuria (0.3 g/L), 1.7%; proteinuria (1g/L), 0.6%; proteinuria (2 g/L), 0.4 %; and hematuria, 1.5%. Prevalence of chronic kidney disease risk factors was: diabetes mellitus, 9%; hypertension, 20.9%; family history of chronic kidney disease, 16.5%; family history of diabetes mellitus, 18.5%; family history of hypertension, 30.6%; obesity, 21%; central obesity, 24.9%; NSAID use, 84.2%; smoking, 9.9%; alcohol use, 15%; agricultural occupation, 31.2%; and contact with agrochemicals, 46.7%. Chronic kidney disease was significantly associated with male sex, older age, hypertension, agricultural occupation, family history of chronic kidney disease and contact with the agrochemical methyl parathion.

CONCLUSIONS The results of this study support suggestions from other research that we are facing a new form of kidney disease that could be called agricultural nephropathy.

KEYWORDS Chronic renal failure, nondiabetic chronic kidney disease, nephrotoxicity, chronic tubulointerstitial nephropathy, El Salvador

INTRODUCTION

The global epidemic of chronic kidney disease (CKD) and consequent burgeoning demand for renal replacement therapy overwhelm health budgets of developing countries,[1] and only a few countries have economies robust enough to cope with growing CKD challenges.[2] The main traditional CKD causes reported worldwide are diabetes mellitus (DM) (responsible for 30%–40% of cases) and hypertension (HT) (25%–30%), mainly associated with cardiovascular risk factors and unhealthy lifestyles.[2–4] Glomerulonephritis and unknown causes are more frequent in Asia and sub-Saharan Africa than in the developed world.[5]

Environmental toxins known to increase CKD risk include chronic exposure to: heavy metals (lead, cadmium, arsenic, mercury and uranium);[6–9] agrochemicals;[6,10–12] nephrotoxic substances such as aristolochic acid, found in starfruit (*Averrhoa carambola* L., associated with Balkan endemic nephropathy);[5,6,13] and some Chinese medicinal plants.[14,15] Other CKD risk factors are chronic use of drugs such as NSAIDs, nephrotoxic antibiotics,[16] and sequelae of acute damage from poisoning, hypovolemia, obstruction or other causes.[17]

An increase in CKD incidence has been described in poor agricultural communities of Egypt, India and Sri Lanka.[8,11,18–21] Nontraditional risk factors, identified in several studies in these countries, are toxic, environmental and occupational. There appears to be a complex interaction between poor working conditions, notably inadequate handling of agrochemical mixtures—

many of which are banned—used in large amounts and without protection; and prolonged, intense physical effort at high temperatures, with insufficient hydration.[22,23]

In Sri Lanka (2013), WHO recognized that CKD is associated with environmental contaminants, particularly heavy metals (cadmium and arsenic) contained in agricultural pesticides and fertilizers.[24–26]

In Central America and southern Mexico, an alarming CKD increase has been noted in the last two decades.[22,23,27–32] Epidemiological studies have found a high prevalence in agricultural areas, predominantly in men, mainly aged <60 years, exposed to agrochemicals in combination with other risk factors.[28–31]

Several efforts have been made in the region to characterize CKD that is not associated with traditional risk factors. Two etiologic hypotheses—both multifactorial but emphasizing different primary triggers—have been posited: one related to heat stress with repeated episodes of rhabdomyolysis and dehydration;[27,32] the other related to toxic exposures at work and in the environment of agricultural communities, coupled with presence of the aforementioned factors (harmful by themselves), which potentiate effects of prolonged, intensive use of agrochemicals.[29]

CKD constitutes a serious health problem in El Salvador. The Ministry of Health's (MINSAL, the Spanish acronym) annual report for 2011–2012 stated that chronic renal failure (CRF) was

the third cause of hospital death in adults: the first in men and fifth in women, with a case fatality of 12.6%.[33] In the 1990s, what appeared to be a different kind of CKD began to emerge in Salvadoran agricultural communities.[29–31] However, knowledge is incomplete concerning CKD frequency and distribution in the general population, and also about the clinical, physiopathological, anatomopathological and toxicoepidemiological characteristics of the CKD of nontraditional etiology in Salvadoran rural communities.

These knowledge gaps motivated this study, *NefroSalva Epidemiológico*. Objectives were to determine prevalence of CKD, CKD risk factors (traditional and nontraditional) and renal damage markers in the adult population of specific rural areas in El Salvador; measure population distribution of renal function; and identify associated risk factors in CKD patients detected.

METHODS

NefroSalva was carried out by the Renal Health Research Unit of MINSAL's National Health Institute, supported by FOSALUD (El Salvador's Health Solidarity Fund, based on tax revenue from tobacco, alcohol and firearms). The research team included Salvadoran doctors, nurses, clinical laboratory technicians, epidemiologists, community health promoters and nephrologists, with collaboration by students from the University of El Salvador Faculty of Medicine and Cuba's Latin American Medical School, and active participation by community health committees in the areas studied. Experts from Cuba's Nephrology Institute served as PAHO advisors to the study.

An analytical cross-sectional study was carried out in 2009–2011, combining epidemiological and clinical elements, including active screening for CKD cases and risk factors in the population aged ≥ 18 years in three impoverished regions of El Salvador: Bajo Lempa (Usulután Department), Guayapa Abajo (Ahuachapán Department) and Las Brisas (San Miguel Department).

Agricultural communities studied *Bajo Lempa* is a rural region on the banks of the Lempa River in eastern El Salvador,[34] an area of elevated CKD prevalence where communities are mainly dependent on agriculture.[29,31] *Guayapa Abajo* is an agricultural region (primarily sugarcane) in western El Salvador, with no previous epidemiological studies of CKD. *Las Brisas* in eastern El Salvador comprises suburban communities around San Miguel (capital of the department of the same name), and is the site of a former storage depot for toxaphene, known to have severe toxic effects on the kidney, liver and nervous system (banned by USEPA since 1990).[35] The abandoned depot was dismantled by Las Brisas residents. According to El Salvador's Ministry of Environment and Natural Resources, toxaphene residues were found in nine of ten wells tested in 2009.[36]

Our study was carried out in two phases:

- Active screening for CKD, risk factors, renal damage markers in urine, and estimation of kidney function in the population
- Three months later, confirmation of renal damage markers in urine, stratification by CKD stages and analysis of association with risk factors in CKD patients

Study universe and population A door-to-door census identified 5018 persons (1306 families) in 11 communities studied in the 3

regions. Included were 2388 permanent residents aged ≥ 18 years in the 11 communities (976 men, 1412 women).

Study variables Displayed in Table 1.

Procedures *Registration and coding* Each patient was assigned a registration code for subsequent clinical monitoring.

Clinical history and physical examination were done to obtain personal information, personal and family medical history, and occupational and behavioral risks; plus physical measurements (weight, height, blood pressure, waist circumference).

Laboratory analyses A first morning urine sample was analyzed with reactive strips and strip-reading equipment, Multistix®10 SG Reagent Strip for Urinalysis (Bayer, USA). A 10-mL fasting venous blood sample was drawn to measure creatinine, glucose, cholesterol and triglycerides. Samples were processed in a laboratory installed in each region and equipped with a Cobas C111 spectrophotometer (Roche, Germany) and corresponding reagents.

Quality control, procedure standardization and data validation All measuring instruments and tools were calibrated to ensure data quality and consistency. Laboratory analyses were performed per manufacturers' specifications using appropriate controls. Measurements and analyses were done by trained and certified personnel.

Data analysis Data were stored using Microsoft Excel for later export to SPSS 11.5 for Windows. Prevalence (%) was obtained for CKD, CRF and remaining study variables.

Contingency tables were created for bivariate analysis to explore CKD risk factors and eliminate those exceeding a significance threshold ($p \leq 0.05$). The independence test, Bartholomew test and chi-square test for regression were used, depending on whether the variable was nominal, ordinal or quantitative. To avoid collinearity in the multiple regression model, associations were first assessed using the chi-square test for qualitative variable independence with a correlation coefficient (phi or Cramer's V, depending on whether the tables used 1 df or >1 df, respectively). The Pearson correlation coefficient (p) was used to assess associations for quantitative variables, a correlation >0.8 considered significant.

Later, logistic regression was applied to binary response variables to determine probability of developing CKD related to each risk factor, as well as simultaneous estimation of the pure or absolute influence of each factor on CKD or CRF risk while controlling for the others. The *Enter* method was used (which introduces all variables at the same time, instead of step by step). Variables whose coefficients were significantly different from 0 ($p < 0.05$), were identified using the Wald Test. Finally, the prevalence odds ratio (POR) was estimated for each variable and by intervals for each variable selected.

Model goodness of fit was evaluated using the Hosmer-Lemeshow chi-square test. The model was considered to fit if the probability of association with the statistical test was <0.05 .

Ethical considerations Written informed consent was obtained from all participants, who agreed with publication of their results, ensuring confidentiality. All patients received clinical followup by health services.

Table 1: Study variables

Variable	Description		
Age (years)	Continuous variable (dichotomized 18–59, ≥60)		
Sex	Male, female		
Risk factors	Self report of:		
	Family history of CKD, DM, HT		
	Personal history of DM, HT		
	Current or past tobacco use		
	Current or past alcohol use		
	Use of NSAIDs, medicinal plants, antibiotics		
	Occupation		
Blood pressure (mmHg) JNC7-2003 classification[37]		Systolic	Diastolic
	Normal	<120	<80
	Pre-hypertension	120–139	80–89
	Hypertension I	140–159	90–99
	Hypertension II	≥160	≥100
Hypertension	Known HT (prior physician diagnosis) Diagnosed in study		
Diabetes mellitus	Prior physician diagnosis or 8-hour fasting plasma glucose ≥126 mg/dL		
Pre-diabetes (impaired fasting plasma glucose, mg/dL)	100–125		
Nutritional status (BMI, kg/m ²)	Underweight	<18.5	
	Normal weight	18.5–24.9	
	Overweight	25.0–29.9	
	Obese	≥30	
Central obesity (waist circumference, cm)	Men >102, women >88		
Urinary markers of renal damage	Proteinuria, hematuria, proteinuria with hematuria, microalbuminuria Persistent positivity in 2 of 3 samples over ≥3 months		
Proteinuria	Positive: ≥1+ (0.3 g/L)		
Hematuria	Positive: ≥1+ (25 erythrocytes/μL)		
Proteinuria with hematuria	Positive: ≥1+ on both tests		
Albuminuria (mg albumin per g protein)	Normal: <30 Microalbuminuria: 30–300 Macroalbuminuria: >300		
CKD[37,38]	Persistence of renal damage markers for ≥3 months or GFR <60		
CKD stage classification by GFR* (mL/min/1.73 m ²)[38,39]	1: damage markers, GFR ≥90 2: damage markers, GFR 60–89 3a: GFR 45–59 3b: GFR 30–44 4: GFR 15–29 5: GFR <15 Chronic renal failure: stages 3–5		
Nondiabetic CKD	CKD without DM, or with DM but neither albuminuria nor proteinuria		
Diabetic CKD	CKD with DM and albuminuria or proteinuria for ≥3 months		

BMI: Body mass index CKD: chronic kidney disease

DM: diabetes mellitus

GFR: glomerular filtration rate

HT: hypertension

*calculated by MDRD formula[39] on mean of 2 creatinine levels measured ≥3 months apart by enzymatic method (SIEMENS, USA)

Alcohol and tobacco use were more common in men (27.2% and 18.6%, respectively) than in women (6.7% and 3.9%, respectively). Use of NSAIDs was similar in both sexes (84% in men, 84.3% in women), likewise of medicinal plants (50.5% in men, 52.3% in women). Starfruit consumption was not reported.

Men were more likely than women to be agricultural workers (54.3% vs. 15.2%) and to have contact with agrochemicals (66.5% vs. 33.1%) (Table 2). Eleven products were responsible for most direct agrochemical exposures: most frequently, organophosphate insecticides (methyl parathion, methamidophos, phoxim), bipyridylum herbicides (paraquat) and phenoxyacetic herbicides (2,4-D, hedonal).

HT was found in 17.7% of men and 23% of women. DM was not significantly different between men and women (8.5% vs. 9.3%). High prevalence of overweight was reported (28.6% in men, 28% in women). Obesity and central obesity were more frequent in women (26.1% and 30.7%, respectively) than in men (16.1% and 16.5%, respectively) (Table 2).

Renal damage markers and CKD prevalence are displayed in Table 3. These markers were found in 12.5% of the study population, more frequently in men than in women (16.3% vs. 9.8%). The most frequent marker was microalbuminuria (6.9%). Some 5.6% of the sample had glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min/1.73 m² body surface area with no renal damage markers. GFR steadily decreased with age and was lower in men of all age groups.

CKD prevalence was 18% (431/2388 persons); prevalence in men (23.9%, 234/976) almost double that of women (13.9%, 197/1412). Overall CRF prevalence was 11% (263/2388): 17.1% (167/976) in men and 6.8% (96/1412) in women, for a prevalence ratio of 2.5 for male sex (Table 3).

In the population aged 18–59 years, CKD prevalence was 14.1% (17.6% in men, 11.8% in women). CKD prevalence in those aged ≥60 years was 40.7% (57% in men, 27.6% in women) (Table 3). The largest number of CKD cases was in the younger age group in all three communities.

RESULTS

CKD-related risk factor prevalences in the study population are displayed in Table 2. Only 14.8% of the population were aged ≥60 years. Family history of CKD was found in 16.5%, of DM in 18.5% and of HT in 30.6%.

CKD prevalence in people working in agriculture at the time of the study was 26.8% (31.3% in men and 15.8% in women).

More than half the population in Bajo Lempa and Guayapa Abajo communities worked in agriculture (51.9% and 72.1%, respec-

Table 2: Prevalence of CKD risk factors in adults of Salvadoran agricultural communities, 2009–2011

Risk factor	Bajo Lempa n = 1215 (534 men, 681 women)			Guayapa Abajo n = 595 (259 men, 336 women)			Las Brisas n = 578 (183 men, 395 women)			Total n = 2388 (976 men, 1412 women)		
	M n (%)	F n (%)	Total n (%)	M n (%)	F n (%)	Total n (%)	M n (%)	F n (%)	Total n (%)	M n (%)	F n (%)	Total n (%)
Age ≥60 years	85 (15.9)	69 (10.1)	154 (12.7)	49 (18.9)	59 (17.6)	108 (18.2)	24 (13.1)	68 (17.2)	92 (15.9)	158 (16.2)	196 (13.9)	354 (14.8)
Family history of CKD	104 (19.5)	119 (17.5)	223 (18.4)	43 (16.6)	53 (15.8)	96 (16.1)	21 (11.5)	54 (13.7)	75 (13.0)	168 (17.2)	226 (16.0)	394 (16.5)
Family history of DM	119 (22.3)	139 (20.4)	258 (21.2)	39 (15.1)	65 (19.3)	104 (17.5)	20 (10.9)	60 (15.2)	80 (13.8)	178 (18.2)	264 (18.7)	442 (18.5)
Family history of HT	179 (33.5)	226 (33.2)	405 (33.3)	87 (33.6)	97 (28.9)	184 (30.9)	42 (23.0)	100 (25.3)	142 (24.6)	308 (31.6)	423 (30.0)	731 (30.6)
Current tobacco use	124 (23.2)	22 (3.2)	146 (12.0)	50 (19.3)	4 (1.2)	54 (9.1)	8 (4.4)	29 (7.3)	37 (6.4)	182 (18.6)	55 (3.9)	237 (9.9)
Past tobacco use	123 (23.0)	41 (6.0)	164 (13.5)	64 (24.7)	23 (6.8)	87 (14.6)	6 (3.3)	20 (5.1)	26 (4.5)	193 (19.8)	84 (5.9)	277 (11.6)
Current alcohol use	159 (29.8)	40 (5.9)	199 (16.4)	93 (35.9)	16 (4.8)	109 (18.3)	13 (7.1)	38 (9.6)	51 (8.8)	265 (27.2)	94 (6.7)	359 (15.0)
Medicinal plant use	311 (58.2)	446 (65.5)	757 (62.3)	130 (50.2)	181 (53.9)	311 (52.3)	52 (28.4)	111 (28.1)	163 (28.2)	493 (50.5)	738 (52.3)	1231 (51.5)
NSAID use	424 (79.4)	559 (82.1)	983 (80.9)	243 (93.8)	313 (93.2)	556 (93.4)	153 (83.6)	318 (80.5)	471 (81.5)	820 (84.0)	1190 (84.3)	2010 (84.2)
Agricultural occupation	311 (58.2)	74 (10.9)	385 (31.7)	200 (77.2)	96 (28.6)	296 (49.7)	19 (10.4)	45 (11.4)	64 (11.1)	530 (54.3)	215 (15.2)	745 (31.2)
Contact with agrochemicals	396 (74.2)	237 (34.8)	633 (52.1)	209 ^a (82.9)	123 ^b (37.4)	332 ^c (57.1)	44 (24.0)	107 (27.1)	151 (26.1)	649 (66.5)	467 (33.1)	1116 (46.7)
Hypertension	52 (9.7)	78 (11.5)	130 (10.7)	59 (22.8)	97 (28.9)	156 (26.2)	62 (33.9)	150 (38.0)	212 (36.7)	173 (17.7)	325 (23.0)	498 (20.9)
Diabetes mellitus	42 (7.9)	66 (9.7)	108 (8.9)	30 (11.6)	43 (12.8)	73 (12.3)	11 (6.0)	23 (5.8)	34 (5.9)	83 (8.5)	132 (9.3)	215 (9.0)
Overweight	153 (28.7)	205 (30.1)	358 (29.5)	67 (25.9)	107 (31.8)	174 (29.2)	49 (26.8)	83 (21.0)	132 (22.8)	279 (28.6)	395 (28.0)	674 (28.2)
Obesity	76 (14.2)	192 (28.2)	268 (22.1)	31 (12.0)	91 (27.1)	122 (20.5)	25 (13.7)	86 (21.8)	111 (19.2)	157 (16.1)	369 (26.1)	501 (21.0)
Central obesity	109 (20.4)	81 (11.9)	190 (15.6)	28 (10.8)	204 (60.7)	232 (39.0)	24 (13.1)	148 (37.5)	172 (29.8)	161 (16.5)	433 (30.7)	594 (24.9)

^an = 252 ^bn = 329 ^cn = 581

CKD: chronic kidney disease

DM: diabetes mellitus

HT: hypertension

tively), but only 13.5% did so in Las Brisas, the area of highest CKD (21.1%) prevalence, followed by Guayapa Abajo (20.5%) and Bajo Lempa (15.4%). In Guayapa Abajo and Bajo Lempa communities, CKD prevalence in men was more than twice that in women; while in Las Brisas, prevalence was similar, 21.5% in women and 20.2% in men (Table 3).

In general, prevalence decreases by CKD stage, but with an upward “bulge” from stage 2 to 3 (Figure 1). Most CKD patients (59.9%) had no DM, HT or proteinuria.

In the Bajo Lempa communities, male sex, age ≥60 years, agricultural occupation, family history of HT, and HT were significantly associated with CKD in univariate analysis. The logistic model revealed that likelihood of developing CKD was strongly influenced by male sex, aging, HT and agricultural occupation. CKD risk increased 4.5 times for age ≥60 years versus 18–59 years (POR 4.5, 95% CI 2.861–6.932). Agricultural activity doubled CKD risk compared to other occupations (POR 2.4, 95% CI

1.504–3.682); male sex almost doubled CKD probability (POR 1.9, 95% CI 1.145–2.442), as did HT (POR 1.8, 95% CI 1.198–2.753) and having a first-degree relative with HT (POR 1.9, 95% CI 1.139–2.364).

In Guayapa Abajo communities, age ≥60 years and agricultural occupation were significantly associated with CKD in univariate analysis. The logistic model showed that for age ≥60 years almost quadrupled CKD risk (POR 3.7, 95% CI 2.012–6.880), while agricultural occupation tripled CKD risk (POR 3.1, 95% CI 1.470–6.505).

In Las Brisas communities, age ≥60, family history or presence of HT, family history of CKD, tobacco use, family history of DM, and contact with the agrochemicals methyl parathion and methomyl were significantly associated with CKD in univariate analysis. The logistic model revealed that exposure to methyl parathion increased CKD probability by 2.6 times (POR 2.6, 95% CI 1.239–5.448).

Table 3: Prevalence of renal damage markers and CKD in Salvadoran agricultural communities, 2009–2011

Variable	Bajo Lempa (n = 1215)			Guayapa Abajo (n = 595)			Las Brisas (n = 578)			Total (n = 2388)		
	n (%)			n (%)			n (%)			n (%)		
	M n = 534	F n = 681	Total n = 1215	M n = 259	F n = 336	Total n = 595	M n = 183	F n = 395	Total n = 578	M n = 976	F n = 1412	Total n = 2388
Renal damage markers	91 (17.0)	56 (8.2)	147 (12.1)	47 (18.1)	33 (9.8)	80 (13.4)	21 (11.5)	50 (12.7)	71 (12.3)	159 (16.3)	139 (9.8)	298 (12.5)
Microalbuminuria	43 (8.1)	28 (4.1)	71 (5.8)	25 (9.7)	19 (5.7)	44 (7.4)	15 (8.2)	34 (8.6)	49 (8.5)	83 (8.5)	81 (5.7)	164 (6.9)
Macroalbuminuria	4 (0.7)	0	4 (0.3)	7 (2.7)	4 (1.2)	11 (1.8)	3 (1.6)	8 (2.0)	11 (1.9)	14 (1.4)	12 (0.8)	26 (1.1)
Proteinuria 1+ (0.3 g/L)	30 (5.6)	3 (0.4)	33 (2.7)	6 (2.3)	0	6 (1.0)	0	2 (0.5)	2 (0.3)	36 (3.7)	5 (0.4)	41 (1.7)
Proteinuria 2+ (1 g/L)	2 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.2)	8 (3.1)	2 (0.6)	10 (1.7)	2 (1.1)	0	2 (0.3)	12 (1.2)	3 (0.2)	15 (0.6)
Proteinuria 3+ (2 g/L)	6 (1.1)	1 (0.1)	7 (0.6)	0	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.6)	3 (0.2)	9 (0.4)
Hematuria	5 (0.9)	22 (3.2)	27 (2.2)	1 (0.4)	4 (1.2)	5 (0.8)	1 (0.5)	4 (1.0)	5 (0.9)	7 (0.7)	30 (2.1)	37 (1.5)
Proteinuria + hematuria	2 (0.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
GFR <60 mL/min/1.73 m ² without renal damage markers	31 (5.8)	9 (1.3)	40 (3.3)	28 (10.8)	14 (4.2)	42 (7.1)	16 (8.7)	35 (8.9)	51 (8.8)	75 (7.7)	58 (4.1)	133 (5.6)
CRF prevalence	85 (15.9)	22 (3.2)	107 (8.8)	58 (22.4)	21 (6.3)	79 (13.3)	24 (13.1)	53 (13.4)	77 (13.3)	167 (17.1)	96 (6.8)	263 (11.0)
CKD prevalence	122 (22.8)	65 (9.5)	187 (15.4)	75 (28.9)	47 (13.9)	122 (20.5)	37 (20.2)	85 (21.5)	122 (21.1)	234 (23.9)	197 (13.9)	431 (18.0)
CKD prevalence, ≥60 years	49 (57.6) n = 85	18 (26.1) n = 69	67 (43.5) n = 154	33 (67.3) n = 49	18 (30.5) n = 59	51 (47.2) n = 108	8 (33.3) n = 24	18 (26.5) n = 68	26 (28.3) n = 92	90 (57.0) n = 158	54 (27.6) n = 196	144 (40.7) n = 354
CKD prevalence, <60 years	73 (16.3) n = 449	47 (7.7) n = 612	120 (11.3) n = 1061	42 (20.0) n = 210	29 (10.5) n = 277	71 (14.6) n = 487	29 (18.2) n = 159	67 (20.5) n = 327	96 (19.8) n = 486	144 (17.6) n = 818	143 (11.8) n = 1216	287 (14.1) n = 2034
CKD prevalence, agricultural workers*	91 (29.3) n = 311	6 (8.1) n = 74	97 (25.2) n = 385	71 (35.5) n = 200	17 (17.7) n = 96	88 (29.7) n = 296	4 (21.1) n = 19	11 (24.4) n = 45	15 (23.4) n = 64	166 (31.3) n = 530	34 (15.8) n = 215	200 (26.8) n = 745
CKD prevalence, non-agricultural workers*	31 (13.9) n = 223	59 (9.7) n = 607	90 (10.8) n = 830	4 (6.8) n = 59	30 (12.5) n = 240	34 (11.4) n = 299	29 (19.3) n = 150	67 (20.9) n = 320	96 (20.4) n = 470	64 (14.8) n = 432	156 (13.4) n = 1167	220 (13.8) n = 1599

CKD: chronic kidney disease CRF: chronic renal failure
* Occupation not recorded for 44 Las Brisas residents

GFR: glomerular filtration rate

DISCUSSION

Our results show a clear vulnerability in these poor agricultural communities to increased risk of CKD development, progression and complications. This is consistent with research on low socioeconomic status and CKD severity in 1657 patients in the United Kingdom, which demonstrated that patients with lower economic status had greater risk of decreased GFR, after adjusting for other sociodemographic, behavioral, and clinical variables.[40]

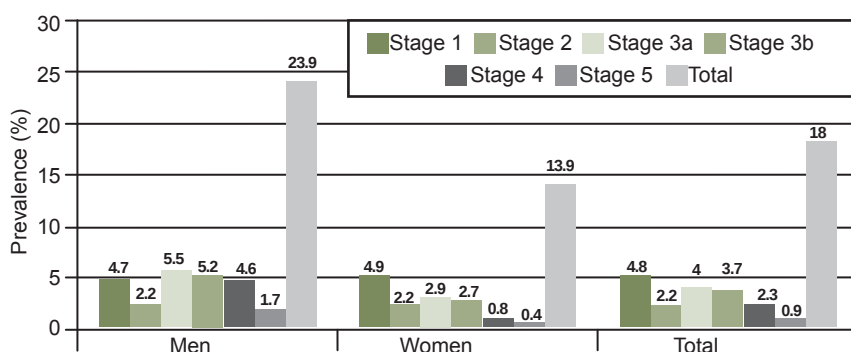
The substantial prevalences we observed of family history of CKD, DM and HT could suggest increased genetic susceptibility to these conditions and/or predisposing environmental factors. They were similar to prevalences reported in other studies. For example, the KEEP-Japan study reported prevalence of family history of these conditions in the general population as 1.2%; 32.7% and 58.7%, respectively.[41] In Latin America, the KEEP-Mexico and KEEP-Jalisco studies reported a 52% prevalence of family history of CKD, and 23% prevalence DM and HT together.[42]

We found higher population prevalence of DM than reported in most studies from other countries: USA (1999–2004) 10.3% and (2008) 7%.[39,43] Spain 9.2%.[44] Cuba 5.4%.[45] and Mexico 8%.[46] HT prevalence in this study was lower or similar to that seen elsewhere: USA (1999–2004) 29%.[43] Spain 24.1%.[44] Cuba 30%.[45] and Mexico 7.7%–10% and 31%.[42,46]

Prevalence of current or previous tobacco use was close to that found in the Nefrolempa 2009[29] study and in a rural community study in Mexico.[47] Prevalence of alcohol use was high in men, recalling the hypothesis from a Nicaragua study linking CKD with a homemade alcohol (known as *lija*).[48] Our study did not determine the most frequently consumed types of alcohol.

The prevalence we found of overweight and obesity (the latter particularly in women) is consistent with international rates reported,[40,42–45] and indicates both need and scope for primary prevention, since obesity is associated with vascular and renal damage.

Figure 1: CKD prevalence by age and sex in Salvadoran agricultural communities, 2009–2011 (n = 2388, 976 men, 1412 women)



The high prevalence of pesticide exposure in our study is not surprising. A 2007–2008 study on pesticide contamination in Bajo Lempa detected dieldrin in shrimp culture ponds at concentrations of 0.085–0.182 ng/mL, 1.5 times higher than USEPA limits. Dieldrin was used for cotton crops until its agricultural use was banned in El Salvador in 1986. Six of the ten pesticides reported in our study were found in shrimp culture ponds: heptachloride, endrin, dieldrin and DDT metabolites—DDD and DDE. All of these are known to persist in soil as well.[49]

In Nicaragua, increased CKD rates in farmers aged <60 years were associated with pesticide exposure, dehydration, alcohol consumption, exposure to heavy metals and living at low altitudes.[48] Studies in Sri Lanka have found association between bipyridylum (paraquat and diquat) and organophosphate poisoning with repeated episodes of acute renal failure.[10]

In a recent study, Jayasumana described a chronic kidney disease of uncertain etiology affecting Sri Lankan agricultural communities, with predominance in men and onset in adolescence. He examined 125 patients and found skin hyperpigmentation on palms of the hands and soles of the feet; and toxicological studies demonstrated arsenic in biological samples. He concluded that the disease represented a new type of nephropathy, probably caused by arsenic poisoning with contributions by heavy metals and pesticide residues, and potentiated by heat stress, chronic repeated dehydration, poor quality drinking water and genetic susceptibility.[18] Also in Sri Lanka, Athuraliya detected histopathological findings demonstrating tubulointerstitial nephritis with or without nonspecific interstitial lymphocytic infiltration associated with glomerular atrophy and glomerular loss.[19] CKD in Sri Lanka is characterized by tubular proteinuria—usually alpha 1 and beta 2 microglobulin and elevated tubular proteinuria due to NGAL (>300 ng/mg creatinine/dL)—without edema.[19]

In our study, the relative absence of urinary renal damage markers, even in many patients in advanced CKD stages, strengthens the possibility of primary tubulointerstitial damage rather than glomerular impairment. Together with the upward surge in prevalence at stage 3a, this suggests possible substantial underdetection of stages 1 and 2, in persons with CKD who cannot be diagnosed because screening at early stages depends on renal damage markers. If this is the case, there is an even larger CKD iceberg looming beneath the surface.

CKD prevalence in both sexes was higher than rates commonly reported internationally,[41–45,50–53] but CKD was twice as

frequent in men as in women from the earlier stages. The exception was Las Brisas, a community exposed to an agrochemical warehouse. Higher CKD prevalence in men than women in our study in part reflects the fact that men had high prevalences of both traditional and nontraditional risk factors for vascular and renal damage, the latter including poor working conditions, and contact with agrochemicals—some of which are highly toxic and/or banned by international conventions—without adequate protection. Only in Las Brisas was CKD prevalence similar in the two sexes, and it was the only community where men did not vastly outnumber women as farmworkers.

Reports on the CKD pandemic emphasize the increased burden on health systems with rising numbers of cases because of population aging, since risk increases with age.[2,3] However, in all three communities, the absolute number of CKD cases was higher in the group aged 18–59 years than in those aged ≥60 years: Such early onset and high CKD frequency in the economically active population has disastrous consequences for communities.

In our study, multiple logistic regression did not demonstrate statistically significant association of CKD with DM in any of the areas studied, contrary to the KEEP-Japan study, which reported a statistically significant POR of 1.71 for DM; KEEP-Japan's statistically significant POR of 3.42 for HT was similar to our finding.[41]

HT prevalence is higher in patients with CKD and varies inversely with GFR; it is both a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality and a progression factor for CKD. Some 80%–85% of CKD patients develop HT.[41] In our study, HT prevalence was higher in CKD patients, but the cross-sectional study design precludes establishing temporality, a limitation for interpreting the results.

Most CKD cases were not accompanied by DM, HT, or nephrotic proteinuria. CKD-associated factors revealed, according to the logistic model, that the possibility of developing CKD was strongly influenced by male sex, advanced age, agricultural occupation, HT, family history of HT and contact with the agrochemical methyl parathion. This reinforces the proposal of a new CKD with a different epidemiological pattern than hitherto predominating in most of the world, and that corresponds to the nephropathy described in agricultural communities of other Central American countries and Sri Lanka.[25,27–32,48] Accumulating evidence for the hypothesis of nephrotoxic environmental and occupational factors supports the need for more thoroughgoing investigation.

Among the study's limitations is the equation used to estimate kidney function; the MDRD formula is the most widely used in epidemiologic studies,[38,39] but underestimates GFR in young adults and overestimates it in elderly patients. This should be considered when analyzing age-specific results. Also, the equation was designed for the US white and Afro-American populations and requires validation for the Salvadoran population.

Nevertheless, the study design is useful to estimate population prevalence, identify possible risk factors, and to generate research

hypotheses. Its flexibility for studying associations between multiple exposures and multiple effects compensates for its limitations for assessing causation.

Finally, the information obtained has been useful for planning programs to meet the health care needs of the affected population. It was the basis for the primary care prevention component in MIN-SAL's health reform. Comprehensive care has been established in the regions studied. In Bajo Lempa, a multidisciplinary team has

been trained to provide prevention and treatment. Methodological and practical lessons from the study have been extended to other areas and have facilitated new health screening and interventions in other rural communities of El Salvador.

CONCLUSION

The results of this study reinforce the hypothesis emerging from other research suggesting a new nephropathy, which could be called agricultural nephropathy. 

REFERENCES

- Barsom RS. Chronic Kidney Disease in the developing world. *New Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 9 [cited 2013 Jun 15];354(10):997–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp058318>
- El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* [Internet]. 2005 [cited 2013 Sep 2];365(9456):331–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605177897>
- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, et al. US Renal Data System 2012 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Sep 6];61(1 Suppl 1):A7, e1–476. Available from: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)01404-7/fulltext](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)01404-7/fulltext)
- Shaw C, Pruthi R, Pitcher D, Fogarty D. UK Renal Registry 15th Annual Report: Chapter 2 UK RRT Prevalence in 2011: National and Centre-Specific Analyses. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Sep 6];123 Suppl 1:29–54. Available from: <http://www.karger.com/Article/Pdf/353321>
- Jha V, Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* [Internet]. 2013 Jul 20 [cited 2013 Aug 15];382(9888):260–72. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361360687X>
- Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2010 May 17 [cited 2013 Sep 3];17(3):254–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2010.03.011>
- Edwards JR, Prozialek WC. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2012 Dec 4];238(3):289–93. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2709710&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Gonick HC. Nephrotoxicity of cadmium & lead. *Indian J Med Res* [Internet]. 2008 Oct;128(4):335–52. Available from: <http://icmr.nic.in/ijmr/2008/october/1001.pdf>
- Sabbath E, Robles ML. Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados [Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity]. *Rev Nefrol* [Internet]. 2012 [cited 2013 Sep 3];32(3):279–86. Available from: http://scielo.escii.es/pdf/nefrologia/v32n3/revison_corta1.pdf. Spanish.
- Bandara JMRS, Senevirathna DMAN, Dasnayake DMRSB, Herath V, Bandara JMRP, Abeysekera T, et al. Chronic renal failure among farm families in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia). *Environ Geochem Health* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Jan 7];30(5):465–78. Available from: <http://www.springerlink.com/index/j418v18044554571.pdf>
- El Minshawy O. End-stage renal disease in the El-Minia Governorate, upper Egypt: An epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transplantation*. 2011 Sep;22 (5):1048–54.
- Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2013 Apr 15 [cited 2013 Aug 29];268(2):157–77. Available from: http://ac.els-cdn.com/S0041008X13000549/1-s2.0-S0041008X13000549-main.pdf?_tid=f99905fa-baae-11e3-b340-00000a0b0f6c&acdnat=1396474822_a40a562c708a4b520f99c685d75c4326
- Stefanović V, Polenaković M. Fifty years of research in Balkan endemic nephropathy: where are we now? *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2009 [cited 2013 Sep 7];51–6. Available from: <http://www.karger.com/Article/FullText/213081>
- Jha V. Herbal medicines and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 2010 Jun [cited 2013 Sep 3];15 Suppl 2:10–7. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1797.2010.01305.x/full>
- De Broe ME. Chinese herbs nephropathy and Balkan endemic nephropathy: toward a single entity, aristolochic acid nephropathy. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Sep 3];81(6):513–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.428>
- Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA. Drug-Induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management. *Drug Saf* [Internet]. 1991 Mar–Apr [cited 2013 Sep 8];6(2):131–47. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-199106020-00004>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):S1–138.
- Jayasumana MACS, Paranagama PA, Amarasinghe MD, Wijewardane KMRC, Dahanayake KS, Fonseka SI, et al. Possible link of chronic arsenic toxicity with Chronic Kidney Disease of unknown etiology in Sri Lanka. *J Nat Sci Res* [Internet]. 2013 [cited 2013 Sep 3];3(1):64–73. Available from: <http://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/view/4193>
- Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amarasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Dec;80(11):1212–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.258>
- Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol* [Internet]. 2011 Jul [cited 2013 Aug 27];12:32. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3143923&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Woo KT, Choong HL, Tan HB, Chin YM, Chan CM. On uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int* [Internet]. 2012 Jun [cited 2013 Aug 20];81(12):1277. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.56>
- El Salvador National Institute of Health. Declaración de San Salvador - Abordaje integral de la enfermedad renal túbulo-intersticial crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2013 [cited 2013 Sep 8]. 6 p. Available from: <http://www.salud.gob.sv/novedades/noticias/noticias-ciudadanos/235-abril-2013/1820--26-04-2013-declaracion-de-san-salvador-abordaje-integral-de-la-enfermedad-renal-tubulo-intersticial-cronica-de-centroamerica-ertcc-que-afecta-predominantemente-a-las-comunidades-agricolas.html>. Spanish.
- Pan American Health Organization. Chronic Kidney Disease in Agricultural Communities in Central America. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2013. p. 20.
- World Health Organization. Chronic Kidney Disease of Unknown Aetiology (CKDu). A New Threat to Health. Sri Lanka: World Health Organization; 2013. p. 2.
- Mendis S. Mission Report. Chronic Kidney Disease of Uncertain Aetiology (CKDu), Sri Lanka. Geneva: World Health Organization; 2011. p. 2.
- Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Mar 21];11(2):2125–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945589/>
- Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481–4.
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2005 Aug [cited 2014 Mar 21];(97):S31–3. Available from: <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n97s/full/4496413a.html>
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández 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.
- Trabanino R, Aguilar R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2002 [cited 2013 Sep 3];12(3):202–6. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v12n3/12875.pdf>. Spanish.
- García R, Domínguez J, Jansà JM, Oliver A. [Proteinuria and chronic renal failure in the coast of El Salvador: detection with low cost methods and associated factors]. *Nefrología* [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Aug 29];25(1):31–8. Available from: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P1-E239/P1-E239-S132-A3144.pdf>. Spanish, English.
- Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García R, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 24];59(4):531–40. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638611017859>

33. Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador. Informe de Labores 2012-2013 [Internet]. San Salvador: Ministry of Public Health and Social Assistance of El Salvador; 2013. p. 212. Available from: <http://www.salud.gob.sv/servicios/descargas/documentos/func-start-down/746/>. Spanish.
34. Hernández W. Nacimiento y Desarrollo del río Lempa [Internet]. San Salvador: SNET; 2005. p. 14. Available from: <http://www.snet.gob.sv/Geologia/NacimientoEvolucionRLempa.pdf>. Spanish.
35. United States Environmental Protection Agency, Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances. Protect yourself from pesticides: guide for pesticides handlers. Washington DC: United States Environmental Protection Agency; 2006 Jun. 109 p.
36. Ministry of the Environment and Natural Resources [Internet]. San Salvador: Ministry of Environment and Natural Resources (SV); [updated 2011 Jan 3]. Las huellas del Toxafeno; 2010 Dec 17 [cited 2013 Dec 12]. Available from: http://www.marn.gob.sv/index.php?option=com_content&view=article&catid=162:especiales&id=700:las-huellas-del-toxafeno-. Spanish.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560–72.
38. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011 Jul;80(1):17–28.
39. Bakris GL, McCullough PA, Collins AJ. Executive summary: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 2008 annual data report. Am J Kidney Dis [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Oct 31];53(4 Suppl 4):S1–2. Available from: [http://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(09\)00034-1/fulltext](http://www.ajkd.org/article/S0272-6386(09)00034-1/fulltext)
40. Bello AK, Peters J, Rigby J, Rahman AA, El Nahas M. Socioeconomic status and chronic kidney disease at presentation to a renal service in the United Kingdom. Clin J Am Soc Nephrol [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Oct 31];3(5):1316–23. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2518794&tool=pmc.entrez&rendertype=abstract>
41. Takahashi S, Okada K, Yanai M. The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) of Japan: results from the initial screening period. Kidney Int Suppl [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Aug 27];77(116):S17–23. Available from: <http://www.nature.com/kijournal/v77/n116s/full/ki2009539a.html>
42. Obrador GT, García G, Villa AR, Rubilar X, Olvera N, Ferreira E, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) México and comparison with KEEP US. Kidney Int Suppl [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Aug 27];77(116):S2–8. Available from: <http://www.nature.com/kijournal/v77/n116s/full/ki2009540a.html>
43. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States, 1999–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2007 Mar 2 [cited 2013 Oct 31];56(8):161–5. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm>
44. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. Nefrología [Internet]. 2010 [cited 2013 Sep 3];30(1):78–86. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3361355>
45. Valdez RH, López MA. Estudio epidemiológico en la comunidad de la enfermedad renal crónica, enfermedad cardiocerebrovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Estudio ISYS, Isla de la Juventud. Havana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 41–9. Spanish.
46. Velázquez O, Peralta M, Lara A, Pastelín G, Tapia R; Grupo ENSA 2000. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch Cardiol Mex [Internet]. 2002 Jan–Mar [cited 2013 Oct 31];72(1):71–84. Available from: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumenMain.cgi?IDARTICULO=4293>. Spanish.
47. Guerrero JF, Rodríguez M. Prevalencia de la hipertensión arterial y factores asociados en la población rural marginada. [Prevalence and risk factors related to systemic arterial hypertension in a rural marginated population]. Salud Publica Mex [Internet]. 1998 Jul–Aug [cited 2013 Oct 31];40(4):339–46. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341998000400006&lng=en&nrm=iso. Spanish.
48. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens L, 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.
49. de López NA, Dolores M, Lozano R. Determinación de la contaminación por plaguicidas en agua, suelo, sedimento y camarones en los cantones Salinas del Potrero y Salinas de Sisiguayo en la Bahía de Jiquilisco [Internet]. San Salvador: Americas New Initiative Fund (SV); 2008 Dec. p. 11. Available from: http://www.uca.edu.sv/investigacion/documentos/DocumentoUCA_FIAES.pdf. Spanish.
50. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. BMC Public Health [Internet]. 2008 Apr 11 [cited 2013 Aug 10];8:117. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/117>
51. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol. 2006 Aug [cited 2013 Oct 31];17(8):2275–84. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/17/8/2275.long>
52. de Lusignan S, Chan T, Stevens P, O'Donoghue D, Hague N, Dzregah B, et al. Identifying patients with chronic kidney disease from general practice computer records. Fam Pract [Internet]. 2005 Jun [cited 2013 Oct 31];22(3):234–41. Available from: <http://fampra.oxfordjournals.org/content/22/3/234.long>
53. Mathew TH, Corso O, Ludlow M, Boyle A, Cass A, Chadban SJ, et al. Screening for chronic kidney disease in Australia: a pilot study in the community and workplace. Kidney Int Suppl. 2010 Mar;(116):S9–16.

THE AUTHORS

Carlos M. Orantes Navarro (Corresponding author: doktorantes@gmail.com), nephrologist. Renal health research coordinator, National Health Institute, Ministry of Health (MINSAL), San Salvador, El Salvador.

Raúl Herrera Valdés, nephrologist. PAHO advisor. Full professor and distinguished researcher, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

Miguel Almaguer López, nephrologist. PAHO advisor. Associate professor and distinguished researcher, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

Elsy G. Brizuela Díaz, physician, Metropolitan Health Region, San Salvador, El Salvador.

Liliana Núñez, physician. Director, Bajo Lempa's Monseñor Romero Specialized Family Community Health Unit (UCSF-E), Usulután Department, El Salvador.

Nelly P. Alvarado Ascencio, physician. Western Health Region, MINSAL, Santa Ana, El Salvador.

E. Jackeline Fuentes de Morales, physician with a master of public health. Director, San Miguel UCSF-E, San Miguel, El Salvador.

Héctor D. Bayarre Vea, physician specializing in biostatistics. Full professor, National School of Public Health, Havana, Cuba.

Juan Carlos Amaya Medina, nephrologist, Bajo Lempa UCSF-E, Usulután, El Salvador.

Denis J. Calero Brizuela, nephrology resident, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

Xavier F. Vela Parada, physician, Renal Health Research Unit, National Health Institute, MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Susana M. Zelaya Quezada, physician, RHRU, National Health Institute, MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Delmy V. Granados Castro, physician, RHRU, National Health Institute, MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Patricia Orellana de Figueroa, laboratory technician. Coordinator of national clinical laboratory network, National Health Institute, MINSAL, San Salvador, El Salvador.

Submitted: October 31, 2013

Approved for publication: April 22, 2014

Disclosures: None

Errata:

The following errata have been corrected in all online versions of this article.

Page 25, Table 1, units of measurement for albuminuria are mg albumin per g creatinine.

Page 26, first complete paragraph, the last line should read, “Most CKD patients (51.9%) had no DM, HT or proteinuria.”