

Distribución espacial de la enfermedad renal crónica no especificada según el área cultivada y la temperatura del ambiente en El Salvador

Darcy R. VanDervort, Dina L. López, Carlos M. Orantes, David S. Rodríguez

RESUMEN

INTRODUCCIÓN La enfermedad renal crónica de causa desconocida (ERCcd) está apareciendo en diversas áreas geográficas del mundo. Los casos con enfermedad renal crónica no están asociados a los factores de riesgo típicos, como diabetes e hipertensión. La enfermedad es epidémica en El Salvador, en América Central, donde se diagnostica con creciente frecuencia en personas jóvenes, generalmente en hombres agricultores sin otros problemas de salud. Las presuntas causas incluyen la exposición a pesticidas (especialmente en los campos de caña de azúcar), estrés por calor y la exposición a metales pesados.

OBJETIVOS

Evaluar la relación entre los ingresos hospitalarios de enfermedad renal crónica no especificada (ERCne) y la enfermedad renal terminal no diabética (ERTnd) con la proximidad geográfica a las áreas cultivadas y la temperatura ambiental en El Salvador.

MÉTODOS

Se compararon los datos de la ERCne y la ERTnd con las variables ambientales, el área cultivada (indicador del uso de agroquímicos) y las altas temperaturas ambientales. Mediante el análisis de regresión ponderado geográficamente, se crearon dos modelos a partir de las tasas de ingresos hospitalarios por 1 000 habitantes para la ERCne reportada por los municipios desde 2006 hasta 2010 y la ERTnd reportada desde 2005 hasta 2010. Estas fueron comparadas con el porcentaje local de tierras cultivadas para cada tipo de cosecha (caña de azúcar, café, maíz, algodón, sorgo y frijoles) y la temperatura máxima promedio del ambiente; el agrupamiento de los datos se determinó mediante los índices de Moran. Los modelos geográficos bidimensionales ilustraron la distribución espacial de los parámetros.

RESULTADOS

El análisis de regresión bivariado ponderado geográficamente mostró correlación estadísticamente significativa entre las tasas de ingreso hospitalario por ERCne y por ERTnd y el porcentaje de área cultivada

de caña de azúcar, maíz, algodón, café y frijoles, así como la temperatura máxima promedio del ambiente. El porcentaje de área de cultivo de la caña de azúcar tuvo el mayor peso estadístico ($p \leq 0.001$; $R_p^2 = 0.77$ para la ERCne). El modelo estadísticamente más significativo en el análisis de regresión múltiple ponderado geográficamente para la ERCne incluyó el porcentaje del área cultivada con caña de azúcar, algodón y maíz ($p \leq 0.001$; $R_p^2 = 0.80$), mientras que para la ERTnd, incluyó el porcentaje del área cultivada con caña de azúcar, maíz, algodón y café ($R_p^2 = 0.52$). Los análisis univariados del índice de Moran de ERCne y ERTnd (0.20 y 0.33, respectivamente) indicaron algún grado de agrupamiento. La temperatura ambiental no mejoró los modelos de regresión multivariados ponderados geográficamente para la ERCne o la ERTnd. El índice de Moran univariado local con un valor positivo relativamente alto y con significación estadística (0.3–1.0, $p \leq 0.05$) indicó agrupamiento positivo entre la tasa de ingresos hospitalarios de ERCne y el porcentaje de área cultivada de caña de azúcar y de algodón. Las respuestas positivas más elevadas para los valores de agrupamientos no se ubicaron consistentemente en las cercanías de las zonas geográficas con más elevada temperatura; hubo algunos agrupamientos positivos en regiones de bajas temperaturas. Los agrupamientos de ERTnd se observaron, además, en algunas áreas de relativamente baja incidencia de enfermedad renal crónica en el oeste de El Salvador.

CONCLUSIONES

La alta temperatura no parece influir notablemente en la existencia de indicadores sustitutos (proxies) de ERCne. La ERCcd en El Salvador aumenta en la proximidad a las zonas agrícolas donde se aplican los agroquímicos, especialmente en los cultivos de la caña de azúcar. Los hallazgos preliminares de este estudio ecológico sugieren la necesidad de más investigaciones para valorar y cuantificar la presencia de agroquímicos específicos en las áreas con elevada ERCcd.

PALABRAS CLAVE Enfermedad renal crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal terminal, regresión ponderada geográficamente, caña de azúcar, agroquímicos, El Salvador

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es la pérdida lenta de la función del riñón a lo largo del tiempo, que deja al organismo sin la adecuada capacidad para la filtración de las sustancias de desecho. En el 2013, se estimó que la ERC afecta entre 8 y 16% de la población mundial.[1] La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la ERC en estadios que incrementan su severidad según se reduce la tasa de filtración glomerular (TFG).[2] La ERC puede proceder de daño de los túbulos renales, el intersticio, los glomérulos y los vasos sanguíneos.[3] El estadio terminal de la ERC es conocido como enfermedad renal terminal (ERT), es irreversible y requiere de tratamiento con diálisis o trasplante renal.[3]

En las últimas décadas, ha surgido una creciente preocupación acerca de la ERC de causa desconocida (ERCcd), emergente en diversas áreas geográficas, que incluyen Sri Lanka,[4] India,[5] y

algunos países de América Central (El Salvador, Nicaragua, Costa Rica y Panamá).[6–9] La ERC se asocia tradicionalmente con riesgos tales como la diabetes y la hipertensión,[2,10] mientras que la ERCcd se presenta en jóvenes, en poblaciones sin otros problemas de salud.[4,5,8,9,11–14] La ERCcd se origina primariamente en los túbulos y en el intersticio,[8,13–16] lo que es consistente con lesiones causadas por toxinas exógenas.[3]

El Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) ha iniciado los estudios para conocer la causa de la alta tasa de ingresos hospitalarios por ERCcd. Entre 2005 y 2010, más de 16 000 pacientes ingresaron en los hospitales con el diagnóstico de ERC de causa no especificada (ERCne) utilizado aquí como un sustituto de la ERCcd (agosto, 2011, correo electrónico de DS Rodríguez, Ministerio de Salud a Dina López). Estos son valores extremadamente altos para una población de solo 6.3 millones de habitantes (en 2012).[17]

Más aún, el número reportado de casos está elevando la tasa a una velocidad notable: en un 50% desde 2005 hasta 2012.[9] En el 2009, un equipo de investigadores de salud renal comenzó un estudio piloto en la región del Bajo Lempa, Usulután, y encontró que 18% de la población local tenía la ERC.[18] Este programa de investigación se ha extendido para incluir poblaciones en otras regiones de El Salvador. Se reportaron los pacientes con ERC que no presentan los factores de riesgo característicos[12,18], sin embargo las causas aún permanecen sin conocerse.

Aunque la etiología de la ERCcd no está identificada, hay evidencias de que la exposición a ciertas sustancias o a condiciones ambientales particulares podría inducir el daño renal. Dos candidatos primarios son el estrés por calor [16,19] y la exposición a agroquímicos tóxicos.[12,13,18]

El estrés por calor, que resulta de las condiciones de trabajo manual extenuante acompañadas de deshidratación y de la exposición prolongada a altas temperaturas ambientales podría conducir al daño renal.[16,19] Este efecto se puede exacerbar por la ingestión de menor cantidad de agua que la recomendada mientras se trabaja bajo el sol.[20] El estudio de cohorte (*Thai Cohort Study*) que incluyó más de 17 000 hombres encontró que la exposición laboral crónica al calor duplicó el riesgo de ERC.[21]

La ERCcd correlaciona con el trabajo agrícola,[22] especialmente con el cultivo de la caña de azúcar.[8,12] Los pesticidas y los fertilizantes sintéticos se utilizan en la agricultura para eliminar hierbas e insectos y para incrementar los cultivos. Entre 2005 y 2010, El Salvador importó casi 16 millones de kg de pesticidas, con un incremento de 171% a lo largo del periodo (base de datos sobre importación de pesticidas del Ministerio de Economía). El resultado es una proporción extremadamente alta de 2.5 kg de pesticidas por habitante en un periodo de seis años, considerando que la población de El Salvador está concentrada en una superficie territorial relativamente pequeña (21 040 km²).[17] Los principales pesticidas importados en 2010 fueron 2,4-D (5.37 millones de kg); glifosato (2.74 millones de kg) y paraquat (0.81 millones de kg) (base de datos sobre importación de pesticidas del Ministerio de Economía). Cada uno de estos productos puede producir daño en el riñón.

El glifosato se aplica generalmente antes de la cosecha de la caña de azúcar como "madurante" para incrementar la concentración de sacarosa.[23] La exposición a glifosato aumenta la urea y el ácido úrico en sangre y produce considerable estrés oxidativo debido a la presencia de especies de oxígeno reducido.[24] Las especies de oxígeno reactivo extraen electrones de la membrana lipídica celular de los túbulos renales, que conduce finalmente a la pérdida de la función renal. Estas especies también pueden captar electrones de las proteínas y estas pueden alterar las bases nucleotídicas del ADN; tras repetidas exposiciones, el daño celular puede conducir al fallo renal.[25] Jayasumana sugiere que el glifosato es una causa potencial de ERCcd en Sri Lanka y propone la realización de nuevas investigaciones sobre los efectos del glifosato y sus agentes acompañantes en el tejido renal.[26]

El herbicida Hedonal (2,4-D) puede afectar la función renal. En un estudio realizado en Minnesota y Carolina del Sur en familias agricultoras que regularmente usan 2,4-D se encontró que los aplicadores tuvieron mayor concentración promedio de pesticidas en

la orina que sus cónyuges e hijos (71.9 µg/L vs. 1.7 µg/L y 4.9 µg/L, respectivamente);[27] la concentración de 2,4-D fue proporcional al contacto directo con los agroquímicos, y correlacionó con el uso de herbicidas que afectan la función renal, con el uso de equipos de protección, las aplicaciones en las áreas agrícolas, las cargas aplicadas y la reparación de equipos. Se ha demostrado el daño de la célula epitelial tubular, con un ensanchamiento del lumen tubular y congestión vascular, en ratas embarazadas, ratas en periodo postnatal y en sus camadas después de la ingestión de 600 µg de 2,4-D por litro de agua.[28] La capacidad de transporte de aniones a nivel renal se afecta después de un daño sostenido en casos de intoxicación aguda o crónica por 2,4-D.[29]

El paraquat es un herbicida tóxico con una dosis de referencia oral según la norma de USEPA de 4.5 µg/kg/día.[30] El daño renal inducido por paraquat puede causar altos niveles de creatinina y ácido úrico en la sangre, causar hiperuricemia o producir especies reactivas de oxígeno.[31–33]

De acuerdo con el censo de agricultura de El Salvador realizado en 2007, el maíz cubre el mayor porcentaje de las tierras cultivadas (11.6%), seguido por el café (7%), el sorgo (3.7%), los frijoles (3.3%), la caña de azúcar (3%) y el algodón (0.1%).[34] Por lo tanto, el 28.7% de la tierra se dedica a estos cultivos principales, y puede ser tratada con agroquímicos.

En nuestro trabajo supusimos que la variación geográfica en los ingresos hospitalarios por ERCne y la ERT en pacientes no diabéticos (ERTnd) podría estar asociada con la extensión de las áreas de tierra cultivada con caña de azúcar, maíz, algodón, café, frijoles y sorgo (un indicador del uso de agroquímicos) así como con la temperatura ambiente elevada. La proximidad a la tierra agrícola puede incrementar la exposición a agroquímicos nefrotóxicos. La ubicación de los agrupamientos geográficos de ERCne y ERTnd debería reflejar el tipo de cultivo, ya que el tipo de agroquímico y la cantidad aplicada es diferente para cada cultivo. También es de esperar un mayor número de ingresos hospitalarios por ERCne y ERTnd en las regiones con más elevadas temperaturas, donde el estrés por calor y la deshidratación pueden ser más frecuentes. En consecuencia, este estudio se propone evaluar la relación entre la frecuencia de ERCne y ERTnd en los ingresos hospitalarios, la proximidad a las tierras cultivadas y las variaciones de la temperatura del ambiente en El Salvador.

MÉTODOS

Tipo de estudio y población Este es un estudio ecológico exploratorio. El universo del estudio incluyó a todos los pacientes ingresados en los hospitales entre 2005 y 2010 con ERCne (n = 16 384) y los pacientes con ERTnd ingresados entre 2006 y 2010 (n = 8 342).

Variables del estudio Las variables dependientes fueron los ingresos en los hospitales públicos de los residentes en el municipio con diagnóstico de ERCne entre 2005 y 2010 y los ingresos por ERTnd entre 2006 y 2010, expresados como tasas por 1 000 habitantes, ambos usados como indicadores sustitutos (*proxies*) de la ERCcd. Para la definición y la clasificación de la ERCne y la ERTnd se utilizaron los criterios de ICD-10.[2] Los datos de la ERC de causa indeterminada consistieron en un 95.5% de ICD-10 N18.9 (ERCne, n = 16 384); el restante 4.5% incluyó N17.9 (insuficiencia renal aguda no especificada, n = 455), N19 (insuficiencia renal no especificada, n = 252), N18.8 (otra insu-

ficiencia renal crónica, $n = 48$), N17.0 (insuficiencia renal aguda con necrosis tubular, $n = 9$), y N17.8 (otra insuficiencia renal aguda, $n = 4$). Los datos de ERTnd ($n = 8\,342$) incluyeron los diagnósticos de ERT N18.0 en los que no existía diagnóstico secundario de diabetes mellitus. Los ingresos hospitalarios del municipio se definieron por la residencia permanente de los pacientes y no por la ubicación del hospital. Los rangos de las tasas fueron entre 0 y 77.4 por 1 000 habitantes para la ERCne y entre 0 y 15.9 por 1 000 habitantes para la ERTnd.[35]

Las variables independientes fueron el porcentaje de área de tierra de cada municipio cultivado con caña de azúcar (rango: 0–49.3%), maíz (1–64.6%), frijoles (0–36.8%), café (0–93.3%), sorgo (0–36.7%) y algodón (0–2%); así como la temperatura promedio del ambiente (17.6–28.1°C) y la temperatura media máxima del ambiente en cada municipio (23.3–36.7°C). El número de manzanas cultivadas (6 989 m²) se utilizó para calcular el porcentaje de área por cada tipo de cultivo por municipio.

Fuente de los datos El MINSAL proporcionó los registros de ingresos por ERCne y ERTnd en los hospitales públicos y clínicas de 259 y 242 municipios, respectivamente, del total de 262 municipios existentes en El Salvador. Las tasas de ingresos hospitalarios de ERCne y ERTnd en los municipios se calcularon a partir de los datos de la población del censo de 2007.[35] El Ministerio de Ambiente y Recursos Naturales (MARN) proporcionó los datos de la temperatura del ambiente desde 1970 hasta 2000, reportados por 25 estaciones meteorológicas en el todo el país (abril 20, 2012, correo electrónico de I. Rodríguez, MARN, a Dina López). El Ministerio de Economía proporcionó los datos de las variables relativas a la agricultura a partir de los datos del censo de la agricultura 2007–2008.[34] Los datos están disponibles en línea en *Supporting Information (Table S1)* en www.medicc.org/mediccreview/VanDervort_data.

Análisis de los datos Las temperaturas media promedio y máxima del ambiente por municipio se interpoló mediante modelación de contornos con el software SURFER. Los modelos SURFER se generaron usando variogramas exponenciales y el método espacial *kriging* para predecir los nuevos valores a partir del promedio de los valores conocidos adyacentes, ponderados de acuerdo con la proximidad. Para adquirir los respectivos valores de temperatura, se superpusieron los mapas de temperatura a intervalos de contorno de 0.2°C sobre los mapas de las coordenadas de superficie promedio de los 262 municipios según el *Universal Transverse Mercator (UTM)*.

Regresión ponderada geográficamente (GWR) [según sus siglas en inglés —Eds.] Los datos de las variables están distribuidos en la superficie de El Salvador y dependen de las coordenadas geográficas y de los diferentes municipios. Para determinar la influencia de las variables independientes sobre las variables dependientes a partir de su distribución relativa en el espacio, se usó el modelo GWR mediante el programa de computación GWR4.[36] La variable dependiente (z_i) se describió como:

$$z_i = \sum_{k=1}^m \beta_k(x_i, y_i) v_{k,i} + \varepsilon_i$$

donde $v_{k,i}$ es la variable independiente k -ésima, ε_i es el error gaussiano de la ubicación i , m es el número de las variables inde-

pendientes en la regresión (x_i, y_i) y son las coordenadas de la posición i -ésima. El coeficiente β_k no necesariamente permanece constante para todo el dominio y puede variar dependiendo de la ubicación geográfica.[37] Cuando β_k es constante para todo el dominio, la variable es considerada global.[36] Cuando β_k varía a lo largo del dominio, la variable es local. [37] Cuando se consideraron ambas tendencias, la local y la global, se utilizó la siguiente ecuación para la variable dependiente:

$$z_i = \sum_{k=1}^p \beta_k(x_i, y_i) v_{k,i} + \sum_{l=1}^q \lambda_l u_{l,i} + \varepsilon_i$$

donde $u_{l,i}$ es la variable independiente l -ésima, λ_l es el coeficiente constante para esa variable, y p y q corresponden a los números de las variables independientes local y global, respectivamente. Para toda la simulación con GWR4 se utilizó un modelo de distribución gaussiana. Estos modelos permiten una mejor interpretación de las correlaciones y de los efectos de las variables independientes sobre las variables dependientes mediante la apreciación de su distribución geográfica.

Las variables independientes se incrementaron una por una en cada modelo subsecuente. Para los modelos con $p < 0.05$, la prueba F evaluó la significación de las variables adicionales para mejorar el modelo de regresión. El estadígrafo F entre dos modelos subsecuentes se calculó con la ecuación:

$$F = \frac{\left(\frac{SSD_1 - SSD_2}{np_2 - np_1} \right)}{\left(\frac{SSD_2}{n - np_2} \right)}$$

Los subíndices 1 y 2 denotan valores del modelo tomado como base y el modelo con una variable añadida, respectivamente. El modelo 2 tiene un gran número de parámetros de regresión ($np_2 > np_1$). SSD [según sus siglas en inglés —Eds] es la suma de los cuadrados de los residuos (o desviación de los valores esperados), y n es el número de datos. Se calcularon los valores p (p values) del estadígrafo F , y el valor más bajo de p se seleccionó como el mejor modelo de regresión.[38] Cuando el estadígrafo F calculado es menor que el valor crítico de F , la variable no mejora significativamente la regresión. Los modelos con los mayores coeficientes ajustados de determinación (R_p^2) se consideraron los de mejor ajuste (prueba F , $p < 0.05$).

Índices de Moran El análisis de autocorrelación espacial se aplicó para conocer el grado por el cual las tasas (por 1 000 habitantes) de los ingresos hospitalarios por ERCne y ERTnd de los municipios están relacionadas con el porcentaje del área cultivada y la media máxima de la temperatura del ambiente a escala local y global. Los valores local y global del índice de Moran se calcularon con el programa de computación GeoDa,[39–41] el cual evalúa los patrones espaciales para efectuar los agrupamientos. Mediante el método de vecindad k , una matriz binaria de ponderación asignó peso a los seis vecinos más cercanos y valor cero a los no vecinos. Para la autocorrelación espacial univariada global, el índice de Moran calculado determinó si existen agrupamientos de ERCne y ERTnd en El Salvador. El

estadígrafo I del índice de Moran para la autocorrelación espacial se define como sigue:

$$I = \frac{n}{S_p} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n W_{ij} (z_i - \bar{z})(z_j - \bar{z})}{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2}$$

donde n es el número de muestras. El término W_{ij} , de la matriz de ponderación espacial estandarizada por filas es 1 si i, j son vecinos y es 0 si no son vecinos. $\bar{z}$ es el valor promedio de la variable, y:

$$S_p = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n W_{ij}$$

Los valores del índice de Moran se compararon con los valores que se obtendrían si la variable estuviese distribuida aleatoriamente en el área:

$$Expected(I) = -\frac{1}{n-1}$$

El intervalo de variación del índice de Moran abarcó desde -1 hasta +1 para los datos dispersos y los datos agrupados, respectivamente. El índice de Moran cero corresponde a los datos no correlacionados espacialmente (aleatorios). Los valores entre cero y uno resultaron de interés porque indicaron diversos grados de agrupamiento. La autocorrelación espacial local identifica la ubicación de agrupamientos de datos univariados y bivariados. El índice local de Moran puede ser calculado utilizando el índice de Moran local de Anselin I_i con la ecuación:

$$I_i(d) = \frac{(z_i - \bar{z})}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2} \sum_{j=1}^n W_{ij}(d)(z_j - \bar{z})$$

donde $W_{ij}(d)$ es la matriz de ponderación estandarizada por filas generada mediante una búsqueda local considerando una vecindad de radio d . [42] Para una distribución aleatoria sin agrupamiento de las variables, el valor esperado es dado por:

$$E(I_i) = \frac{-1}{n-1} \sum_{j=1}^n W_{ij}$$

Los valores esperados varían según la ubicación; la probabilidad de generar agrupamientos para cada ubicación puede ser diferente.

Mapas de distribución espacial Los mapas de la distribución espacial de las tendencias se crearon con el programa SURFER utilizando los métodos de *kriging* para ilustrar las variables del estudio. Para generar los mapas se utilizaron variogramas expo-

nenciales. Los municipios se evaluaron como puntos únicos, más que como áreas territoriales. Así, para identificar las tendencias espaciales nos enfocamos en grupos de municipios, tales como departamentos. Los mapas de los valores significativos del índice de Moran se superpusieron a los mapas geográficos.

RESULTADOS

Regresión ponderada geográficamente (GWR) Todas las variables independientes produjeron modelos de correlación significativa con las tasas de ingresos hospitalarios por ERCne y por ERTnd por separado ($p < 0.001$, Tabla 1), excepto las variables ingresos por ERCne y porcentaje de área cultivada con sorgo. La temperatura máxima promedio del ambiente se utilizó para representar las variaciones en la temperatura en los modelos de regresión multivariados porque correlacionó más fuertemente que la temperatura media promedio del ambiente con las tasas de ingresos hospitalarios por ERCne y ERTnd.

El porcentaje de áreas cultivadas de caña de azúcar produjo las mayores regresiones bivariadas ($R_p^2 = 0.77$ y 0.48 para la ERCne y para la ERTnd, respectivamente). Por lo tanto, estos modelos se utilizaron como bases restrictivas en la prueba F para verificar la significación de agregar otros parámetros. En el modelo de la ERCne, el modelo de regresión predictivo más significativo incluyó el porcentaje del área cultivada con caña de azúcar, algodón y maíz ($R_p^2 = 0.80$, Tabla 1). Así, el 80% de la variación en la distribución de las tasas de ingresos hospitalarios de ERCne está reflejada por la variación proporcional de estos tres cultivos. Los modelos multivariados para la tasa de ingreso hospitalario de ERTnd tuvieron coeficientes de determinación mucho más bajos. El modelo más significativo con $R_p^2 = 0.52$ se obtuvo para el porcentaje de áreas cultivadas de caña de azúcar, maíz, algodón y café (Tabla 1). Los porcentajes de áreas cultivadas de frijol y sorgo no mejoraron significativamente el ajuste para uno u otro modelo, de acuerdo con los valores p relativamente altos de la prueba F . Para la ERCne y la ERTnd, la incorporación de la temperatura máxima promedio como variable de regresión no mejoró el modelo significativamente.

Mapas de distribución e índice de Moran. Las áreas de más elevadas tasas de ingresos hospitalarios de ERCne se ubicaron en el sudoeste de los municipios del departamento de La Paz (hasta 77.4 por 1 000 habitantes), el sureño departamento de San Salvador (hasta 14.4 por 1 000 habitantes) y el departamento de La Libertad situado en el sureste (hasta 11.4 por 1 000 habitantes) (Figura 1a). Los puntos en las figuras representan agrupamientos determinados con el índice de Moran local. Las regiones con los porcentajes más elevados de cultivo de caña de azúcar se ubicaron en el norteño San Salvador (hasta 49.3%), en el suroeste y central La Paz (hasta 38.1%), en el nordeste de San Vicente (37.4%) y en el centro de Sonsonate (37.1%) (Figura 1b). El porcentaje de las áreas cultivadas de algodón fue el más elevado en el centroeste La Paz (hasta 1.96%), el centro de San Miguel (hasta 1.7%) y el sur de Usulután (hasta 1.65%) (Figura 1c). Las temperaturas más elevadas se ubicaron en los municipios del sudeste de San Miguel (hasta 35.3°C) y La Unión (hasta 35.2°C) (Figura 1d). El mapa para los ingresos hospitalarios de ERTnd es similar al de las admisiones hospitalarias por ERCne y está disponible en línea en *Supporting Information*, así como los mapas del porcentaje de las áreas cultivadas de maíz, café, frijoles y sorgo y el promedio de la temperatura

Artículo Original

Tabla 1: ingresos hospitalarios por 1 000 habitantes de ERCne y parámetros del ambiente (n=259 municipios); y de ERTnd por 1 000 habitantes (n = 242 municipios) y parámetros del ambiente, análisis de regresión múltiple ponderada geográficamente paso a paso

Parámetros del ambiente	Rp ²	Adj. Rp ²	SS _R	SS _D	np	MSR	MSD	F	p	F estadígrafo	Prueba F Valor p	Comparación de modelos
ERCne regresión bivariada ponderada geográficamente con:												
Caña de azúcar	0.77	0.70	7331.7	2660.2	4	1832.9	10.4	177.1	<0.001	-	-	-
Sorgo	0.13	0.06	505.7	10124.0	4	126.4	39.4	3.2	0.014	-	-	-
Maíz	0.32	0.16	1393.2	7860.7	4	348.3	30.6	11.4	<0.001	-	-	-
Temperatura	0.41	0.23	2177.9	6792.3	4	544.5	26.4	20.6	<0.001	-	-	-
Frijoles	0.26	0.16	1416.9	8545.9	4	354.2	33.3	10.7	<0.001	-	-	-
Algodón	0.36	0.30	3267.5	7374.0	4	816.9	28.7	28.5	<0.001	-	-	-
Café	0.27	0.17	1455.9	8412.4	4	364.0	32.7	11.1	<0.001	-	-	-
ERCne regresión multivariada ponderada geográficamente con:												
Caña de azúcar, algodón	0.78	0.71	7637.3	2545.8	5	1527.5	9.9	153.6	<0.001	11.55	<0.001	Caña de azúcar
Caña de azúcar, temperatura	0.77	0.69	7278.9	2710.6	5	1455.8	10.6	137.5	<0.001	-4.78	1.0	Caña de azúcar
Caña de azúcar, algodón, temperatura	0.78	0.70	7728.2	2561.6	6	1288.0	10.0	128.2	<0.001	-1.58	1.0	Caña de azúcar, algodón
Caña de azúcar, maíz, algodón	0.80	0.72	7740.5	2282.4	6	1290.1	9.0	144.1	<0.001	29.54	<0.001	Caña de azúcar, algodón
Caña de azúcar, maíz, algodón, café	0.78	0.70	7646.6	2493.4	7	1092.4	9.8	111.3	<0.001	-21.58	1.0	Caña de azúcar, maíz, algodón
Caña de azúcar, maíz, algodón, frijoles	0.76	0.67	7409.8	2840.8	7	1058.5	11.2	94.6	<0.001	-50.12	1.0	Caña de azúcar, maíz, algodón
Caña de azúcar, maíz, algodón, sorgo	0.79	0.70	7495.1	2433.0	7	1070.7	9.6	111.8	<0.001	-15.78	1.0	Caña de azúcar, maíz, algodón
ERTnd regresión bivariada ponderada geográficamente con:												
Caña de azúcar	0.48	0.40	338.7	473.6	4	84.7	1.8	45.9	<0.001	-	-	-
Sorgo	0.35	0.23	173.6	1591.8	4	43.4	6.2	7.0	<0.001	-	-	-
Maíz	0.32	0.21	147.6	626.4	4	36.9	2.4	15.1	<0.001	-	-	-
Temperatura	0.42	0.28	223.3	534.3	4	55.8	2.1	26.9	<0.001	-	-	-
Frijoles	0.38	0.28	207.3	568.1	4	51.8	2.2	23.4	<0.001	-	-	-
Algodón	0.51	0.40	311.3	447.2	4	77.8	1.7	44.7	<0.001	-	-	-
Café	0.42	0.30	218.5	535.2	4	54.6	2.1	26.2	<0.001	-	-	-
ERTnd regresión multivariada ponderada geográficamente con:												
Caña de azúcar, algodón	0.51	0.44	377.9	453.4	5	75.6	1.8	42.7	<0.001	11.45	<0.001	Caña de azúcar
Caña de azúcar, temperatura	0.44	0.36	318.0	515.2	5	63.6	2.0	31.6	<0.001	-20.75	1.0	caña de azúcar
Caña de azúcar, algodón, temperatura	0.48	0.42	370.6	478.1	6	61.8	1.9	32.9	<0.001	-13.23	1.0	caña de azúcar + algodón
Caña de azúcar, maíz, algodón	0.51	0.43	373.9	448.2	6	62.3	1.8	35.5	<0.001	2.97	0.086	caña de azúcar + algodón
Caña de azúcar, maíz, algodón, café	0.52	0.44	379.1	439.5	7	54.2	1.7	31.3	<0.001	5.05	0.026	caña de azúcar + algodón + maíz
Caña de azúcar, maíz, algodón, frijoles	0.52	0.44	378.2	443.3	8	47.3	1.8	27.0	<0.001	-2.18	1.0	caña de azúcar + algodón + maíz + café
Caña de azúcar, maíz, algodón, sorgo	0.52	0.43	367.5	442.9	8	45.9	1.8	26.2	<0.001	-1.95	1.0	caña de azúcar + algodón + maíz + café

Rp²: coeficiente de determinación múltiple, a mayor número significa mejor modelo

SS_R: (siglas en inglés) suma de cuadrados de la regresión

SS_D: (siglas en inglés) suma de cuadrados del residuo

np: número de los parámetros en el modelo

Adj. Rp²: Rp² ajustado (si no cambia o es menor, adicionando variables no mejora el modelo)

MSR: (Siglas en inglés) cuadrado de la media de la regresión

MSD: (Siglas en inglés) cuadrado de la media de la desviación

ERCne: enfermedad renal crónica no especificada

ERTnd: enfermedad renal terminal no diabética

del ambiente (*Figures S1–6*, disponible en línea en www.medicc.org/mediccreview/VanDervort_Fig).

Las zonas con los mayores porcentajes de área cultivada con caña de azúcar y algodón fueron similares a las zonas con las

más elevadas tasas de ingresos hospitalarios por ERCne. Sin embargo, hubo un área de tasa de ingresos hospitalarios de ERCne relativamente alta en el sudeste de El Salvador que no estaba reflejada en el porcentaje del área cultivada de la caña de azúcar. Estas áreas se ubicaban en la región de tempera-

turas más elevadas (33–36°C), en los estados de La Unión y San Miguel (Figura 1d).

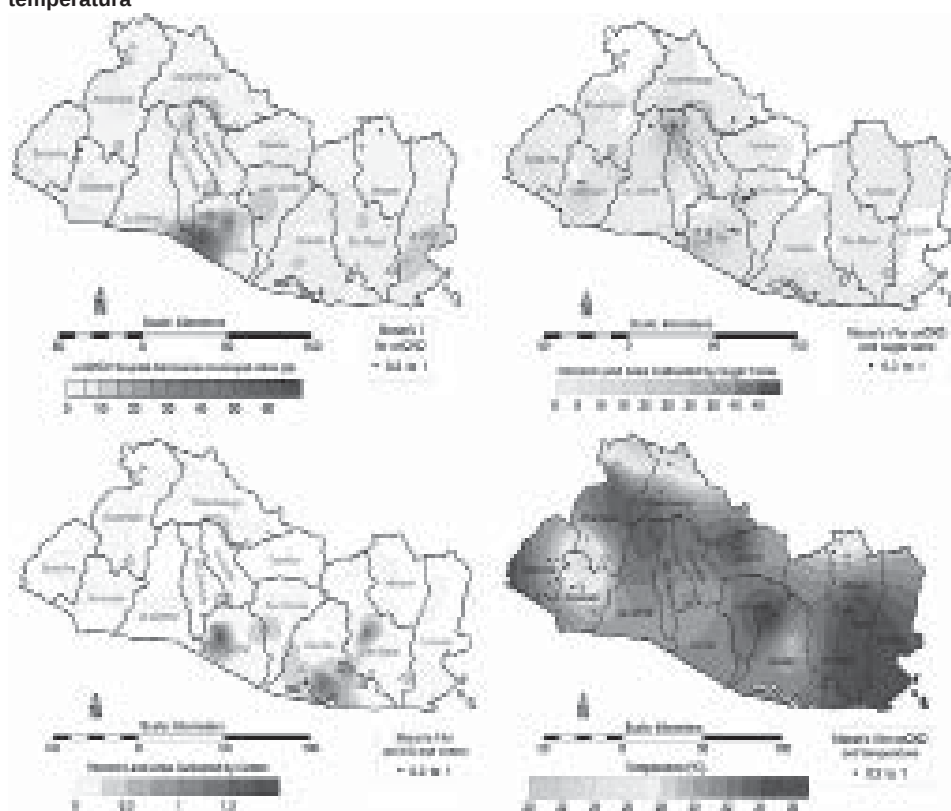
El índice de Moran univariado global fue 0.20 para la ERCne y 0.33 para la ERTnd, lo cual indica algún grado de agrupamiento. El índice de Moran bivariado global para la asociación de la ERCne con el porcentaje de área cultivada de la caña de azúcar, el algodón y el maíz; y la temperatura media máxima fue 0.11, 0.22, 0.11, y 0.12, respectivamente. Para la ERTnd, el índice de Moran fue 0.12, 0.21, 0.09, y 0.24, respectivamente para esas variables. Las Figuras 1a–d también muestran los mapas con los índices de Moran locales univariado y bivariado entre 0.3 y 1.0 ($p \leq 0.05$). Los valores del índice de Moran en la Figura 1a identifican los agrupamientos de los ingresos hospitalarios de ERCne; los representados en las Figuras 1b–d muestran los agrupamientos positivos entre las tasas hospitalarias de ERCne, el porcentaje de las áreas cultivadas de caña de azúcar y algodón, y la temperatura máxima media del ambiente, respectivamente. Cuando, para efectuar el agrupamiento, nos concentramos en los valores del índice con las mayores respuestas positivas, ($I = 0.3–1.0$), los agrupamientos de las tasas de ingresos hospitalarios se ubicaron cerca de las regiones con los valores más elevados de la ERCne. Los valores del índice de Moran de mejor respuesta al agrupamiento estaban en áreas ubicadas cerca de las zonas con los mayores porcentajes de áreas dedicadas al cultivo de caña de azúcar y algodón. En la Figura 1d,

sin embargo, el patrón de agrupamiento fue diferente, pues los índices de mejor respuesta al agrupamiento no se ubicaron consistentemente cerca de las zonas con temperaturas más elevadas; hubo algunos agrupamientos positivos en las regiones de más bajas temperaturas. Además, se observaron agrupamientos de ERTnd (Figure S1 en Supporting Information), algunos ubicados en áreas de relativamente baja incidencia de ERC en el oeste del país. Es de notar que algunos agrupamientos están ligeramente desplazados con respecto al máximo en el gráfico. A partir de su definición, se comprende que el índice de Moran depende no solo del valor en un punto sino también de los valores en los puntos vecinos. Para el análisis del índice de Moran bivariado local, el valor depende de dos variables (ej. ERCne y el porcentaje de área de caña de azúcar) lo cual puede además producir algún desplazamiento.

DISCUSIÓN

La regresión bivariada ponderada geográficamente encontró que el principal parámetro de predicción para la tasa municipal de ingresos hospitalarios por ERCne fue el porcentaje del área cultivada con caña de azúcar seguido por la temperatura del ambiente media máxima y el porcentaje de áreas cultivadas con algodón y maíz. Esto sugiere que la proximidad a las zonas agrícolas (especialmente las destinadas a caña de azúcar) junto con las elevadas temperaturas del ambiente pueden influir en la tasa de ERCne en El Salvador.

Figura 1: Agrupamientos^a de la ERCne por municipio^b, cultivos de caña de azúcar y algodón^c y temperatura^d



La regresión ponderada geográficamente paso a paso mostró que las tasas de ingresos hospitalarios de ERCne se predicen mejor por el porcentaje de área cultivada de caña de azúcar, algodón y maíz; el porcentaje del área de sorgo, frijoles, o café y la temperatura máxima promedio del ambiente no mejoraron el modelo. Estas diferencias se pueden explicar por la distribución de las cosechas específicas cultivadas. El café se cultiva normalmente en las regiones altas de la cadena volcánica de El Salvador. Los frijoles y el sorgo se cultivan normalmente en pequeñas parcelas, mientras que la caña de azúcar y el algodón se cultivan en grandes territorios. El maíz es la planta más cultivada en El Salvador. La cantidad y la variedad de los agroquímicos aplicados a cosechas específicas pueden además explicar los resultados de la regresión ponderada geográficamente, si los agroquímicos más dañinos o las mayores cantidades de ellos se aplican a los campos de caña de azúcar, de algodón y de maíz. Esto necesita ser cuantificado y valorado. En algunos países desarrollados se ha restringido el uso de muchos pesticidas que contienen paraquat, glifosato, y 2,4-D como ingredientes activos,[43] sin embargo, aún se utilizan en El Salvador y en otros países, sin una adecuada comprensión de las consecuencias que trae la expo-

^a valores del índice de Moran local univariado para agrupamientos positivos de ERCne; solamente se representan los agrupamientos con el índice de Moran ≥ 0.3 y $p < 0.05$

^b tasas de los municipios por 1 000 habitantes entre 2006 y 2010

^c % de áreas cultivadas por cada cosecha entre 2007 y 2008

^d temperatura máxima promedio del ambiente

(las figuras en colores están disponibles en www.medicc.org/mediccreview/VanDervort_Fig)

sición a ellos. Si se asume que estos agroquímicos se están aplicando en los campos agrícolas en El Salvador (una suposición plausible dada la cantidad de pesticidas importados), las toxinas asociadas pueden comprometer la salud del riñón, especialmente si hay un considerable contacto físico.

En 2011, los agricultores con ERCcd del Bajo Lempa fueron entrevistados acerca del uso de sus agroquímicos.[44] Los resultados mostraron como causas potenciales de ERCcd en esta población el uso prolongado de los agroquímicos en condiciones no seguras y la subutilización de equipos de protección personal. La acumulación persistente de contaminantes en el suelo, el agua y la atmósfera puede además incrementar la amenaza para la salud. La exposición ocupacional puede explicar la diferencia de género en la prevalencia de ERCcd en el Bajo Lempa en 2009 (25.7% en hombres y 11.8% en mujeres).[18] Sin embargo, sin conocer la toxina específica y la ruta de exposición, es muy difícil caracterizar el desbalance en la incidencia entre hombres y mujeres.

En otro estudio realizado en El Salvador, se encontró una mayor prevalencia de ERC entre hombres (18%) que viven cerca de la costa, la zona geográfica más cálida, que entre aquellos que viven en las tierras más altas y más frías (1%).[15] El análisis estadístico no reveló diferencias significativas entre el trabajo en la caña de azúcar y otras ocupaciones, lo cual no es consistente con nuestros resultados. Sin embargo, en aquel estudio los distritos ubicados a mayores altitudes no tuvieron una alta densidad de cultivo de caña de azúcar, y de esta manera pudieron no haber tenido el mismo grado de exposición a toxinas agrícolas.

El cadmio es uno de los metales pesados más nefrotóxicos. Puede provocar daño tubular[45,46] a través del estrés oxidativo por un desequilibrio en la producción de especies reactivas de oxígeno, posiblemente debido a anomalías inducidas por el cadmio en la mitocondria de la célula.[47] En Sri Lanka, se piensa que la ERCcd es causada por la ingestión de cadmio, acelerada por el flúor contenido en el agua de beber.[48] La fuente de cadmio era el fertilizante triple superfosfato que contiene 23.5–71.7 mg Cd/kg, el cual se acumula en el sedimento del río.[48,49] Las concentraciones de cadmio en el suelo se incrementan con la tasa de aplicación de fertilizantes y el metal puede acumularse en las cosechas crecidas en suelos fertilizados.[50]

En otro estudio realizado en Sri Lanka, se sugirió una relación entre la enfermedad renal epidémica y la ingestión de flúor y arsénico presentes en agua dura y alcalina.[51] En esa investigación, 68% de los pacientes con ERCcd pero solo 28% de los controles tenían niveles de arsénico en orina mayores de 21 µg/g de creatinina (el umbral supuesto para cambios tempranos en el riñón). Además, 48% de los pacientes con ERCcd pero solo 17.4% de los controles tenían niveles de arsénico por encima del umbral para su toxicidad crónica. Como factores causales de la ERCcd se han propuesto también otras nefrotoxinas, entre las que se encuentran los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)[7] y el consumo no regulado de alcohol.[22]

La adición de la temperatura máxima media del ambiente no mejoró la regresión, ello sugiere que ese parámetro no es un factor principal. Esto, además, se confirma en los mapas de

distribución espacial, en los que se observa que las áreas con mayores tasas de ingresos hospitalarios de ERCne (Figura 1a) no se corresponden con las áreas de mayor temperatura máxima promedio del ambiente (Figura 1d). Los trabajadores agrícolas en América Central han estado trabajando en condiciones de elevada temperatura por cientos de años. Las temperaturas en la costa del Pacífico del oeste de Costa Rica, Nicaragua y del sur de Honduras son tan altas o más altas que las temperaturas máximas en El Salvador,[52] pero la ERCcd no se había observado en generaciones anteriores. Las altas temperaturas pueden ser un factor indirecto o potenciador, pues se requiere un mayor consumo de agua en climas más cálidos teniendo en cuenta las pérdidas de líquidos por la sudoración. Si el agua para beber disponible contiene nefrotoxinas (por ejemplo, por la presencia natural de metales pesados u otros componentes nefrotóxicos), en las regiones más cálidas se ingerirían mayores dosis de estos compuestos, con la consiguiente afectación renal.[4] Si no se consume suficiente agua para compensar la depleción de volumen, la concentración de los compuestos nefrotóxicos se incrementaría en el organismo.

Los datos utilizados de la ERCne y la ERTnd provinieron solo de los hospitales públicos y clínicas. En El Salvador, la mayoría de la población (~80%) depende de los sistemas públicos de salud para la atención médica, debido a los altos niveles de pobreza.[53] Solo una quinta parte de la población tiene acceso a los hospitales del Seguro Social (afiliados al Sistema Nacional de Salud y pensionados). Sin embargo, como la ERCcd se asocia con los estatus socioeconómicos bajos,[6] la mayor parte de los casos de ERCne que originan ingresos hospitalarios se atiende en los hospitales públicos.

Una limitación de este estudio es que los datos que originalmente reflejaron “enfermedad renal crónica no identificada” pudieron haber incluido algunos casos de diabetes identificados más tarde, lo cual podría generar algunos resultados sesgados a favor de la hipótesis nula. Esto no ocurre con los datos de ERTnd. El estudio estuvo además limitado por utilizar variables del ambiente que pueden estar indirectamente relacionadas con la ERCcd en El Salvador, y porque la ruta para la exposición nefrotóxica no fue considerada. Esta valoración preliminar de la relación entre la enfermedad y un grupo amplio de variables fue concebida para ayudar a determinar el plan de investigación más eficiente. La ERCcd es un problema de salud no solamente en América Central, sino también aparece en otras regiones del mundo. Es necesario continuar investigando las causas de la ERCcd mediante análisis del agua, los suelos, y productos procedentes de los campos de caña de azúcar, algodón y maíz, así como la detección de toxinas en muestras de sangre. Además, es importante analizar varios fertilizantes y pesticidas vendidos en El Salvador y otras regiones con alta incidencia de ERCcd, para determinar la composición de metales pesados u otras impurezas. Para prevenir más daño renal será necesario identificar la ruta de exposición. Mientras tanto, nuestra investigación sugiere que las agencias reguladoras controlen la importación, las ventas y las aplicaciones de pesticidas y fertilizantes, para proteger el ambiente y la población.

CONCLUSIONES

Las altas temperaturas no parecen influir notablemente en la existencia de indicadores sustitutos de ERCne. La ERCcd en El Salvador puede surgir por la proximidad a las zonas agrícolas

en las que se aplican los agroquímicos, especialmente en los cultivos de caña de azúcar. Los hallazgos de este estudio ecológico preliminar sugieren que son necesarias más investigaciones para valorar y cuantificar la presencia de agroquímicos específicos en áreas de elevada ERCcd.

RECONOCIMIENTOS

Expresamos nuestro agradecimiento al MINSAL, al MARN y al Ministerio de la Agricultura y Ganadería de El Salvador por proporcionarnos los datos. Agradecemos al Dr. Paulo Ortiz por su asistencia con el análisis estadístico.

REFERENCIAS

- Jha V, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Nov 25];27 Suppl 3:iii32–8. Disponible en: http://www.academia.edu/2070987/The_impact_of_CKD_identification_in_large_countries_the_burden_of_illness#
- World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2014. Classification of Diseases, 1986–2011. List of Official ICD-10 updates. Vol. 1; [cited 2013 Nov 11]. 164 p. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/>
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.; 2009 Jun 11. Chapter 20, The Kidney.
- Chandrajith R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TNC, Dissanayake CB, Abeysekera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environ Geochem Health* [Internet]. 2011 Sep 18 [cited 2013 Aug 18];33(3):267–78. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10653-010-9339-1>
- Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, et al. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol* [Internet]. 2012 Mar 6 [cited 2013 Nov 11];13:1–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350459/>
- Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2002 Sep [cited 2013 Aug 18];12(3):202–6. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v12n3/12875.pdf>
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Aug 18];55(3):485–96. Disponible en: http://www.nicaragua-forum.de/bioethanol/quellen/studien/Torres_2010_American-Journal-of-Kidney-Diseases%5B1%5D.pdf
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Aug [cited 2013 Aug 18];(97):S31–3. Disponible en: <http://www.nature.com/kijournal/v68/n97s/pdf/4496413a.pdf>
- Pan American Health Organization. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America, 152nd Session of the Executive Committee. Washington, DC: Pan American Health Organization; World Health Organization; 2013 Jun 17–21. 20 p.
- Solini A, Ferrannini E. Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Aug 18];13(4):252–57. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2011.00446.x/pdf>
- Ministry of Health (NI). Norma y protocolo para el abordaje de la enfermedad renal crónica. Regulation No. 016. Ministerial Agreement No.: 84-2009 [Internet]. Managua: Ministry of Health (NI); 2009 Mar [cited 2013 Aug 18]. 63 p. <http://www.scribd.com/doc/133044337/Norma-y-Protocolo-Para-La-Enfermedad-Renal-Cronica>
- 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* [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Aug 18];13(4):14–22. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=en&id=221>
- Athuraliya NTC, Abeysekera TDJ, Amerasinghe 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 1 [cited 2013 Aug 18];80(11):1212–21. Disponible en: <http://www.nature.com/kijournal/v80/n11/full/ki2011258a.html>
- Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America [Internet]. 2013 Nov [cited 2013 Nov 22];62(5):908–18. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638613009153>
- Peraza S, Wesseling C, Aragon 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 18];59(4):531–40. Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638611017859.pdf>
- O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Aug 18];26(9):2798–805. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/26/9/2798.full.pdf+html>
- The World Bank. Data catalog: Population (total) [Internet]. New York: The World Bank Group; 2014 [cited 2014 Apr 12]. Disponible en: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>
- Orantes CM. Enfermedad Renal Crónica y factores de riesgo en el Bajo Lempa, El Salvador: Estudio Nefrolempa. San Salvador: Ministry of Health (SV); 2010 Jul. 154 p.
- Brooks DR, Ramírez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 18];59(4):481–4. Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638612000297.pdf>
- Hernández JR, López CE, Avila JE, Hernández KE. Prevalencia, factores y agentes de riesgo de la enfermedad renal crónica en cuatro localidades de El Salvador [Internet]. San Salvador: University "Doctor Andrés Bello", Department of Research and Social Outreach; 2010 [cited 2013 Aug 18]. 102 p. Disponible en: http://www.google.com.cu/ur?sa=t&rc=1&scrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uac=t&ved=0CCgQGFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fels%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D502%26Itemid%3D99999999&ei=AQY_7XODPHU5ATXjYG4AQ&usq=AFQjCNHu4-BxlCFpU16xRwWdfrW2sXpGzw&bvm=bv.64125504.d.cWc
- Tawatsupa B, Lim LL, Kjellstrom T, Seubsmann S, Sleight A; Thai Cohort Study Team. Association between occupational heat stress and kidney disease among 37 816 workers in the Thai cohort study (TCS). *J Epidemiol*. 2012 May;22(3):251–60.
- Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Colindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Renal Fail* [Internet]. 2010 [cited Aug 18];32(7):766–77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699859/>
- Subiros JF. The effect of applying glyphosate as ripener in three sugar cane varieties. *Turrialba*. 1990;40(4):527–34.
- El-Shenawy NS. Oxidative stress responses of rats exposed to roundup and its active ingredient glyphosate. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Aug 18];28(3):379–85. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668909001100>
- Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin Nephrol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2013 Aug 18];23(5):500–8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0270929503000949>
- 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 20 [cited 2014 Feb 23];11(2):2125–47. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/2/2125>
- Alexander BH, Mandel JS, Baker BA, Burns CJ, Bartels MJ, Acquavella JF, et al. Biomonitoring of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid exposure and dose in farm families. *Env Health Perspect* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Aug 18];115(3):370–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1849924/pdf/ehp0115-000370.pdf>
- Troudi A, Soudani N, Mahjoubi Samet A, Ben Amara I, Zeghal N. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid effects on nephrotoxicity in rats during late pregnancy and early postnatal periods. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2011 Nov [cited 2013 Aug 18];74(8):2316–23. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651311002193>
- Garabrant DH, Philbert MA. Review of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Critic Revs Toxicol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2013 Aug 18];32(4):233–57. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/20024091064237>
- United States Environmental Protection Agency [Internet]. Washington DC: United States Environmental Protection Agency; c2014. Integrated Risk Information System: Paraquat (CASRN 1910-42-5); [updated 2012 Aug 9; cited 2014 Mar 7]; [about 3 p.]. Disponible en: <http://www.epa.gov/iris/subst/0183.htm>
- Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxic Letters* [Internet]. 2000 Dec [cited 2013 Aug 13];118(1–2):53–9. Disponible en: <http://ac.els-cdn.com.ezproxy2.library.arizona.edu/S0378427400002642/>

- 1-s2.0-S0378427400002642-main.pdf?_tid=7df5d90-0abb-11e3-bacd-00000aabb0f26&acdnat=1377128944_b5d2bc4718a947d945f031f264e39343
32. Kim S, Gil H, Yang J, Lee E, Hong S. The clinical features of Acute Kidney Injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephro Dial Transplant* [Internet]. 2009 [cited 2013 Aug 18];24(4):1226–32. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/24/4/1226.full.pdf+html>
33. Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Serum uric acid level as a marker for mortality and Acute Kidney Injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephro Dial Transplant* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Aug 18];26(6):1846–52. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/26/6/1846.full.pdf+html>
34. Dada H, Sevilla M. IV censo agropecuario 2007-2008. Resumen de Resultados [Internet]. San Salvador: Ministry of Economy, Vice-ministry of Industry (SV); 2009 Dec [cited 2013 Aug 18]. 74 p. Disponible en: http://www.fao.org/fileadmin/templates/ess/ess_test_folder/World_Census_Agriculture/Country_info_2010/Reports/ESV_SPA_RES.REP_2008.pdf
35. Statistics and Census General Division (SV). VI Censo de población y V de vivienda 2007. San Salvador: Ministry of Economy (SV); 2008 Apr [cited 2012 Feb 15]. 659 p. Disponible en: <http://www.censos.gob.sv/util/datos/Resultados%20VI%20Censo%20de%20Poblaci%C3%B3n%20V%20de%20Vivienda%202007.pdf>
36. Nakaya T. GWR4 User Manual, Windows Application for Geographically Weighted Regression Modelling [Internet]. Kyoto: Ritsumeikan University, Department of Geography (JP); 2012 Nov 20 [cited 2014 Feb 18]. Disponible en: http://www.st-andrews.ac.uk/geoinformatics/wp-content/uploads/GWR4manual_201311.pdf
37. Fotheringham AS, Brunsdon C, Charlton M. Geographically Weighted Regression: The Analysis of Spatially Varying Relationships. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2002. p. 282.
38. Swan ARH, Sandilands M. Introduction to geological data analysis. Cambridge (MA): Blackwell Science; 1995 Mar 29. 464 p.
39. Moran PAP. The interpretation of statistical maps. *J Royal Stat Soc Series B*. 1948;10:243–51.
40. Gruebner O, Khan MM, Lautenbach S, Müller D, Kraemer A, Lakes T, et al. A spatial epidemiological analysis of self-rated mental health in the slums of Dhaka. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2014 Feb 18];10:36. Disponible en: <http://www.ij-healthgeographics.com/content/10/1/36>
41. Anselin L. GeoDa™ 0.9 User's Guide [Internet]. Illinois: University of Illinois, Spatial Analysis Laboratory. Department of Agricultural and Consumer Economics; Center for Spatially Integrated Social Science. 2003 [cited 2014 Feb 18]. Disponible en: <https://geodacenter.org/downloads/pdfs/geoda093.pdf>
42. Schabenberger O, Gotway CA. Statistical Methods for Spatial Data Analyses. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2004 Dec 20. 512 p.
43. United States Environmental Protection Agency. Restricted use products (RUP) report: updated list [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Feb 18]. 18 p. Disponible en: <http://www.epa.gov/oppr001/rup/rupreport.pdf>
44. López JA, Mejía JR, Quinteros ER. Manejo de agroquímicos que realizan los agricultores mayores o igual a 18 años, con enfermedad renal crónica, no diabéticos, ni hipertensos, en las comunidades Nueva Esperanza, Ciudad Romero y Octavio Ortiz, de municipio de Jiquilisco, departamento de Usulután, en el período de enero a junio de 2011 [thesis]. [San Salvador]: University of El Salvador; 2011. 186 p.
45. Navas A, Tellez M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2013 Aug 21];170(9):1156–64. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/170/9/1156.full.pdf+html>
46. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Kido T. Association of lifetime cadmium intake or drinking Jinzu River water with the occurrence of renal tubular dysfunction. *Environ Toxicol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Aug 21];24(5):421–8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.20444/abstract;jsessionid=F86971B6ED57E3E1E2E6A9065E5C50AB.f02t01>
47. Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol Letters* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2013 Aug 21];198(1):49–55. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410014554>
48. Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: trojan horse of the green revolution. *Toxicol Letters* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2013 Aug 21];198(1):33–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410014682>
49. Bandara JM, Senevirathna DM, Dasanayake DM, Herath V, Bandara JM, 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 Aug 21];30(5):465–78. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10653-007-9129-6>
50. Pérez AL, Anderson KA. DGT estimates cadmium accumulation in wheat and potato from phosphate fertilizer applications. *Sci Total Environ* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2013 Aug 21];407(18):5096–103. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969709005221>
51. Jayasumana MACS, Paranagama PA, Amarasinghe MD, Wijewardana 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 Aug 21];3(1):64–73. Disponible en: <http://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/view/4193/4246>
52. Weather Forecasts and Reports [Internet]. San Francisco, CA (US): Weather Underground; c2014. Maps and Radars. Weather for Central America; [updated 2014 Apr 8; cited 2013 Nov 25]; [about 1 screen]. Disponible en: <http://www.wunderground.com/global/Region/CA/2xTemperature.html>
53. Institute of Social Security (SV). Memoria de Labores 2007–2008 [Internet]. San Salvador: Ministry of Health (SV); 2009 [cited 2013 Aug 18]. 45 p. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/servicios/descargas/documentos/Documentaci%C3%B3n-Institucional/Memorias-de-Labores/>

LOS AUTORES

Darcy Rae VanDervort, estudiante de maestría en Ciencias del Ambiente. Universidad de Arizona, EE. UU.

Dina L. López (autora para correspondencia: lopezd@ohio.edu), geóloga con grado de maestría en física, departamento de ciencias geológicas, Universidad de Ohio, Athens, EE. UU.

Carlos M. Orantes Navarro, médico nefrólogo, coordinador de investigaciones en salud renal, Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud. San Salvador. El Salvador.

David Saúl Rodríguez, médico con una maestría en epidemiología y salud pública. Ministerio de Salud. San Salvador.

Recibido: 9 de marzo, 2014

Aprobado: 15 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: VanDervort DR, López DL, Orantes CM, Rodríguez DS. Distribución espacial de la enfermedad renal crónica no especificada según el área cultivada y la temperatura del ambiente en El Salvador. *Traducido de MEDICC Rev*. 2014 Apr;16(2):31–38. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=352>

Spatial Distribution of Unspecified Chronic Kidney Disease in El Salvador by Crop Area Cultivated and Ambient Temperature

Darcy R. VanDervort, Dina L. López PhD, Carlos M. Orantes MD, David S. Rodríguez MD MPH

ABSTRACT

INTRODUCTION Chronic kidney disease of unknown etiology is occurring in various geographic areas worldwide. Cases lack typical risk factors associated with chronic kidney disease, such as diabetes and hypertension. It is epidemic in El Salvador, Central America, where it is diagnosed with increasing frequency in young, otherwise-healthy male farmworkers. Suspected causes include agrochemical use (especially in sugarcane fields), physical heat stress, and heavy metal exposure.

OBJECTIVE To evaluate the geographic relationship between unspecified chronic kidney disease (unCKD) and nondiabetic chronic renal failure (ndESRD) hospital admissions in El Salvador with the proximity to cultivated crops and ambient temperatures.

METHODS Data on unCKD and ndESRD were compared with environmental variables, crop area cultivated (indicator of agrochemical use) and high ambient temperatures. Using geographically weighted regression analysis, two model sets were created using reported municipal hospital admission rates per ten thousand population for unCKD 2006–2010 and rates of ndESRD 2005–2010. These were assessed against local percent of land cultivated by crop (sugarcane, coffee, corn, cotton, sorghum, and beans) and mean maximum ambient temperature, with Moran's indices determining data clustering. Two-dimensional geographic models illustrated parameter spatial distribution.

RESULTS Bivariate geographically weighted regressions showed statistically significant correlations between percent area of sugarcane, corn, cotton, coffee, and bean cultivation, as well as mean maximum ambient temperature with both unCKD and ndESRD hospital admission rates.

Percent area of sugarcane cultivation had greatest statistical weight ($p \leq 0.001$; $R_p^2 = 0.77$ for unCKD). The most statistically significant multivariate geographically weighted regression model for unCKD included percent area of sugarcane, cotton and corn cultivation ($p \leq 0.001$; $R_p^2 = 0.80$), while, for ndESRD, it included the percent area of sugarcane, corn, cotton and coffee cultivation ($R_p^2 = 0.52$). Univariate unCKD and ndESRD Moran's I (0.20 and 0.33, respectively) indicated some degree of clustering. Ambient temperature did not improve multivariate geographically-weighted regression models for unCKD or ndESRD. Local bivariate Moran's indices with relatively high positive values and statistical significance (0.3–1.0, $p \leq 0.05$) indicated positive clustering between unCKD hospital admission rates and percent area of sugarcane as well as cotton cultivation. The greatest positive response for clustering values did not consistently plot near the highest temperatures; there were some positive clusters in regions of lower temperatures. Clusters of ndESRD were also observed, some in areas of relatively low chronic kidney disease incidence in western El Salvador.

CONCLUSIONS

High temperatures do not appear to strongly influence occurrence of unCKDu proxies. CKDu in El Salvador may arise from proximity to agriculture to which agrochemicals are applied, especially in sugarcane cultivation. The findings of this preliminary ecological study suggest that more research is needed to assess and quantify presence of specific agrochemicals in high-CKDu areas.

KEYWORDS Chronic kidney disease, chronic renal failure, ESRD, geographically weighted regression, sugarcane, agrochemicals, El Salvador

INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is the slow loss of kidney function over time, leaving the body unable to properly filter wastes. In 2013, CKD was estimated to affect 8–16% of the world population.[1] WHO classifies CKD in stages of increasing severity by decreasing glomerular filtration rate (GFR).[2] CKD can originate from damage of renal tubules, interstitium, glomeruli or blood vessels.[3] The terminal stage of CKD is known as end-stage renal disease (ESRD); it is irreversible and requires dialysis or transplantation for survival.[3]

In recent decades, growing concern has arisen about CKD of unknown etiology (CKDu) emerging in various geographic areas, including Sri Lanka,[4] India,[5] and some Central American countries (El Salvador, Nicaragua, Costa Rica and Panama).[6–9] CKD is typically associated with risk factors such as diabetes and hypertension,[2,10] whereas CKDu occurs in young, otherwise-healthy populations.[4,5,8,9,11–14] CKDu primarily originates in the tubules and interstitium,[8,13–16] consistent with injury from exogenous toxins.[3]

El Salvador's Ministry of Health (MINSAL, the Spanish acronym) has initiated studies to seek the cause of high CKDu admission rates: In 2005–2010 more than 16,000 patients were admitted to hospital with a diagnosis of unspecified CKD (unCKD), used here

as a proxy for CKDu (August, 2011, e-mail from DS Rodríguez, Ministry of Health to Dina López). These are extremely high numbers in a population of only 6.3 million (2012).[17]

Furthermore, the number of case reports is increasing at a dramatic rate: by 50% from 2005 to 2012.[9] A kidney health research team began with a pilot examining the region of Bajo Lempa, Usulután in 2009 and found that 18% of the local population had CKD.[18] This research program has since expanded to include populations in other regions of El Salvador. Reported CKD patients lack characteristic risk factors;[12,18] however, the causes remain unknown.

Although CKDu etiology is unidentified, there is evidence suggesting that exposure to environmental conditions or substances could induce renal damage. Two primary suspects are heat stress[16,19] and exposure to toxic agrochemicals.[12,13,18]

Heat stress resulting from strenuous manual labor coupled with dehydration and lengthy exposure to high ambient temperatures could lead to kidney damage.[16,19] Drinking less than the recommended minimum amount of water while working in the sun can exacerbate this effect.[20] The Thai Cohort Study of >17,000 men found that chronic occupational heat exposure more than doubled CKD risk.[21]

CKDu is correlated with agricultural work,[22] especially sugarcane cultivation.[8,12] Pesticides and synthetic fertilizers are used in agriculture to eliminate weeds and insects and to increase crop yields. In 2005–2010, El Salvador imported almost 16 million kg of pesticides, with an increase of 171% over the period (Ministry of Economy database for imported pesticides). This results in an extremely high ratio of 2.5 kg of pesticides per person over the 6-year period, considering that El Salvador's population is concentrated in a relatively small land area (21,040 km²).[17] The leading three pesticides imported in 2010 were 2,4-D, 5.37 million kg; glyphosate, 2.74 million kg; and paraquat, 0.81 million kg (Ministry of Economy database for imported pesticides). Each of these can produce renal damage.

Glyphosate is commonly applied to sugarcane preharvest as a "ripeners" to increase sucrose concentration.[23] Exposure to glyphosate increases urea and uric acid in blood and produces substantial oxidative stress due to presence of reduced oxygen species.[24] Reactive oxygen species extract electrons from the lipid membranes of renal tubular cells leading to loss of renal function. They can collect electrons from proteins, too, which can alter DNA bases; with repeated exposure, this cellular damage can eventually lead to kidney failure.[25] Jayasumana suggests that glyphosate is a potential cause of CKDu in Sri Lanka and proposes further investigation of the effects of glyphosate and glyphosate chelates on kidney tissue.[26]

Hedonal (2,4-D), is an herbicide that can affect renal function. A study of Minnesota and South Carolina farming families regularly using 2,4-D found that applicators had higher mean urine concentrations of the pesticide than did their spouses and children (71.9 µg/L vs. 1.7 µg/L and 4.9 µg/L, respectively);[27] 2,4-D concentration was proportional to direct contact with agrochemicals, correlated with use of personal protective equipment, application land area, loads applied and equipment repair. Tubular epithelial cell damage along with a widened tubular lumen and vascular congestion has been demonstrated in pregnant and nursing rats and their litters after ingestion of 600 µg/L of 2,4-D in drinking water.[28] After sufficient damage in acute or chronic cases of 2,4-D intoxication, anion transport capacity is impaired.[29]

Paraquat is a toxic herbicide with an oral reference dose set by USEPA at 4.5 µg/kg/day.[30] Paraquat-induced kidney damage can cause high levels of creatinine and uric acid in the blood, cause hyperuricemia or produce reactive oxygen species.[31–33]

According to El Salvador's 2007 agricultural census, corn covers the highest percent of land area, at 11.6% followed by coffee (7%), sorghum (3.7%), beans (3.3%), sugarcane (3%) and cotton (0.1%).[34] Therefore, 28.7% of the land is cultivated with major crops, and is likely to be treated with agrochemicals.

We hypothesized that geographic variation in unspecified CKD (unCKD) and nondiabetic ESRD (ndESRD) hospital admissions might arise from differing percentages of land used for sugarcane, corn, cotton, coffee, beans and sorghum crops (an indicator of agrochemical use) as well as elevated ambient temperatures. Proximity to agricultural land may increase exposure to nephrotoxic agrochemicals. Locations of unCKD and ndESRD clusters should reflect crop type, assuming the agrochemicals and amount of agrochemicals applied to each crop varies. There

should also be greater concentrations of unCKD and ndESRD hospital admissions in regions with higher temperatures, where heat stress and dehydration may be more frequent. Consequently, this study seeks to evaluate the geographic relationship between unCKD and ndESRD hospital admissions in El Salvador with proximity to cultivated crops and areas of varying ambient temperatures.

METHODS

Study type and population This is an exploratory ecological study. The study universe consisted of all patients admitted to hospital with unCKD in 2005–2010 (*n* = 16,384) and ndESRD patients admitted in 2006–2010 (*n* = 8342).

Study variables Dependent variables were municipal residents' admission to public hospitals with unCKD (2005–2010) and ndESRD (2006–2010), as rates per ten thousand population (ptp), both used as proxies for CKDu. ICD-10 definitions were used to classify unCKD and ndESRD.[2] The unCKD data set consisted of 95.5% ICD-10 N18.9 (unspecified CKD, *n* = 16,384); the remaining 4.5% included N17.9 (unspecified acute renal insufficiency, *n* = 455), N19 (unspecified renal insufficiency, *n* = 252), N18.8 (other chronic renal insufficiency, *n* = 48), N17.0 (acute renal insufficiency with tubular necrosis, *n* = 9), and N17.8 (other acute renal insufficiency, *n* = 4). The ndESRD data (*n* = 8342) comprised N18.0 diagnoses of ESRD lacking secondary diagnosis of diabetes mellitus. Municipal hospital admissions were defined by patients' permanent residence, not hospital location. Ranges of rates were 0–77.4 ptp for unCKD and 0–15.9 ptp for ndESRD.[35]

Independent variables were percent land area of each municipality cultivated with sugarcane (range: 0–49.3%), corn (1–64.6%), beans (0–36.8%), coffee (0–93.3%), sorghum (0–36.7%), and cotton (0–2%); as well as mean average ambient temperature (17.6–28.1 °C) and mean maximum ambient temperature in each municipality (23.3–36.7 °C). The number of *manzanas* (6989 m²) of crops was used to calculate percent area cultivated with each crop per municipality.

Data sources MINSAL provided admission records from public hospitals and clinics for both unCKD and ndESRD for 259 and 242 municipalities, respectively, of the total 262 municipalities in El Salvador. Municipal rates of unCKD and ndESRD hospital admissions were calculated with population data from the El Salvador Census of 2007.[35] El Salvador's Ministry of Environment and Natural Resources (MARN, the Spanish acronym) provided ambient temperature data 1970–2000 from its monitoring of 25 weather stations nationwide (Apr 20, 2012 e-mail from I. Rodríguez, MARN, to Dina López). Agricultural variables came from the Ministry of the Economy 2007–2008 Agricultural Census of El Salvador.[34] Data are available online in Supporting Information (Table S1) at www.medicc.org/mediccreview/VanDervort_data

Data analysis The mean average and maximum ambient temperatures per municipality were interpolated with the contour modeling software SURFER. SURFER models were generated using exponential variograms and the spatial analytical method kriging to predict unknown values from the average of known adjacent values, weighted according to proximity. Temperature maps at 0.2 °C contour intervals were overlaid with post maps of the aver-

age Universal Transverse Mercator (UTM) surface coordinates corresponding with all 262 municipalities to acquire respective temperature values.

Geographically Weighted Regression (GWR) The data variables are distributed over the surface of El Salvador and depend on the geographic coordinates of the different municipalities. To determine influence of independent variables on dependent variables considering their relative arrangement in space, we used GWR models via the computer program GWR4.[36] The dependent variable (z_i) is described as:

$$z_i = \sum_{k=1}^m \beta_k(x_i, y_i) v_{k,i} + \varepsilon_i$$

where $v_{k,i}$ is the k^{th} independent variable, ε_i is the Gaussian error at location i , m is the number of regressed independent variables, and (x_i, y_i) are the coordinates of i^{th} location. The coefficient β_k does not necessarily remain constant for the entire domain; it can vary depending on geographic location.[37] When β_k is constant for the entire domain, the variable is considered global.[36] When β_k varies throughout the domain, the variable is local.[37] When considering both global and local trends, the equation for the dependent variable is:

$$z_i = \sum_{k=1}^p \beta_k(x_i, y_i) v_{k,i} + \sum_{l=1}^q \lambda_l u_{l,i} + \varepsilon_i$$

where $u_{l,i}$ is the l^{th} independent variable, λ_l is the constant coefficient for that variable, and p and q are the number of local and global independent variables, respectively. A Gaussian distribution model was used for all simulations with GWR4. These models allow a better interpretation of correlations and effects of independent variables on dependent variables since they are geographically distributed.

Independent variables were increased one by one in each subsequent model. For models with $p < 0.05$, the F test evaluated the significance of the additional variables for improving the regression model. The F statistic between two sequential models was calculated using the following equation:

$$F = \frac{\left(\frac{SSD_1 - SSD_2}{np_2 - np_1} \right)}{\left(\frac{SSD_2}{n - np_2} \right)}$$

The subscripts 1 and 2 denote values from the baseline model and the model with an added variable, respectively. Model 2 has a larger number of regression parameters ($np_2 > np_1$). SSD is the sum of squares of the residual or deviation from expected values, and n is the number of data points. The F statistic's p values were calculated, and the lowest p value selected as the best regression model.[38] If the calculated F statistic was lower than the critical F value, the variable did not significantly improve the regression. In addition, models with the greatest adjusted coefficient of determination (R_p^2) were considered to be the best fits (F test $p < 0.05$).

Moran Indices Spatial autocorrelation analysis was applied to understand the degree to which unCKD and ndESRD hospital admission municipal rates ptp were related to percent area of crop cultivation and mean maximum ambient temperature at global and local scales. The computer program GeoDa was used to calculate global and local Moran's I values,[39–41] which evaluate spatial patterns for clustering. Using the k -neighbor approach, a binary weight matrix assigned weights to the six nearest neighbors and zero for non-neighbors. For global univariate spatial autocorrelation, the calculated Moran's I determined if clusters of unCKD and ndESRD existed in El Salvador. The Moran's I statistic for spatial autocorrelation is defined as follows:

$$I = \frac{n}{S_p} \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n W_{ij} (z_i - \bar{z})(z_j - \bar{z})}{\sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2}$$

where n is the number of samples. The row standardized spatial weights matrix term, W_{ij} , is one if i, j are neighbors and zero if they are not. $\bar{z}$ is the average value of the variable, and:

$$S_p = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n W_{i,j}$$

Moran's I values were then compared with the value expected if the variable were randomly distributed in the area:

$$Expected(I) = -\frac{1}{n-1}$$

Moran's I values range from -1 to +1 for disperse and clustered data, respectively. Moran's I of zero corresponds to spatially random data. Values between zero and one were of interest because they indicated varying degrees of clustering. Local spatial autocorrelation identifies the location of clusters of univariate and bivariate data sets. The local Moran's I can be calculated using Anselin local Moran's I with the equation:

$$I_i(d) = \frac{(z_i - \bar{z})}{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (z_i - \bar{z})^2} \sum_{j=1}^n W_{ij}(d) (z_j - \bar{z})$$

where $W_{ij}(d)$ is the row-standardized weight matrix generated with a local neighborhood search for a radius d .[42] For a random distribution without clusters of the variable, the expected value is given by:

$$E(I_i) = \frac{-1}{n-1} \sum_{j=1}^n W_{ij}$$

The expected values vary by location; the probability of clustering at each location can be different.

Spatial distribution maps Spatial distribution maps of trends were created in SURFER using kriging methods to illustrate the study

Original Research

variables. Exponential variograms were used to generate maps. Municipalities were assessed as single points, rather than areas of land. So to identify spatial trends, we focused on groups of municipalities, such as departments. Post maps of significant Moran's I values were overlaid on the maps.

RESULTS

GWR All independent variables produced significantly correlated models with both unCKD and ndESRD hospital admission rates separately ($p < 0.001$, Table 1), except for unCKD admission and percent area of sorghum cultivation. Mean maximum ambient temperature was used to represent temperature variation in mul-

tivariate regression models because it correlated more strongly with unCKD and ndESRD hospital admission rates than did mean average ambient temperature

Percent area of sugarcane cultivation produced the greatest bivariate regressions ($R_p^2 = 0.77$ and 0.48 for unCKD and ndESRD, respectively). Therefore, these models were used as restricted bases in the F tests to verify significance of adding other parameters. In the unCKD model set, the most significantly predictive regression model included percent area of sugarcane, cotton and corn cultivation ($R_p^2 = 0.80$, Table 1). Thus, 80% of the variation in unCKD hospital admission distribution is reflected by proportional variation of

Table 1: unCKD hospital admissions ptp and environmental parameters (n = 259 municipalities); and ndESRD and environmental parameters (n = 242 municipalities), multiple stepwise geographically-weighted regression analysis

Environmental parameters	Rp ²	Adj. Rp ²	SS _R	SS _D	np	MSR	MSD	F	p	F statistic	F test p Value	Comparison model
unCKD bivariate geographically weighted regression with:												
Sugarcane	0.77	0.70	7331.7	2660.2	4	1832.9	10.4	177.1	<0.001	-	-	-
Sorghum	0.13	0.06	505.7	10124.0	4	126.4	39.4	3.2	0.014	-	-	-
Corn	0.32	0.16	1393.2	7860.7	4	348.3	30.6	11.4	<0.001	-	-	-
Temperature	0.41	0.23	2177.9	6792.3	4	544.5	26.4	20.6	<0.001	-	-	-
Beans	0.26	0.16	1416.9	8545.9	4	354.2	33.3	10.7	<0.001	-	-	-
Cotton	0.36	0.30	3267.5	7374.0	4	816.9	28.7	28.5	<0.001	-	-	-
Coffee	0.27	0.17	1455.9	8412.4	4	364.0	32.7	11.1	<0.001	-	-	-
unCKD multivariate geographically weighted regression with:												
Sugarcane, cotton	0.78	0.71	7637.3	2545.8	5	1527.5	9.9	153.6	<0.001	11.55	<0.001	Sugarcane
Sugarcane, temperature	0.77	0.69	7278.9	2710.6	5	1455.8	10.6	137.5	<0.001	-4.78	1.0	Sugarcane
Sugarcane, cotton, temperature	0.78	0.70	7728.2	2561.6	6	1288.0	10.0	128.2	<0.001	-1.58	1.0	Sugarcane, cotton
Sugarcane, corn, cotton	0.80	0.72	7740.5	2282.4	6	1290.1	9.0	144.1	<0.001	29.54	<0.001	Sugarcane, cotton
Sugarcane, corn, cotton, coffee	0.78	0.70	7646.6	2493.4	7	1092.4	9.8	111.3	<0.001	-21.58	1.0	Sugarcane, corn, cotton
Sugarcane, corn, cotton, beans	0.76	0.67	7409.8	2840.8	7	1058.5	11.2	94.6	<0.001	-50.12	1.0	Sugarcane, corn, cotton
Sugarcane, corn, cotton, sorghum	0.79	0.70	7495.1	2433.0	7	1070.7	9.6	111.8	<0.001	-15.78	1.0	Sugarcane, corn, cotton
ndESRD bivariate geographically weighted regression with:												
Sugarcane	0.48	0.40	338.7	473.6	4	84.7	1.8	45.9	<0.001	-	-	-
Sorghum	0.35	0.23	173.6	1591.8	4	43.4	6.2	7.0	<0.001	-	-	-
Corn	0.32	0.21	147.6	626.4	4	36.9	2.4	15.1	<0.001	-	-	-
Temperature	0.42	0.28	223.3	534.3	4	55.8	2.1	26.9	<0.001	-	-	-
Beans	0.38	0.28	207.3	568.1	4	51.8	2.2	23.4	<0.001	-	-	-
Cotton	0.51	0.40	311.3	447.2	4	77.8	1.7	44.7	<0.001	-	-	-
Coffee	0.42	0.30	218.5	535.2	4	54.6	2.1	26.2	<0.001	-	-	-
ndESRD multivariate geographically weighted regression with:												
Sugarcane, cotton	0.51	0.44	377.9	453.4	5	75.6	1.8	42.7	<0.001	11.45	<0.001	sugarcane
Sugarcane, temperature	0.44	0.36	318.0	515.2	5	63.6	2.0	31.6	<0.001	-20.75	1.0	sugarcane
Sugarcane, cotton, temperature	0.48	0.42	370.6	478.1	6	61.8	1.9	32.9	<0.001	-13.23	1.0	sugarcane + cotton
Sugarcane, corn, cotton	0.51	0.43	373.9	448.2	6	62.3	1.8	35.5	<0.001	2.97	0.086	sugarcane + cotton
Sugarcane, corn, cotton, coffee	0.52	0.44	379.1	439.5	7	54.2	1.7	31.3	<0.001	5.05	0.026	sugarcane + cotton + corn
Sugarcane, corn, cotton, beans	0.52	0.44	378.2	443.3	8	47.3	1.8	27.0	<0.001	-2.18	1.0	sugarcane + cotton + corn + coffee
Sugarcane, corn, cotton, sorghum	0.52	0.43	367.5	442.9	8	45.9	1.8	26.2	<0.001	-1.95	1.0	sugarcane + cotton + corn + coffee

Adj. Rp²: adjusted Rp² (if no change or lower, adding variable does not improve model)

MSR: mean square of the regression

ptp: per ten thousand population

SS_D: sum of squares of the residual

ndESRD: nondiabetic end-stage renal disease

Rp²: coefficient of multiple determination, higher number means better model

SS_R: sum of squares of the regression

MSD: mean square of the deviation

np: number of environmental parameters in model

unCKD: unspecified chronic kidney disease

these three crops. Multivariate models for ndESRD admission rates had much lower coefficients of determination, with the most significant model producing $R_p^2 = 0.52$ for percent area of sugarcane, corn, cotton and coffee cultivation (Table 1). Percent areas of bean and sorghum cultivation did not significantly improve fit for either model, according to relatively high F test p values. For unCKD and ndESRD, adding the average maximum temperature as a regressor variable did not significantly improve the model.

Distribution Maps and Moran's I The areas of highest unCKD admission rates were located in the southwestern municipalities of La Paz Department (up to 77.4 ptp), southern San Salvador Department (up to 14.4 ptp), and southeastern La Libertad Department (up to 11.4 ptp) (Figure 1a). Dots in the Figures represent clusters determined with the local Moran's I. Regions with greatest percent areas of sugarcane cultivation were in northern San Salvador (up to 49.3%), southwestern and central La Paz (up to 38.1%), northeastern San Vicente (37.4%), and central Sonsonate (37.1%) (Figure 1b). Percent area of cotton cultivation was greatest in west-central La Paz (up to 1.96%), central San Miguel (up to 1.7%) and southern Usulután (up to 1.65%) (Figure 1c). Highest temperatures were in the southeastern municipalities of San Miguel (up to 35.3 °C) and La Unión (up to 35.2 °C) (Figure 1d). The map for ndESRD admissions is similar to that for unCKD hospital admissions and is available online in Supporting Information, as well as maps of percent area corn, coffee, bean and sorghum cultivation; and mean

average ambient temperature (Figures S1–6, available online at www.medicc.org/mediccreview/VanDervort_Fig)

Areas with largest percent area of sugarcane and cotton cultivation were similar to areas with highest unCKD admission rates. However, there was an area of relatively high unCKD hospital admission rates in southeastern El Salvador that was not reflected in percent area of sugarcane cultivation. This area was in the region of highest ambient temperatures (33–36 °C), corresponding to La Unión and San Miguel states (Figure 1d).

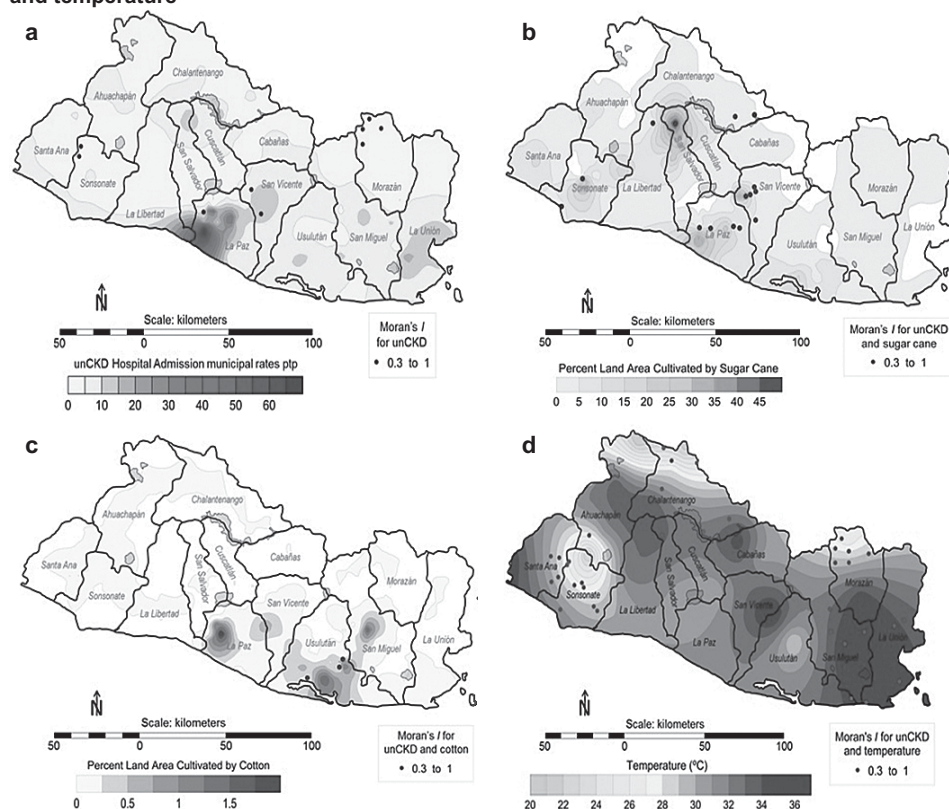
Global univariate Moran's I was 0.20 for unCKD and 0.33 for ndESRD, which indicates some degree of clustering. Global bivariate Moran's I for unCKD association with percent area of sugarcane, cotton and corn cultivation; and mean maximum temperature were 0.11, 0.22, 0.11, and 0.12, respectively. For ndESRD, Moran's I was 0.12, 0.21, 0.09, and 0.24, respectively for the same variables. Figures 1a–d also show post maps of local univariate and bivariate Moran's I values of 0.3–1.0 ($p \leq 0.05$). Moran's I values in Figure 1a identify clustering of unCKD admissions; those in Figures 1b–d show positive clustering for unCKD hospital admission rates with percent area of sugarcane and cotton cultivation, and mean maximum ambient temperature, respectively. Focusing on Moran's I values with the greatest positive response for clustering ($I = 0.3$ –1.0), the clusters of unCKD hospital admission rates were located near the regions of highest values of the unCKD hospital admission

rate variable. Moran's I values of greatest positive response for clustering were near areas of largest percent area of sugarcane and cotton cultivation. The clustering pattern was different, however, in Figure 1d, where the greatest positive response for clustering values did not consistently plot near the highest temperatures; there were some positive clusters in regions of lower temperatures. Clusters of ndESRD were also observed (Figure S1 in Supporting Information), with some occurring in areas of relatively low CKD incidence in western El Salvador. Note that some clusters are a little offset with respect to the maximum in the graph. From the definition of Moran's I, the index depends not only on the value at the point but also on the values of neighboring points. For bivariate local Moran's I, the value depends on two variables (e.g., unCKD and percent area of sugarcane) which can also produce some offset.

DISCUSSION

Bivariate GWR found the principal parameter predicting municipal unCKD hospital admission rates was percent area of sugarcane cultivation, followed by mean maximum ambient temperature, percent cotton cultivation and percent corn cultivation. This suggests that proximity to agriculture (especially sugarcane) along with high ambient temperatures may influence the rate of unCKD in El Salvador.

Figure 1: Clustering^a of unCKD by municipality^b, sugarcane and cotton cultivation^c, and temperature^d



^a univariate local Moran's I values for positive unCKD clustering; only clusters with Moran's I ≥ 0.3 and $p < 0.05$ are plotted

^b municipal rates/10,000 population 2006–2010

^c % of area cultivating each crop in 2007–2008

^d mean maximum ambient temperature 1970–2000

(figures in color available at www.medicc.org/mediccreview/VanDervort_Fig)

Stepwise GWR showed that unCKD hospital admission rates are best predicted by percent area of sugarcane, cotton and corn cultivation; percent area of sorghum, beans, or coffee, and mean maximum ambient temperature did not improve the model. These differences could be explained by the distributions of the specific crops cultivated. Coffee is usually cultivated in high regions of El Salvador's volcanic chain. Beans and sorghum are cultivated usually in small plots of land, while sugarcane and cotton are cultivated on large tracts. Corn is the most commonly cultivated crop in El Salvador. The amount and variety of agrochemicals applied to specific crops could also explain the GWR results, if more harmful chemicals or greater amounts of them are applied to sugarcane, cotton and corn fields. This needs to be assessed and quantified. Many pesticides with paraquat, glyphosate, and 2,4-D as active ingredients have been restricted in some developed countries,[43] but are still in use in El Salvador and other countries, without adequate understanding of exposure consequences. Assuming that agrochemicals are applied to agricultural fields in El Salvador (a plausible assumption, given the amount of pesticides imported), the associated toxins could be compromising kidney health, especially if there is substantial physical contact.

In 2011, Bajo Lempa farmers with CKDu were interviewed about their agrochemical use.[44] Results showed potential CKDu causes in this population were unsafe and prolonged use of agrochemicals and underuse of personal protective equipment. Accumulation of persistent contaminants in soil, water, or atmosphere may also increase threat to health. Occupational exposure may explain the sex difference in CKDu prevalence in Bajo Lempa in 2009 (25.7% in men and 11.8% in women).[18] However, without knowing the specific toxin and exposure route, it is difficult to characterize the male:female imbalance.

In another study in El Salvador, a high prevalence of CKD was found in men living near the hotter coast (18%) than in the cooler highlands (1%).[15] Statistical analysis did not reveal significant differences between sugarcane work and other occupations, which is not consistent with our results. However, in that study the districts located at higher altitudes did not have a high density of sugarcane cultivation, and thus may not have had the same degree of exposure to agricultural toxins.

Cadmium is one of the most nephrotoxic heavy metals. It can produce tubular damage,[45,46] through oxidative stress from unbalanced production of reactive oxygen species, possibly due to cadmium-induced abnormalities in cell mitochondria.[47] In Sri Lanka, CKD of unknown etiology is thought to be caused by cadmium ingestion which is accelerated by in situ fluoride in drinking water.[48] The cadmium source was triple superphosphate fertilizer with 23.5–71.7 mg Cd/kg, which accumulated in river sediment.[48,49] Cadmium concentrations in soil increase with fertilizer application rate and the metal can accumulate in crops grown in soils in which the fertilizer is applied.[50]

In another Sri Lankan study, a relationship was suggested between epidemic kidney disease and consumption of aqueous fluoride and arsenic in hard, alkaline water.[51] In that research, 68% of CKDu patients and only 28% of controls had urine arsenic levels higher than 21 µg/g creatinine (the putative threshold for early changes in the kidney). In addition, 48% of CKDu

patients versus only 17.4% of controls were above the threshold level for chronic arsenic toxicity. Other nephrotoxins, such as NSAIDs[7] and consumption of unregulated alcohol[22] have also been proposed as causal factors for CKDu.

The addition of mean maximum ambient temperature did not improve the regression, suggesting that it is not a main factor. This is also confirmed in the spatial distribution maps, showing that areas with higher ndCKD hospital admission rates (Figure 1a) do not correspond with areas of higher mean maximum ambient temperature (Figure 1d). Laborers in Central America have been working in high ambient temperature conditions for hundreds of years. Ambient temperatures on the Pacific coast of western Costa Rica, Nicaragua and southern Honduras are as high or higher than maximum temperatures in El Salvador,[52] but CKDu was not observed in previous generations. High temperatures may be an indirect or potentiating factor, as people need to consume larger quantities of water in hotter climates to account for loss of fluids from perspiration. If available drinking water contains nephrotoxins (i.e., naturally occurring heavy metals or other nephrotoxic compounds), then larger doses may be consumed in hotter regions, influencing kidney health.[4] If they do not consume enough water to compensate for volume depletion, then the concentration of any nephrotoxic compounds would increase in their bodies.

The unCKD and ndESRD data we used were only from public hospitals and clinics. In El Salvador, the majority of the population (~80%) depends on the public health system for medical attention, because of high poverty levels.[53] Only one fifth of the population has access to social security hospitals (affiliated to the national system of health and pension). However, as unCKD is associated with low socioeconomic status,[6] public hospitals may account for an even greater share of unCKD hospital admissions.

A limitation of the study is that data originally tagged “unidentified CKD” might have included some cases with diabetes identified later, which could generate some bias toward the null. This was not true for ndESRD data. The study was also limited by using environmental variables that may be indirectly related to unCKD in El Salvador, and nephrotoxin exposure route is not addressed. This preliminary assessment of the relationships between the disease and broad variables was meant to help determine the most efficient investigative plan. CKDu is a problem seen not only in Central America, but in other countries around the world. It is imperative to continue researching CKDu causes by analyzing water, soil, and produce from sugarcane, cotton, and corn fields, as well as human blood samples to detect toxins. It is also important to analyze the various fertilizers and pesticides sold in El Salvador and other regions with high CKDu occurrence, to determine the composition of heavy metals or other impurities. The route of exposure will then need to be identified to prevent further kidney damage. Meanwhile, our research suggests that regulatory agencies address control of import, sale and application of pesticides and fertilizers, to protect the environment and population.

CONCLUSIONS

High temperatures do not appear to strongly influence occurrence of unCKDu proxies. CKDu in El Salvador may arise from proximity to agriculture to which agrochemicals are applied,

especialmente en el cultivo de caña de azúcar. Los hallazgos de este estudio preliminar ecológico sugieren que se necesita más investigación para evaluar y cuantificar la presencia de agroquímicos en las zonas de CKDu.

ACKNOWLEDGMENTS

We are indebted to MINSAL, MARN and El Salvador's Ministry of Agriculture and Livestock Farming for providing data. We thank Dr Paulo Ortiz for assistance with statistical analysis.

REFERENCES

- Jha V, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Nov 25];27 Suppl 3:iii32–8. Available from: http://www.academia.edu/2070987/The_impact_of_CKD_identification_in_large_countries_the_burden_of_illness#
- World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2014. Classification of Diseases, 1996–2011. List of Official ICD-10 updates. Vol. 1; [cited 2013 Nov 11]. 164 p. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/>
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.; 2009 Jun 11. Chapter 20, The Kidney.
- Chandrarath R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TNC, Dissanayake CB, Abeyskera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environ Geochem Health* [Internet]. 2011 Sep 18 [cited 2013 Aug 18];33(3):267–78. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10653-010-9339-1>
- Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, et al. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol* [Internet]. 2012 Mar 6 [cited 2013 Nov 11];13:1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350459/>
- Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2002 Sep [cited 2013 Aug 18];12(3):202–6. Available from: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v12n3/12875.pdf>. Spanish.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Aug 18];55(3):485–96. Available from: http://www.nicaragua-forum.de/bioethanol/quellen/studien/Torres_2010_American-Journal-of-Kidney-Diseases%5B1%5D.pdf
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Aug [cited 2013 Aug 18];(97):S31–3. Available from: <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n97s/pdf/4496413a.pdf>
- Pan American Health Organization. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America, 152nd Session of the Executive Committee. Washington, DC: Pan American Health Organization; World Health Organization; 2013 Jun 17–21. 20 p.
- Solini A, Ferrannini E. Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Aug 18];13(4):252–57. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2011.00446.x/pdf>
- Ministry of Health (NI). Norma y protocolo para el abordaje de la enfermedad renal crónica. Regulation No. 016. Ministerial Agreement No.: 84-2009 [Internet]. Managua: Ministry of Health (NI); 2009 Mar [cited 2013 Aug 18]. 63 p. <http://www.scribd.com/doc/133044337/Norma-y-Protocolo-Para-La-Enfermedad-Renal-Cronica>. Spanish.
- 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* [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Aug 18];13(4):14–22. Available from: <http://www.medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=en&id=221>
- Athuraliya NTC, Abeyskera TDJ, Amerasinghe 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 1 [cited 2013 Aug 18];80(11):1212–21. Available from: <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n11/full/ki2011258a.html>
- Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America [Internet]. 2013 Nov [cited 2013 Nov 22];62(5):908–18. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638613009153>
- Peraza S, Wesseling C, Aragon 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 18];59(4):531–40. Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638611017859.pdf>
- O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Aug 18];26(9):2798–805. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/26/9/2798.full.pdf+html>
- The World Bank. Data catalog: Population (total) [Internet]. New York: The World Bank Group; 2014 [cited 2014 Apr 12]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>
- Orantes CM. Enfermedad Renal Crónica y factores de riesgo en el Bajo Lempa, El Salvador: Estudio Nefrolempa. San Salvador: Ministry of Health (SV); 2010 Jul. 154 p. Spanish.
- Brooks DR, Ramírez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 18];59(4):481–4. Available from: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638612000297.pdf>
- Hernández JR, López CE, Avila JE, Hernández KE. Prevalencia, factores y agentes de riesgo de la enfermedad renal crónica en cuatro localidades de El Salvador [Internet]. San Salvador: University "Doctor Andrés Bello", Department of Research and Social Outreach; 2010 [cited 2013 Aug 18]. 102 p. Available from: http://www.google.com/cu?url?sa=t&rc=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCgQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fels%2Findex.php%3Fopcion%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D502%26Itemid%3D99999999&ei=AQY_7XODPHUsATXjYGAQ&usq=AFQjCNHu4-BxICFPu16xRwxDrW2sXpGzw&bvm=bv.64125504,d.cWc. Spanish.
- Tawatsupa B, Lim LL, Kjellstrom T, Seubsman S, Sleight A; Thai Cohort Study Team. Association between occupational heat stress and kidney disease among 37 816 workers in the Thai cohort study (TCS). *J Epidemiol*. 2012 May;22(3):251–60.
- Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Colindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Renal Fail* [Internet]. 2010 [cited Aug 18];32(7):766–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699859/>
- Subiros JF. The effect of applying glyphosate as ripener in three sugar cane varieties. *Turrialba*. 1990;40(4):527–34.
- El-Shenawy NS. Oxidative stress responses of rats exposed to roundup and its active ingredient glyphosate. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Aug 18];28(3):379–85. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668909001100>
- Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin Nephrol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2013 Aug 18];23(5):500–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0270929503000949>
- 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 20 [cited 2014 Feb 23];11(2):2125–47. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/2/2125>
- Alexander BH, Mandel JS, Baker BA, Burns CJ, Bartels MJ, Acquavella JF, et al. Biomonitoring of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid exposure and dose in farm families. *Env Health Perspect* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Aug 18];115(3):370–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1849924/pdf/ehp0115-000370.pdf>
- Troudi A, Soudani N, Mahjoubi Samet A, Ben Amara I, Zeghal N. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid effects on nephrotoxicity in rats during late pregnancy and early postnatal periods. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2011 Nov [cited 2013 Aug 18];74(8):2316–23. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651311002193>
- Garabrant DH, Philbert MA. Review of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Critic Revs Toxicol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2013 Aug 18];32(4):233–57. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/20024091064237>
- United States Environmental Protection Agency [Internet]. Washington DC: United States Environmental Protection Agency; c2014. Integrated Risk Information System: Paraquat (CASRN 1910-42-5); [updated 2012 Aug 9; cited 2014 Mar 7]; [about 3 p.]. Available from: <http://www.epa.gov/iris/subst/0183.htm>
- Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxic Letters* [Internet]. 2000 Dec [cited 2013 Aug 13];118(1–2):53–9. Available from: http://ac.els-cdn.com.ezproxy2.library.arizona.edu/S0378427400002642/1-s2.0-S0378427400002642-main.pdf?_tid

- =d7df5d90-0abb-11e3-bacd-0000aabb0f26&acdnat=1377128944_b5d2bc4718a947d945f031f264e39343
32. Kim S, Gil H, Yang J, Lee E, Hong S. The clinical features of Acute Kidney Injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephro Dial Transplant* [Internet]. 2009 [cited 2013 Aug 18];24(4):1226–32. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/24/4/1226.full.pdf+html>
 33. Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Serum uric acid level as a marker for mortality and Acute Kidney Injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephro Dial Transplant* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Aug 18];26(6):1846–52. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/26/6/1846.full.pdf+html>
 34. Dada H, Sevilla M. IV censo agropecuario 2007–2008. Resumen de Resultados [Internet]. San Salvador: Ministry of Economy, Vice-ministry of Industry (SV); 2009 Dec [cited 2013 Aug 18]. 74 p. Available from: http://www.fao.org/fileadmin/templates/ess/ess_test_folder/World_Census_Agriculture/Country_info_2010/Reports/ESV_SPA_RES.REP_2008.pdf. Spanish.
 35. Statistics and Census General Division (SV). VI Censo de población y V de vivienda 2007. San Salvador: Ministry of Economy (SV); 2008 Apr [cited 2012 Feb 15]. 659 p. Available from: <http://www.censos.gob.sv/utl/datos/Resultados%20VI%20Censo%20de%20Poblaci%F3n%20V%20de%20Vivienda%202007.pdf>. Spanish.
 36. Nakaya T. GWR4 User Manual, Windows Application for Geographically Weighted Regression Modelling [Internet]. Kyoto: Ritsumeikan University, Department of Geography (JP); 2012 Nov 20 [cited 2014 Feb 18]. Available from: http://www.st-andrews.ac.uk/geoinformatics/wp-content/uploads/GWR4manual_201311.pdf
 37. Fotheringham AS, Brunson C, Charlton M. Geographically Weighted Regression: The Analysis of Spatially Varying Relationships. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2002. p. 282.
 38. Swan ARH, Sandilands M. Introduction to geological data analysis. Cambridge (MA): Blackwell Science; 1995 Mar 29. 464 p.
 39. Moran PAP. The interpretation of statistical maps. *J Royal Stat Soc Series B*. 1948;10:243–51.
 40. Gruebner O, Khan MM, Lautenbach S, Müller D, Kraemer A, Lakes T, et al. A spatial epidemiological analysis of self-rated mental health in the slums of Dhaka. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2014 Feb 18];10:36. Available from: <http://www.ij-healthgeographics.com/content/10/1/36>
 41. Anselin L. GeoDa™ 0.9 User's Guide [Internet]. Illinois: University of Illinois, Spatial Analysis Laboratory, Department of Agricultural and Consumer Economics; Center for Spatially Integrated Social Science. 2003 [cited 2014 Feb 18]. Available from: <http://geodacenter.org/downloads/pdfs/geoda093.pdf>
 42. Schabenberger O, Gotway CA. Statistical Methods for Spatial Data Analyses. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2004 Dec 20. 512 p.
 43. United States Environmental Protection Agency. Restricted use products (RUP) report: updated list [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Feb 18]. 18 p. Available from: <http://www.epa.gov/opprd001/rup/rupreport.pdf>
 44. López JA, Mejía JR, Quinteros ER. Manejo de agroquímicos que realizan los agricultores mayores o igual a 18 años, con enfermedad renal crónica, no diabéticos, ni hipertensos, en las comunidades Nueva Esperanza, Ciudad Romero y Octavio Ortiz, de municipio de Jiquilisco, departamento de Usulután, en el periodo de enero a junio de 2011 [thesis]. [San Salvador]: University of El Salvador; 2011. 186 p. Spanish.
 45. Navas A, Tellez M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2013 Aug 21];170(9):1156–64. Available from: <http://aje.oxfordjournals.org/content/170/9/1156.full.pdf+html>
 46. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Kido T. Association of lifetime cadmium intake or drinking Jinzu River water with the occurrence of renal tubular dysfunction. *Environ Toxicol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Aug 21];24(5):421–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.20444/abstract;jsessionid=F86971B6ED57E3E1E2E6A9065E5C50AB.f02t01>
 47. Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol Letters* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2013 Aug 21];198(1):49–55. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410014554>
 48. Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: trojan horse of the green revolution. *Toxicol Letters* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2013 Aug 21];198(1):33–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410014682>
 49. Bandara JM, Senevirathna DM, Dasanayake DM, Herath V, Bandara JM, 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 Aug 21];30(5):465–78. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10653-007-9129-6>
 50. Pérez AL, Anderson KA. DGT estimates cadmium accumulation in wheat and potato from phosphate fertilizer applications. *Sci Total Environ* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2013 Aug 21];407(18):5096–103. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969709005221>
 51. 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 Aug 21];3(1):64–73. Available from: <http://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/view/4193/4246>
 52. Weather Forecasts and Reports [Internet]. San Francisco, CA (US): Weather Underground; c2014. Maps and Radars. Weather for Central America; [updated 2014 Apr 8; cited 2013 Nov 25]; [about 1 screen]. Available from: <http://www.wunderground.com/global/Region/CA/2xTemperature.html>
 53. Institute of Social Security (SV). Memoria de Labores 2007–2008 [Internet]. San Salvador: Ministry of Health (SV); 2009 [cited 2013 Aug 18]. 45 p. Available from: <http://www.salud.gob.sv/servicios/descargas/documentos/Documentaci%C3%B3n-Institucional/Memorias-de-Labores/>. Spanish.

THE AUTHORS

Darcy Rae VanDervort, master's student in Environmental Sciences, University of Arizona.

Dina L. López (Corresponding author: lopezd@ohio.edu), geologist with a master's degree in physics, Department of Geological Sciences, Ohio University, Athens, USA.

Carlos M. Orantes Navarro, nephrologist, renal health research coordinator, National Institute of Health, Ministry of Health, San Salvador, El Salvador.

David Saúl Rodríguez, physician with masters degrees in epidemiology and public health, Ministry of Health, San Salvador, El Salvador.

Submitted: March 9, 2014

Approved for publication: April 15, 2014

Disclosures: None

ERRATA

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

Page 32, second paragraph of Methods, third line, rates are per thousand population.

Page 35, Figure 1, legend b should read, municipal rates/1000 population 2006–10.