

# Características clínicas de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas

Raúl Herrera, Carlos M. Orantes, Miguel Almaguer, Pedro Alfonso, Héctor D. Bayarre, Irma M. Leyva, Magaly J. Smith, Ricardo A. Cubias, Carlos G. Torres, Walter O. Almendárez, Francisco R. Cubias, Fabrizio E. Morales, Salvador Magaña, Juan C. Amaya, Edgard Perdomo, Mercedes C. Ventura, Juan F. Villatoro, Xavier F. Vela, Susana M. Zelaya, Delmy V. Granados, Eduardo Vela, Patricia Orellana, Reynaldo Hevia, E. Jackeline Fuentes, Reinaldo Mañalich, Raymed Bacallao, Mario Ugarte, María I. Arias, Jackelín Chávez, Nelson E. Flores, Claudia E. Aparicio

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** La enfermedad renal crónica es un serio problema de salud en El Salvador. Desde la década de 1990, allí ha habido un incremento de casos no asociados con factores de riesgo tradicionales. Es la segunda causa de muerte en hombres en edad > 18 años. En el 2009, fue la primera causa de muerte hospitalaria para los hombres y la quinta para las mujeres. La enfermedad no ha sido completamente estudiada.

**OBJETIVO** Caracterizar las manifestaciones clínicas (incluidas las extrarrenales) y la fisiopatología de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas.

**MÉTODOS** Se desarrolló un estudio clínico descriptivo en 46 participantes (36 hombres, 16 mujeres), identificados a través de un pesquaje poblacional de enfermedad renal crónica en 5 018 personas. Los criterios de inclusión fueron: edad 18–59 años, enfermedad renal crónica en estadios 2, 3a y 3b, o en estadios 3a y 3b con diabetes o hipertensión y sin proteinuria; examen de fondo de ojo normal; ausencia de anomalías estructurales en el ultrasonido y VIH-negativo. Los exámenes incluyeron determinantes sociales, evaluación psicológica, examen clínico por aparatos y sistemas, parámetros hematológicos y bioquímicos en sangre y orina, análisis del sedimento urinario, marcadores de daño renal, función glomerular y tubular, y las funciones de hígado, páncreas y pulmones. Se realizaron ultrasonido renal, prostático y ginecológico, Doppler ecocardiográfico y vascular periférico, y ultrasonido Doppler renal.

**RESULTADOS** La distribución de pacientes por estadios de enfermedad renal crónica: 2 (32.6%), 3a (23.9%), 3b (43.5%). La pobre-

za fue el principal determinante social observado. Prevalencia de factores de riesgo: exposición a agroquímicos (95.7%), trabajo agrícola (78.3%), sexo masculino (78.3%), sudoración profusa durante el trabajo (78.3%), malaria (43.5%), uso de AINES (41.3%), hipertensión (36.9%), diabetes (4.3%). Síntomas generales: artralgia (54.3%), astenia (52.2%), calambres (45.7%), desmayo (30.4%). Síntomas renales: nicturia (65.2%), disuria (39.1%), orina espumosa (63%). Marcadores de daño renal: macroalbuminuria (80.4%),  $\beta_2$  microglobulina (78.2%), NGAL (26.1%). Función renal: hipermagnesuria (100%), hiperfosfaturia (50%), hipernatriuria (45.7%), hiperpotasuria (23.9%), hipercalcemia (17.4%), poliuria electrolítica (43.5%), alcalosis metabólica (45.7%), hiponatremia (47.8%), hipocalcemia (39.1%), hipopotasemia (30.4%), hipomagnesemia (19.6%). Imágenes: el ultrasonido mostró hígado graso (93.5%) y el Doppler vascular mostró daño de las arterias tibiales (66.7%). Síntomas neurológicos: reflejos osteotendinosos anormales (45.6%), signo de Babinski y mioclonus (6.5%), hipoacusia neurosensorial (56.5%).

**CONCLUSIONES** Esta enfermedad renal crónica se comporta clínicamente como una nefropatía tubulointersticial crónica, pero con manifestaciones sistémicas no atribuibles a la enfermedad renal. Aunque los hombres agricultores predominaron, las mujeres y los adolescentes también estuvieron afectados. Los hallazgos apoyan una hipótesis de etiología multifactorial en la que juega un papel esencial la nefrotoxicidad por agentes del medioambiente.

**PALABRAS CLAVE** Enfermedad renal crónica, enfermedad ocupacional, nefropatía tubulointersticial, nefrotoxicidad, isquemia renal, determinantes sociales, El Salvador

## INTRODUCCIÓN

En América Central, desde los inicios de la década de 1990 se han reportado casos de enfermedad renal crónica no asociados con los factores de riesgo tradicionales (ERCnt), con afectación predominante en las comunidades agrícolas y en el hombre agricultor.[1] En el 2000, en Sri Lanka se hizo evidente que una ERC de causa desconocida estaba afectando a hombres agricultores cultivadores de arroz[2] y que sus características eran similares a la nefropatía endémica de los Balcanes.[3] Recientemente se han emitido reportes de casos similares de ERC en áreas rurales desde Egipto[4] e India, donde es conocida como nefropatía endémica de Udhanam.[5]

En América Central, un número de publicaciones han informado acerca de la enfermedad:

- En el 2002, el estudio de García-Trabanino sobre pacientes en diálisis en El Salvador (1999-2000), encontró que la causa de la enfermedad renal no pudo ser identificada en el 67% de los casos. Esto condujo a la sospecha de una relación con exposición ocupacional a insecticidas o plaguicidas.[6]

- En el año 2003, Domínguez analizó la prevalencia de ERC y los factores de riesgo en la costa del Pacífico del sur de México, Guatemala, El Salvador y Honduras, y encontró una asociación inversa entre la prevalencia de proteinuria y la altitud de los municipios. Entre los hombres con proteinuria en la costa (altitud  $\leq 200$ m), 71% no tenía signos de hipertensión (HT) o diabetes. El trabajo agrícola y el contacto con pesticidas fue común en las personas con ERC a todas las altitudes.[7]
- Las investigaciones realizadas por Sanoff en León y Chinandega, Nicaragua (2003), reportaron niveles endémicos de ERC en agricultores jóvenes, no relacionados con diabetes o hipertensión y asociados con exposiciones ambiental y ocupacional, condiciones de trabajo, consumo de alcohol casero (lijá) y la ingestión de >5 L de agua por día.[8]
- La prevalencia de terapia de reemplazo renal fue 12.5 casos por 100 000 habitantes en un estudio de pacientes en diálisis y trasplante renal efectuado en ocho hospitales salvadoreños de agosto a noviembre, 2003.[9]
- En el 2005, un estudio de García-Trabanino en comunidades agrícolas salvadoreñas detectó proteinuria en 45.7% de los residentes costeros versus 12.9% en aquellos que vivían en

altitudes elevadas. Los niveles elevados de glucosa en sangre fueron también más comunes en las áreas costeras que en las áreas  $\geq 500$  m por encima del nivel del mar (25% vs. 8%, respectivamente). La proteinuria no estuvo significativamente relacionada con el trabajo agrícola, los pesticidas o el consumo de alcohol.[10]

- Torres en el 2007 en un estudio transversal en la comunidad de ERC de causa desconocida en Nicaragua describió una prevalencia de niveles elevados de creatinina por encima del normal (definición:  $>1.2$  mg/dL en hombres y  $>0.9$  mg/dL en mujeres) de 31% en hombres y 24% en mujeres, todos trabajadores agrícolas en una comunidad a 100–300 m altitud.[11]
- De acuerdo con la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, en el 2008, El Salvador reportó que 531 pacientes recibieron terapia de reemplazo renal por millón de habitantes (pmh). De estos, 347 estaban en diálisis peritoneal, 121 en hemodiálisis y 63 habían recibido trasplantes renales, cifras por encima de la media de los países de Centro América con niveles similares de desarrollo económico.[12]

La ERC en El Salvador es un serio problema de salud y su epidemiología no es completamente conocida. En esa nación es la quinta causa de muerte en personas  $>18$  años y la segunda causa de muerte en los hombres. En el 2009, la prevalencia de terapia de reemplazo renal fue de 566 pmh.[13] De acuerdo con el Reporte Anual del Ministerio de Salud 2011–2012, la insuficiencia renal crónica (ERC en estadios 3–5) fue la tercera causa de muertes hospitalarias en adultos de ambos sexos (primera para los hombres y quinta para las mujeres), con una letalidad hospitalaria de 12%. [14]

Un estudio realizado en cinco comunidades agrícolas salvadoreñas —dos en la costa dedicadas al cultivo de la caña de azúcar, tres a 500 m de altitud con economías focalizadas en servicios y en cultivos no cañeros— encontró una prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) (tasa de filtración glomerular  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal) de 18% en la costa, comparado con 1% en comunidades a  $>500$  m. La proteinuria fue infrecuente, o de bajo grado, sin diferencias entre las comunidades. El estudio concluyó que el cultivo de la caña de azúcar en áreas costeras estuvo asociado con una disminución de la función renal en los pacientes estudiados, posiblemente relacionada con el trabajo extenuante en ambientes calientes con repetida depleción de volumen.[15]

El Estudio Nefrolempa (2009) en comunidades de la región del bajo Lempa reportó una prevalencia puntual en adultos de 17.9%, más elevada en hombres (25.7% vs. 11.8% en mujeres). La prevalencia de IRC (estadios 3–5), fue 9.8%, mayor en los hombres (17% vs. 4.1% en mujeres). Ni la diabetes ni la HT, ni alguna otra enfermedad renal primaria aconteció para la mayoría (54.7%) de los casos.[16] Otra investigación poblacional en El Salvador encontró una prevalencia de ERC en adultos de 15.4% (hombres 22.8%, mujeres 9.5%) y una prevalencia de IRC de 8.8% (hombres 15.9%, mujeres 3.2%). La prevalencia puntual de ERC observada varió de 13.3% a 21.1% (hombres: 13.1%–29%, mujeres: 13.4%–21.5%). La prevalencia puntual de IRC fue 13.3%, mayor en los hombres (22.4% vs. 3% en mujeres).[17]

Las consideraciones publicadas sobre la ERCcd en la región de la América Central concluyen que la enfermedad no ha sido completamente estudiada clínicamente o histopatológicamente.[1,18]

Este es el caso también de El Salvador, donde el conocimiento de su etiología, frecuencia y distribución tanto en la población general como en las comunidades agrícolas es incompleto, así como el conocimiento de su epidemiología, toxicoepidemiología, etiología, anatomía patológica y manifestaciones clínicas. El objetivo de este estudio fue caracterizar las manifestaciones clínicas (incluidas las extrarrenales) y la fisiopatología de la ERCcd en las comunidades agrícolas salvadoreñas.

### MÉTODOS

Se desarrolló un estudio clínico descriptivo en 46 participantes, identificados a través de un pesquijaje poblacional de ERC que abarcó 5 018 personas, en 11 comunidades agrícolas de cuatro regiones de El Salvador, de ellos, 2 388 tenían edad  $\geq 18$  años, de los cuales 431 tenían ERC, y de estos, 134 tenían edad  $<60$  años y en estadios 2, 3a y 3b de la enfermedad.[19] De estos pacientes, 60 dieron su consentimiento informado y 46 cumplieron con los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron: edades 18–59 años; ERCnt en estadios 2, 3a o 3b, o ERC en estadios 3a o 3b con diabetes o HT y sin proteinuria, reconfirmados previo a este estudio; examen de fondo de ojo normal; y ausencia de anomalías estructurales en el ultrasonido renal. Los criterios de exclusión fueron: ERC de causa conocida, VIH-positivo, y alguna condición clínica o social que impidiese su participación. Los pacientes estudiados residieron en cuatro departamentos: Usulután (28 pacientes), San Miguel (8 pacientes), Ahuachapán (7 pacientes) y Chalatenango (3 pacientes).

El período de estudio fue del 3 de marzo al 20 de abril, 2013. Los pacientes fueron hospitalizados en el Hospital Nacional San Juan de Dios en el Departamento de San Miguel. Participó un equipo de 70 investigadores de 22 especialidades biomédicas del Hospital Nacional de San Miguel y del Instituto Nacional de Salud, a solicitud del Ministerio de Salud de El Salvador y con la colaboración de la OPS y el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

**Variables estudiadas** Descritas en la Tabla 1.

**Colección de datos** El estudio fue concebido desde una perspectiva biopsicosocial. El estudio incluyó el análisis de los determinantes sociales, basado en una entrevista personal conducida por un sociólogo con un cuestionario diseñado a tales efectos que comprendía determinantes estructurales e intermedios de la vida de cada paciente. Esos componentes están referidos en la Tabla 1. A continuación de una historia clínica general e integral, los especialistas de diferentes disciplinas realizaron estudios detallados de los órganos y sistemas pertinentes a sus respectivas especialidades. Una psicóloga evaluó cada paciente, incluyendo rasgos de personalidad, patrones de conducta y respuesta psicológica a su enfermedad.

Para la evaluación nefrológica se diseñó un cuestionario específico; los análisis incluyeron citología de orina, cultivo de orina, exámenes de laboratorio de función renal y tubular, así como marcadores de daño renal. Se realizaron ultrasonidos de riñón, vejiga, próstata y ginecológico. La función cardiovascular fue evaluada por ECG, ecocardiografía Doppler, prueba ergométrica y ultrasonido Doppler de la vasculatura periférica. El sistema nervioso fue explorado por examen físico, suplementado por examen oftalmológico (incluidos fondo de ojo, tonometría y medición de la

Tabla 1: Variables estudiadas\*

Variable	Definición								
Edad (años)	Variable continua y por grupo de edades: 18-29; 30-39; 40-49; 50-59								
Sexo	Masculino, femenino								
Determinantes sociales	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reportado por el paciente durante la entrevista</li> <li>Acceso a los servicios de salud</li> <li>Educación completada (analfabeto, ciclos básicos, bachillerato, o universitario)</li> <li>Transportación (suficiente o insuficiente)</li> <li>Agua de consumo (potabilidad y procedencia)</li> <li>Energía eléctrica (casa electrificada o no)</li> <li>Ocupación (agricultor, pescador, ama de casa, técnico, profesional, estudiante, otra)</li> <li>Ingreso promedio económico mensual individual y familiar (bajo, medio, alto)</li> <li>Condiciones laborales (buenas, regulares y malas)</li> <li>Potencial contaminación del medio ambiente (ausencia de alcantarillado, botadero de basura cercano, pesticidas o fertilizantes de uso común en la comunidad, fábricas cercanas, temperatura ambiental alta y proximidad a fuentes de agua contaminadas)</li> <li>Vivienda (condiciones buenas, regulares, malas)</li> <li>Alimentación (adecuada o inadecuada)</li> </ul>								
Evaluación psicológica	Por entrevista con el paciente: rasgos globales de personalidad (extroversión, autocontrol, estabilidad, independencia); patrones conductuales Estado emocional (incluida reacción a la enfermedad:[20] depresión; ansiedad								
Enfermedad renal crónica[21]	Anormalidades estructurales o funcionales del riñón, presentes por > 3 meses, con implicaciones para la salud Criterios: Presencia de marcadores de daño renal o filtración glomerular <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup>								
Enfermedad renal crónica de causas no tradicionales	ERC cuya causa no fuera atribuible a diabetes Mellitus, hipertensión arterial, causa urológica, enfermedad renal primaria o secundaria a otras enfermedades sistémicas								
Síntomas generales	Presente o ausente por aparatos y sistemas, referidos según su aparición en el tiempo								
Síntomas renales	Presente o ausente por aparatos y sistemas, referidos según su aparición en el tiempo								
Signos	Presente o ausente por aparatos y sistemas, detectados por el examen físico en el momento del estudio o en pruebas específicas								
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )[22]	<table border="0"> <tr> <td>Bajo peso</td> <td>&lt;18.5</td> </tr> <tr> <td>Normo peso</td> <td>18.5–24.9</td> </tr> <tr> <td>Sobrepeso</td> <td>25–29.9</td> </tr> <tr> <td>Obeso</td> <td>≥30</td> </tr> </table>	Bajo peso	<18.5	Normo peso	18.5–24.9	Sobrepeso	25–29.9	Obeso	≥30
Bajo peso	<18.5								
Normo peso	18.5–24.9								
Sobrepeso	25–29.9								
Obeso	≥30								
Factores de riesgo para la ERC	Sexo masculino Hábito de fumar Ocupación agricultor Historia familiar ERC Uso de AINES Uso de plantas medicinales Plantas nefrotóxicas (carambola/fruta estrellada), Contacto con agroquímicos, Dislipidemia Hipertensión arterial Diabetes mellitus Enfermedades infecciosas Obesidad Consumo frecuente de alcohol Sudoración profusa durante el trabajo Anemia Infecciones urinarias a repetición								
Sedimento urinario por cituria	Normal o patológico acorde a patrones de referencia internacional para leucocitos, hematíes, cilindros o cristales								
Morfología de los hematíes	Hematuria glomerular ≥14% Hematuria no glomerular <14%								
Cultivo de orina	Negativo o positivo acorde a patrones de referencia internacional								
Albuminuria[21]	Índice albúmina/creatinina: IAC (mg/g) <ul style="list-style-type: none"> <li>A1: &lt;30 normal a ligeramente incrementada</li> <li>A2: 30-300 moderadamente incrementada</li> <li>A3: &gt;300 severamente incrementada</li> </ul>								
Proteinuria (mg)	En orina de 24 horas: patológica >150mg								
Biomarcadores en orina	β2 microglobulina (normal: ≤132 µg/g de creatinina) NGAL proteína (normal: 17– 73 ng/g de creatinina)								
Creatinina sérica (mg/dL)	Normal: 0.53–1.2								

# Artículo Original

Variable	Definición
<b>Estadios ERC[21]</b>	1: presencia de marcadores de daño, TFG $\geq 90$ mL/min 2: presencia de marcadores de daño, TFG 89-60 mL/min 3a: TFG 59-45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 3b: TFG 44-30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 4: TFG 29-15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 5: TFG <15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> Insuficiencia renal crónica (IRC): Estadios 3-5
<b>Patrones imagenológicos por ultrasonografía renal, de vejiga, próstata y ginecológico. Ecodoppler renal.</b>	Normal o patológico según resultados de imágenes y mediciones realizadas en comparación con patrones de normalidad de referencia internacional
<b>Poliuria</b>	Flujo urinario >2 mL/min Poliuria electrolítica: Cosm-E > Cosm-NE Poliuria de solutos: Cosm > CH <sub>2</sub> O Poliuria mixta: Cosm-E = Cosm-NE
<b>Electrolitos en orina</b>	Elevado Magnesio Fracción de excreción de Mg (FeMg) $\geq 2.2\%$ Calcio $\geq 4$ mg/kg Potasio $\geq 30$ mEq/24 h Fósforo >550 mg/24 h Sodio Fracción de excreción de Na (FeNa) $\geq 2.2\%$ Cloro >125 mEq/L Ácido úrico >750 mg/24 h
<b>Electrolitos en sangre</b>	Normal Magnesio 1.8-2.4 mg/dL Calcio 8.5-10.1 mg/dL Potasio 3.5-5.1 mEq/L Fósforo 3.05-0 mg/dL Sodio 136-145 mEq/L Cloro 98-107 mEq/L Ácido úrico 2.0-6.5 mg/dL ( mujer) 3.0-7.2 mg/dL ( hombre)
<b>Osmolalidad en sangre (mOsm/kg)</b>	Normal: 285-295, Hipoosmolalidad: < 285 Hiperosmolalidad: >295
<b>Osmolalidad en orina (mOsm/kg)</b>	Hipoosmolalidad < 250
<b>Tensión arterial (mmHg)[23]</b>	Sistólica Diastólica Normal <120 y <80 Prehipertensión 120-139 o 80-89 Estadio 1 hipertensión 140-159 o 90-99 Estadio 2 hipertensión $\geq 160$ $\geq 100$
<b>Hipertensión</b>	Diagnosticada previamente por un médico o detectada durante el estudio
<b>ECG</b>	Normal o patológico
<b>Prueba ergométrica</b>	Capacidad física: excelente, buena, regular o mala
<b>Patrones imagenológicos por ecocardiografía y ultrasonido Doppler cardiovascular</b>	Normal o patológico según resultados de imágenes y mediciones realizadas en comparación con patrones de normalidad de referencia internacional
<b>Función del sistema nervioso</b>	Fondo de ojo, campimetría, tonometría y agudeza visual. Audiometría
<b>Función hepática</b>	Enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT, FA), bilirrubina: normal o patológica US hepático: normal o patológico según resultados de imágenes
<b>Función pancreática</b>	Enzimas pancreáticas (amilasa pancreática): Normal o patológica US páncreas: Normal o patológico según resultados de imágenes
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	Normal: 12.01-6.0
<b>Lípidos en sangre (mg/dL)</b>	Normal Colesterol 0-200 Triglicéridos 30-150 HDL 40-60 LDL 0-99 Se diagnosticó dislipidemia cuando una o más de las determinaciones anteriores estaban alteradas
<b>Glucosa en ayunas (mg/dL)</b>	Normal 74-106
<b>Hemoglobina glicosilada (%)</b>	Normal 4.8-6.0
<b>Diabetes mellitus</b>	Diagnosticada previamente por un médico o glicemia $\geq 126$ mg/dL
<b>Función respiratoria</b>	Espirometría: normal o patológica Rayos X de tórax: normal o patológico según resultados de imágenes
<b>Lesiones de la piel</b>	Presente o ausente

\*Excepto donde se ha notificado, todos los valores de referencia proceden de: Manual de normas, procedimientos y valores de referencia de laboratorio clínico. Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador[19]  
Cosm - E: aclaramiento osmolal de electrolitos;  
CH<sub>2</sub>O: aclaramiento de agua libre;  
Cosm - NE: aclaramiento osmolal libre de electrolitos;  
TFG: tasa de filtración glomerular (por la ecuación *Modification of Diet in Renal Disease*)[21] Cosm: aclaramiento osmolal;

agudeza visual y campimetría). Se realizó prueba audiométrica. Para evaluar el aparato digestivo, se midieron enzimas séricas y se realizaron ultrasonidos hepáticos y pancreáticos. Otros exámenes de laboratorio incluyeron estudio de coagulación, determinación de grupo sanguíneo y serología viral. Se realizó examen dermatológico.

Los análisis de laboratorio se realizaron por el laboratorio clínico del Hospital Nacional San Juan de Dios, según sus propias normas y manual de procedimientos y como valores de referencia se consideraron los aceptados internacionalmente.[19]

Se utilizaron los siguientes equipos e instrumentos: autoanalizador bioquímico automatizado (Siemens Dimension), sistema de inmunoensayo (Triage Architec Biosite), analizador hematológico automatizado (Sysmex XT-1800), osmómetro (Advanced Instruments accumet AB-150), CLINITEK Microalbumin 2 (Siemens), y analizador de gases sanguíneos (Nova Biomedical), todos producidos en los Estados Unidos.

**Ética** El estudio fue conducido a solicitud del Ministerio de Salud de El Salvador (MINSAL) y el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Clínica de El Salvador del Consejo Superior de Salud Pública. Se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los participantes. El documento describió los objetivos del estudio, los beneficios y riesgos, la garantía de la confidencialidad de la información obtenida; y la seguridad de que el paciente podía retirarse en cualquier momento sin consecuencias para su tratamiento médico. Los participantes del estudio recibieron tratamiento médico de acuerdo con los hallazgos del estudio.

**Análisis de datos** Para la introducción y el almacenamiento de la información se utilizó la Plataforma Lime Survey (aplicación de una encuesta abierta en línea para la introducción y el análisis de información, instalada en el servidor del MINSAL), en la cual se diseñó una historia clínica y los instrumentos de medición para acceder a todos los datos obtenidos — individuales y agrupados. Los datos se filtraron con las herramientas de la plataforma y otras aplicaciones de propósito específico. El diseño incluyó los procedimientos para validar los datos antes de su entrada en la base de datos, la inclusión de imágenes y otros elementos binarios, así como la ubicación georreferenciada de la vivienda y el lugar de trabajo de la persona. La información incorporada a la base de datos se exportó al programa SPSS para el cálculo de frecuencias (estimaciones puntuales e intervalos de confianza al 95%) de las variables de interés.

## RESULTADOS

**Distribución por edad y sexo** La distribución de los pacientes por grupos de edades fue como sigue: 18–29 años, 2 pacientes (4.3%) (uno diagnosticado a la edad de 16 años); 30–39 años, 11 (23.9%); 40–49 años, 14 (30.4%); y 50–59 años, 19 (41.3%). Edad media: 45.4 años (95% CI 42.7–48.1). De los 46 pacientes estudiados, 36 (78.3%) fueron hombres y 10 (21.7%) fueron mujeres (Tabla 2).

**Determinantes sociales** El estudio sociológico encontró que el hábitat de las comunidades de los pacientes está caracterizada por pobreza, viviendas en malas condiciones, mala calidad del

**Tabla 2: Prevalencia de factores de riesgo en los pacientes salvadoreños con ERC (n= 46)**

Variable	n	%
Contacto con agroquímicos	44	95.7
Ocupación agricultor	41	89.1
Sexo masculino	36	78.3
Sudoración profusa	35	76.1
Antecedentes familiares de ERC	20	43.5
Anemia	20	43.5
Malaria	20	43.5
Uso de AINES	19	41.3
Dislipidemia	18	39.1
Historia de HT	17	36.9
Consumo de alcohol	16	34.8
Hábito de fumar	11	23.9
Infecciones urinarias recurrentes	9	19.6
Plantas nefrotóxicas	5	10.9
Antecedentes de diabetes	2	4.3

ERC: enfermedad renal crónica

agua de consumo, bajo nivel educacional, alimentación inadecuada, insuficientes servicios de salud y pobre electrificación doméstica. En adición, las condiciones de trabajo de los agricultores están caracterizadas por el uso indiscriminado de agroquímicos (varios combinados simultáneamente, algunos prohibidos, sin protección del agricultor y con la consiguiente contaminación del medio ambiente), así como por un trabajo físico intenso durante muchas horas, expuestos a elevadas temperaturas, y sudoración profusa sin adecuada hidratación.

**Caracterización psicológica** La evaluación de los rasgos de personalidad y los indicadores de la salud mental mostraron que la esfera psicológica y los patrones de comportamiento de estos pacientes estuvieron caracterizados por ansiedad, depresión, fase de negociación subsecuente a negar su enfermedad, violencia doméstica, consumo de alcohol y temor a fallecer.

**Síntomas generales** La artralgia fue reportada en 54.3% (25) de los casos (y desde las primeras etapas); astenia en 52.2% (24); disminución de la líbido en 47.8% (22); calambres en 45.7% (21); y desmayo en 30.4% (14).

**Síntomas renales** Los trastornos de la micción fueron los síntomas más comunes: nicturia en 30 pacientes (65.2%); disuria en 18 (39.1%); goteo postmiccional en 15 (32.6%); micción imperiosa en 9 (19.6%); y orina espumosa en 29 (63%). Todos los síntomas se observaron tempranamente desde el estadio 2 y manifestaron tendencia al incremento con el avance de la enfermedad. Algunos como el chorro fino, micción imperiosa y disuria fueron más evidentes desde el inicio.

**Índice de masa corporal** Bajo peso, 0%; peso normal, 21 (45.7%); sobrepeso, 22 (47.8%); y obeso, 3 (6.5%).

**Sistema genitourinario** Los factores de riesgo más comunes reportados fueron contacto con agroquímicos en 44 pacientes (95.7%), de ellos agricultores 41 (89.1%) y sexo masculino 36 (78.3%) y sudoración profusa durante el día de trabajo 35 (76%). Solo dos reportaron ser diabéticos. En la Tabla 2 se reporta la prevalencia de otros factores de riesgo.

**Marcadores de daño renal** El sedimento urinario no mostró anomalías trascendentes o eritrocitos dismórficos. Los cultivos de orina fueron negativos. El índice albúmina/ creatinina fue >300 mg/g en 37 pacientes (80.4%), 30–300 mg/g en 7 (15.2%), y <30 en 2 (4.3%). La proporción fue similar desde los estadios tempranos de la enfermedad. En un paciente (2.2%) se encontró proteinuria >1g; la  $\beta_2$  microglobulina estuvo elevada en 36 (78.2%); y NGAL estuvo incrementado en 12 pacientes (26.1%).

**Distribución de pacientes por estadio de ERC** La distribución fue como sigue: estadio 2: 15 pacientes (32.6%); estadio 3a, 11 (23.9%); estadio 3b, 20 (43.5%).

**Imagenología** El ultrasonido renal mostró el patrón tradicional con una prevalencia de ecogenicidad aumentada en 44 pacientes (95.7%), disminución de la relación córtico-medular en 38 (82.6%), y bordes irregulares en 35 (76.1%). El ultrasonido Doppler renal mostró que 44 pacientes (95.7%) tenían un flujo sanguíneo normal en las arterias renales, en las arterias segmentarias y en el parénquima renal. El ultrasonido vesical mostró engrosamiento de las paredes en 2 pacientes (4.3%), volumen residual aumentado en 5 (10.9%), y lesiones intravesicales no malignas en 4 (8.7%). El ultrasonido prostático encontró ecogenicidad normal en todos los pacientes; 10 (27.8%) tuvieron un volumen prostático aumentado; no se encontraron lesiones malignas. Los ultrasonidos ginecológicos fueron normales.

**Pruebas de función renal** La poliuria estuvo presente en 24 pacientes (52.2%), predominando la poliuria electrolítica en 20 (43.5%); un solo paciente (2.2%) exhibió una poliuria libre de solutos electrolíticos, y 3 (6.5%) presentaron una poliuria mixta. Todos los pacientes tuvieron hipermagnesuria, 23 (50%) presentaron hiperfosfaturia, 21 (45.7%) hipernatriuria, 11 (23.9%) hiperpotasuria, y 8 (17.4%) hipercalcemia. La fracción de excreción de magnesio estuvo incrementada en todos los pacientes y la de sodio en 18 (39.1%). Los electrolitos séricos reflejaron el exceso de excreción observado en la orina (Tabla 3).

La osmolalidad plasmática fue normal en todos los pacientes. La osmolalidad urinaria fue normal en 35 (76.1%); 5 (10.9%) presentaron hipoosmolalidad y 6 (13%) tuvieron orina hiperosmolal. El trastorno predominante del equilibrio ácido-base fue la alcalosis metabólica en 21 pacientes (45.7%). La acidosis metabólica estuvo presente solo en 2 pacientes (4.3%). Los trastornos electrolíticos y ácido-base en orina y en sangre aparecieron desde el estadio 2 de la ERC.

**Aparato cardiovascular** En 30 pacientes (65.2%), la frecuencia cardíaca fue 60–79, en 15 fue 80–89 (32.6%), y 1 (2.2%) presentó braquicardia. Al ingreso, 20 pacientes (43.5%) fueron normotensos, 16 (34.8%) tuvieron prehipertensión, 7 (15.2%) presentaron HT grado 1, y en solo 3 (6.5%) se detectó HT grado 2. La presión arterial sistólica media fue 116.5, (95% CI 111.1–121.9); la presión diastólica media, fue 74.1 (95% CI 70.7–77.5); y la presión arterial media fue 88.2 (95% CI 83.7–92.7). El ECG fue normal en 45 pacientes (97.8%). En la prueba de estrés cardíaco, 39 pacientes (84.8%) presentaron excelente capacidad física y 6 (13%) buena capacidad. La respuesta presora fue anormal en 5 casos (10.9%), El ecocardiograma (n = 45) fue normal en 23

**Tabla 3: Electrolitos en sangre y orina en pacientes salvadoreños con ERC (n = 46)**

Electrolito	Sangre						Orina			
	Normal		Bajo		Alto		Normal		Alto	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Magnesio	36	78.3	9	19.6	1	2.2	0	0.0	46	100.0
Calcio	26	56.5	18	39.1	2	4.3	38	82.6	8	17.4
Potasio	31	67.4	14	30.4	1	2.2	35	76.1	11	23.9
Fósforo	36	78.3	9	19.6	1	2.2	23	50.0	23	50.0
Sodio	24	52.2	22	47.8	0	0.0	25	54.3	21	45.7
Cloro	34	73.9	12	26.1	0	0.0	45	97.8	1	2.2
Ácido úrico	40	87.0	0	0.0	6	13.0	46	100.0	0	0.0

casos (51.1%) (1 paciente no pudo realizar la prueba ultrasonográfica); en 22 pacientes (48.9%) se detectó una disfunción diastólica ligera; en 7, una hipertrofia ventricular concéntrica; y en 1 paciente, una disfunción contráctil. El ultrasonido Doppler arterial periférico encontró pocas anomalías de las carótidas y de las arterias aortoiliacas y en 37.8% (17/45) de las arterias femorales, pero dos tercios de los pacientes (30/45) mostraron anomalías de las arterias tibiales. La lesión más común de las arterias tibiales fue irregularidad de la pared en 22 pacientes (48.9%), más común en estadio 3b (11/20, 55%), pero fue observada también en estadio 2 (6/14, 42.9%) (Tabla 4).

**Sistema nervioso** Se observaron anomalías neurológicas en 21 pacientes (45.7%). Tres (6.5%) tenían signo de Babinski y mioclonus. Las anomalías de los reflejos tendinosos se observaron tan tempranamente como en el estadio 2 (Tabla 5). La hipoacusia neurosensorial fue evidente en 35 casos (76.1%). La agudeza visual mostró los cambios típicos relacionados con la edad; el fondo de ojo, la presión intraocular y la campimetría fueron normales.

**Aparato digestivo** Todos los pacientes tuvieron enzimas hepáticas normales y serología viral negativa. El ultrasonido hepático encontró hígado graso en 43 pacientes (93.5%). La amilasa pancreática fue normal en 29 pacientes (63%), estuvo elevada en 15 (32.6%), y baja en un paciente (2.2%).

**Sistema hemopoyético** La hemoglobina media de los pacientes fue 14 g/dL (95% CI 13.5–14.4). Solo 6 tuvieron cifras de hemoglobina por debajo de los valores normales. No se detectaron anomalías de la coagulación.

**Metabolismo lipídico** La hipercolesterolemia estuvo presente en 24 pacientes (52.2%), con una media de colesterol sérico de 213.1 mg/dL (95% CI 199.0–221.2); hipertrigliceridemia en 24 (52.2%), media 192.0 (95% CI 153.4–230.6); LDL elevada en 38 (82.6%), media 137.7 (95% CI 125.4–150.0); y HDL normal en 25 (54.3%) y elevada en 9 (19.6%), media 50.7 (95% CI 43.5–57.9).

**Metabolismo de los carbohidratos** La glucemia fue normal en 43 pacientes (93.5%), elevada en 2 (4.3%) y baja en 1 (2.2%); la media de la glucosa en sangre en ayunas fue 92.2 mg/dL (95% CI 88.3–96.1). La hemoglobina glicosilada fue normal en 39 pacientes (84.8%) y elevada en 7 (15.2%); la cifra media de glucosa en sangre en ayunas fue 5.8% (95% CI 5.7–5.9).

**Aparato respiratorio** La espirometría y la radiografía de tórax fueron normales en todos los pacientes.

**Tabla 4: Ultrasonido Doppler de arterias periféricas en pacientes salvadoreños con ERC (n = 45<sup>a</sup>)**

Arteria	Imagen del ultrasonido Doppler			
	Normal		Anormal	
	n	%	n	%
Carótidas comunes	41	91.1	4	8.9
Carótidas internas	39	86.7	6	13.3
Carótidas externas	44	97.8	1	2.2
Aortoiliaco	40	88.9	5	11.1
Femorales	28	62.2	17	37.8
Tibiales	15	33.3	30	66.7

Ecodoppler de arterias tibiales por estadio de ERC								
Alteraciones	2 n = 14		3a n = 11		3b n = 20		Total n = 45	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	Irregularidad de la pared	6	42.9	5	45.5	11	55.0	22
Placas ateroscleróticas	1	7.1	5	45.5	7	35.0	13	28.9
Calcificaciones	0	0.0	0	0.0	2	10.0	2	4.4
Total <sup>b</sup>	7	50.0	9	81.8	14	70.0	30	66.7

<sup>a</sup> un paciente no pudo completar la investigación

<sup>b</sup> los pacientes podían tener más de una anormalidad

**Tabla 5: Anormalidades neurológicas en pacientes salvadoreños con ERC (n = 46)**

Anormalidad	Sí		No	
	n	%	n	%
Signo de Babinski	3	6.5	43	93.5
Mioclonus	3	6.5	43	93.5

Anormalidad de los reflejos				
Arreflexia	6	13.0	40	87.0
Hiporreflexia	7	15.2	39	84.8
Hiperreflexia	8	17.4	38	82.6

Anormalidades neurológicas por estadio de ERC								
Anormalidad	Estadio							
	2 n = 15		3a n = 11		3b n = 20		Total n = 46	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Signo de Babinski	2	13.3	1	9.1	0	0.0	3	6.7
Mioclonus	2	13.3	1	9.1	0	0.0	3	6.7
Anormalidad de los reflejos								
Arreflexia	1	6.7	3	27.3	2	10.0	6	13.0
Hiporreflexia	1	6.7	0	0.0	6	12.0	7	15.2
Hiperreflexia	4	26.7	1	9.1	3	6.0	8	17.4
Total	6	40.0	4	36.4	11	55.0	21	45.7

**Piel** No se detectaron lesiones dermatológicas específicas de daño por exposición a metales.

## DISCUSIÓN

El hecho de que los pacientes con ERCnt provengan de comunidades agrícolas, de que la mayoría sean hombres agricultores, y en menor escala mujeres y adolescentes, requiere un análisis de los factores contextuales relacionados con el lugar de trabajo y de vivienda de los participantes. Se identificaron tres condiciones generales que afectan a estos pacientes: pobreza con todas sus repercusiones; condiciones de trabajo insalubres; y un medio ambiente contaminado. Estos elementos vinculan la enfermedad con profundas raíces sociales. Las condiciones de vida de estas familias, asociadas al sentimiento de impotencia que produce la progresión de la enfermedad hacia la muerte de

los seres queridos, sin solución a la vista, han sumido a esta población en un estado de duelo.

La prevalencia relativamente alta del uso de AINES pudo haber estado relacionada con la alta proporción de pacientes que manifestaron dolores articulares. Al mismo tiempo, esto pudo ser debido al trabajo extenuante, y se necesita de más investigaciones para determinar si un componente tóxico puede contribuir también al dolor. Los calambres y los desmayos descritos pueden ser el resultado de la hiponatremia, vista en casi la mitad de los pacientes.

Los síntomas del tracto urinario bajo reportado por los pacientes, evidenciados desde estadios tempranos de la enfermedad, remedian al síndrome urinario obstructivo bajo, pero la mayoría de los pacientes no tenían ni obstrucción ni infección urinaria. Se han reportado síntomas similares, sin infección urinaria en agricultores nicaragüenses —una condición llamada *chistata*. [18] Una irritación neurotóxica de la vejiga es una posible causa. La orina espumosa es la manifestación de la macroalbuminuria, detectada en la mayoría de los participantes.

El hecho de que pocos pacientes tuvieran antecedentes de factores de riesgo de la ERC tradicional —diabetes, hipertensión y obesidad— hace poco probable que la ERCnt esté causada por los mismos factores que condicionan la epidemia global de ERC. Los principales factores de riesgo fueron los no tradicionales: contacto con agroquímicos, trabajo agrícola, sexo masculino, antecedentes familiares de ERCnt, antecedentes de malaria, sudoración profusa y uso de AINES. El predominio de hombres agricultores sugiere que los factores de riesgo relacionados con el trabajo son importantes, pero la aparición de la enfermedad en mujeres y adolescentes implica que hay factores de riesgo adicionales a los que también está expuesta toda la población. Esto plantea la posibilidad de una exposición crónica a un bajo nivel de toxinas del medio ambiente por la proximidad a las actividades agrícolas.

La función renal normal incrementa el riesgo del daño renal por toxinas en el medio ambiente debido al elevado volumen del flujo sanguíneo renal, lo que facilita que grandes cantidades de sustancias tóxicas puedan pasar a través de los riñones. La capacidad del riñón de concentrar sustancias por medio de la filtración, la reabsorción y la secreción puede incrementar la toxicidad de agentes que en bajas concentraciones no conducirían a un daño renal. La ERC se puede evidenciar por alteraciones tubulares crónicas, como se ha visto en la toxicidad crónica por cadmio, plomo y otros agentes. Además, los pacientes con un daño renal previo son vulnerables a la toxicidad de sustancias que normalmente son excretadas por la orina. [24] En consecuencia, son necesarios estudios ulteriores de contaminación ambiental y de mediciones de toxinas en fluidos biológicos.

En investigaciones realizadas en Sri Lanka se encontraron concentraciones elevadas de arsénico en pacientes con ERC de causa desconocida y se detectaron elevadas concentraciones de cadmio en el agua de los pozos donde vivían los pacientes. Los autores consideraron los pesticidas como una posible fuente de contaminación del medio ambiente por estos metales. [25,26] Los niveles moderadamente elevados de cadmio en orina y en sangre se asociaron con una proporción mayor de albuminuria y ERC en los participantes de los estudios NHANES de los Estados Unidos. [27] Casi todos nuestros casos tenían contacto con pesticidas.

Los marcadores observados de daño renal dejaron claro —debido a la ausencia de proteinuria >1g— que esta no es una enfermedad glomerular proteinúrica. Los biomarcadores de daño tubular, entre ellos los niveles de  $\beta 2$  microglobulina, apuntan hacia un daño tubulointersticial. Se ha postulado que los niveles elevados de  $\beta 2$  microglobulina, NGAL y NAG pueden estar asociados con daño de los túbulos renales proximales.[28,29] Un estudio de ocho agricultores con ERCnt encontró niveles elevados de  $\beta 2$  microglobulina y NAG, y se corroboró un daño tubulointersticial por biopsia renal.[30] Es conocido que la exposición crónica a altas dosis de cadmio está asociada con una disminución de la reabsorción tubular de  $\beta 2$  microglobulina, como se demostró en un estudio previo de enfermedad renal relacionada con el trabajo.[31]

El ultrasonido renal y el ultrasonido Doppler descartaron otras causas tradicionales de ERC como son la enfermedad renal poliquística, la nefropatía vascular y la nefropatía obstructiva. En la mayoría de los casos el ultrasonido no detectó obstrucción urinaria baja debido a lesiones vesicales, prostáticas o ginecológicas.

La pérdida de electrolitos en orina —principalmente magnesio, fósforo, sodio y potasio— evidenciada desde etapas iniciales de la enfermedad refleja un daño tubular predominante como sitio inicial de la lesión renal, que apunta una vez más hacia una nefropatía crónica tubulointersticial. El túbulo proximal reabsorbe el 60% de los electrolitos por lo que este debe ser el segmento más involucrado. Esta pérdida de electrolitos explica la poliuria y la baja concentración de algunos electrolitos en sangre, así como los síntomas de calambres y desmayos. La ausencia de acidosis pudiera indicar una relativa conservación del segmento distal de la nefrona con reabsorción de bicarbonato y excreción de hidrógenos.[32]

La caracterización histopatológica realizada por López-Marín en las biopsias renales de estos mismos pacientes corroboró que el daño inicial fue la nefropatía tubulointersticial crónica.[33] Varios estudios histopatológicos en Sri Lanka obtuvieron similares resultados.[34] Los estudios de Wijkström de ocho pacientes salvadoreños identificaron el daño de ambos compartimentos glomerular y tubulointersticial, pero casi todos los pacientes estaban en un estadio avanzado de ERC[30], cuando todos los compartimentos hísticos están típicamente comprometidos.[19]

Sin embargo, esta forma de nefropatía tubulointersticial crónica de las comunidades agrícolas salvadoreñas tiene manifestaciones extrarrenales no atribuibles a la progresión de la enfermedad renal, que sugieren la presencia de factores que pudieran dañar al riñón y a otros órganos al mismo tiempo.

Desde etapas tempranas de la enfermedad, las principales complicaciones de la ERC son cardiovasculares.[35,36] Sin embargo, solo una pequeña proporción de nuestros pacientes era hipertensa, con una frecuencia cardíaca relativamente baja y la mayoría tenía resultados normales en el ECG, la prueba ergométrica y el ultrasonido Doppler cardíaco. El hecho de que los pacientes estudiados fueran relativamente jóvenes y miembros de una población con una muy baja prevalencia de HT, diabetes, obesidad y hábito de fumar, sugiere que el daño vascular generado por estos factores es mínimo y, probablemente, es causado por la propia ERC. El efecto protector del ejercicio por la demanda física del propio trabajo se evidenció en que la mayoría de los pacientes tuvo un desempeño atlético en la prueba ergométrica. Por estas

razones, la ERCnt pudiera ser un modelo clínico interesante para estudiar el impacto de la ERC en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Tradicionalmente, la ERC tiene una alta prevalencia de enfermedad vascular periférica de la confluencia de dos anomalías histopatológicas —aterosclerosis y arteriosclerosis— que son más frecuentes en pacientes obesos y diabéticos y el daño vascular progresa con la evolución de la ERC. Se ha reportado que la frecuencia de las placas ateroscleróticas en las arterias carótidas es cuatro veces mayor en los pacientes con ERC que en los controles.[37,38] En contraste, las carótidas de nuestros pacientes estaban relativamente sanas, y el daño vascular principal fue a nivel de las arterias tibiales. La aterosclerosis en las arterias superiores fue rara, y resultó más evidente en la parte inferior del cuerpo con la mayor expresión en las arterias tibiales. Una hipótesis para explicar este daño vascular selectivo de las arterias tibiales pudiera ser su mayor contacto con sustancias tóxicas en el trabajo. Las piernas de los agricultores, en ocasiones desnudas, son las partes más expuestas a la aspersión de los agroquímicos, que resulta del uso de la fumigación con mochilas a elevadas temperaturas ambientales, con la consiguiente vasodilatación y apertura de los poros de la piel. Un estudio japonés en pacientes con exposición crónica al arsénico, mostró que este metal producía una disfunción endotelial por inhibición de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial y disminución de la producción de óxido nítrico, asociada a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno, ambos mecanismos inductores de daño vascular.[39]

Desde etapas tempranas de la enfermedad se detectaron síntomas de lesión de la motoneurona anterior —trastornos de los reflejos— así como signo de Babinski y mioclonus. La hipoacusia neurosensorial encontrada no se correspondió con la sordeira relacionada con la nefropatía hereditaria (que muestra daño glomerular predominante y se acompaña de proteinuria). La neurotoxicidad urémica no explica los síntomas neurológicos detectados desde estadios tempranos de la ERC. La exposición a metales pesados y a pesticidas ha sido asociada con enfermedades del sistema nervioso (Parkinson, Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica), afectación del sistema dopaminérgico, alteración de la velocidad de conducción nerviosa, disminución de los reflejos, irritabilidad, pérdida de memoria, y otras enfermedades.[40,41]

Casi todos los pacientes tenían hígado graso con enzimas normales; esto estuvo asociado con factores de riesgo de dislipidemia o consumo de alcohol. Debe tenerse en cuenta que el hígado es el órgano principal de desintoxicación. La dislipidemia estuvo presente en la mayoría de los casos, posiblemente influenciada por la dieta rica en grasas y calorías, asociada con trastornos metabólicos típicos de la ERC.[42] Paradójicamente, las HDL fueron normales o altas en la mayoría de los pacientes, lo que pudiera reflejar el efecto protector de su actividad física.

Las personas en las comunidades agrícolas están expuestas a los mismos factores de riesgo tradicionales de ERC al igual que el resto de la población mundial. Sin embargo, la presencia mínima de factores de riesgo tradicionales en los pacientes estudiados apunta hacia factores ambientales y ocupacionales que pudieran actuar de forma sinérgica para exacerbar el predominio de uno de ellos. Los trabajadores agrícolas están expuestos sin protección también a muchas sustancias tóxicas contenidas en docenas de



agroquímicos, muchos de ellos prohibidos, usados en grandes cantidades y mezclados unos con otros. Además, estos agricultores desarrollan una intensa actividad física durante muchas horas a elevadas temperaturas, sin una adecuada hidratación.[15,43] Debe destacarse que, aunque la enfermedad predomina en hombres agricultores, esta también afecta a mujeres y adolescentes quienes no necesariamente trabajan en el campo.

El cuadro clínico de la ERCnt en este estudio es consistente con la hipótesis de que agentes tóxicos presentes en el medio ambiente (metales pesados y sustancias químicas) procedentes de fuentes naturales o de la actividad humana actúen como factores patogénicos iniciadores. Tales toxinas pueden estar presentes en el aire, en la tierra, en el agua y en los alimentos; sujetas a transformaciones por el clima, la topografía y el uso de la tierra; y transportadas por el aire, el agua, los alimentos y las ropas. La ocupación, las costumbres y la calidad del agua pudieran facilitar la exposición crónica a través de la inhalación, la ingestión o el contacto por la piel.

Son posibles diferentes niveles de exposición: un alto nivel de exposición en el tiempo debido a reiteradas exposiciones agudas que las transforman en crónicas, que afectan de forma predominante a los agricultores; y un bajo nivel de exposición que afecta a la población general, y también a los agricultores. En ambos casos pudiera existir una interacción con factores de origen genético.

En adición a la circulación crónica de las toxinas en la sangre, que son eliminadas por el riñón, en los campos agrícolas con altas temperaturas estas toxinas se concentran en la médula renal debido al efecto de la deshidratación profusa y la baja reposición de líquidos.[15,18,24,44,45]

En paralelo a esta cascada de eventos, otras influencias están actuando sin dudas, como son las condiciones sociales —destacando la pobreza dentro de ellas— que incrementan la probabilidad de daño renal por el bajo peso al nacer debido a malnutrición


materna, enfermedades infecciosas (como la malaria), diabetes, HT, consumo de alcohol, uso de AINES, y otros factores.[21]

Dentro de las principales limitaciones del estudio está el pequeño tamaño de la muestra, insuficiente para estimar la extensión y el significado de asociaciones dentro de un número tan grande de variables. Además no fue posible medir toxinas en fluidos biológicos. Por otra parte, este es el mayor estudio clínico de ERCnt en el continente americano hasta el momento, con la mayor participación multidisciplinaria y el más amplio estudio de los aspectos clínicos y fisiopatológicos, que incluyó además mujeres y adolescentes. Dado que más de la mitad de los pacientes estudiados se encontraba en estadios 2 y 3a de ERC, también se pudo realizar un análisis evolutivo de la enfermedad desde etapas tempranas.

## CONCLUSIONES

La ERCnt de las comunidades agrícolas salvadoreñas está asociada a condiciones sociales y del trabajo, y se comporta como una nefropatía tubulointersticial crónica. Tiene manifestaciones extrarenales no atribuibles a la progresión de la enfermedad renal, lo que sugiere que el daño renal es un componente de un proceso más sistémico. Esto es compatible con una hipótesis etiopatogénica multifactorial con agentes nefrotóxicos del medio ambiente en su eje principal. Se deberán estudiar las condiciones de trabajo de los agricultores y el comportamiento de esta enfermedad en mujeres, niños y adolescentes en estas comunidades mediante investigaciones toxicológicas, biológicas y del medio ambiente.

## RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a los siguientes colaboradores: José M. Pacheco Paz, José R. Centeno Paz, Elsy Guadalupe Brizuela, Alfonsina Chicas, Reyna Jovel, Nelly Alvarado Ascencio, Carlos J. Martín Pérez, Rigoberto Machuca Girón, Manuel A. Zúñiga Fuentes, Nelson E. García Alvarez, Guadalupe M. Imbers de Rubio, María E. Melgar de Reyes, Henry N. Laínez Lazo, José R. Hernández Franco, Yesenia E. Guevara, Magdalena I. Zelaya Rivera. 

## REFERENCIAS

- Ramírez O, McClean MD, Amador JJ, Brooks D. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *J Epidemiol Community Health*. 2013 Jan;67(1):1–3.
- Athuraliya NT, Abeysekera TD, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1212–21.
- Bamias G, Boletis J. Balkan Nephropathy: Evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):606–16.
- Kamel EG, El-Minshawy O. Environmental factors incriminated in development of end stage renal disease in El-Minia Governatore, Upper Egypt. *Int J Nephrol Urol*. 2010 Jun;2(3):431–7.
- Machiraju RS, Yaradi K, Gowrishankar S, Edwards KL. Epidemiology of Udhanam Endemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:643A.
- García-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 Pan Am Salud Pública*. 2002 Sep;12(3):202–6.
- Domínguez J, Montoya Pérez C, Jansá J. [Analysis of prevalence and determinants of chronic kidney disease (CKD) in the Pacific coast: Southern Mexico, Guatemala, El Salvador, and Honduras]. In: *Chronic Kidney Disease: Assessment of Current Knowledge and Feasibility for Regional Research Collaboration in Central America*. 1<sup>st</sup> ed, Section 1, Vol 2. Heredia (CR): Salud y Trabajo en América Central (SALTRA); 2006. p. 23–4.
- Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Collindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agricultural employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail*. 2010;32(7):766–77.
- Flores R, Jenkins JJ, Vega R, Chicas A, Leiva R, Calderón GR, et al. Enfermedad renal terminal: Hallazgos preliminares de un reciente estudio en El Salvador. San Salvador: PAHO; Ministry of Health of El Salvador; 2003.
- García-Trabanino R, Domínguez J, Jansá JM, Oliver A. Proteinuria e insuficiencia renal crónica en la costa de El Salvador: detección con métodos de bajo costo y factores asociados. *Nefrología*. 2005;25(1):31–3.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
- Cusumano AM, García G, González MC, Marinovich S, Lugon J, Poblete H, et al. Latin American Dialysis and Transplant Registry: 2008 prevalence and incidence of end-stage renal disease and correlation with socioeconomic indexes. *Kidney Int*. 2013(3 Suppl):153–6.
- Ministry of Health and Social Welfare (SV). Departamento de Estadísticas [Internet]. San Salvador: Ministry of Health and Social Welfare; 2008 [cited 2013 Jun 12]. Disponible en: <http://www.salud.gov.sv>
- Informe de Labores 2011–2012 [Internet]. San Salvador: Ministry of Health and Social Welfare (SV). 2012 [cited 2013 Jun 12]. Disponible en: <http://www.salud.gov.sv>
- Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531–40.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández C, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa Study, 2009. *MEDICC Rev*. 2011 Oct;13(4):14–22.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Bayarre H, Orellana P, Brizuela EG, et al. Epidemiological Characterization of Chronic Kidney Disease in Adult Population in Agricultural Communities in El Salvador. *NefroSalva Study*. *MEDICC Rev*. 2014 Apr;15(2):23–30.
- Brooks D, McClean M. Summary Report: Boston University investigation of chro-

- nic kidney disease in Western Nicaragua, 2009–2012 [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2012 Aug 12 [cited 2013 Jun 12]. 18 p. Disponible en: [http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU\\_SummaryReport\\_August122012.pdf](http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU_SummaryReport_August122012.pdf)
19. Manual de Normas, Procedimientos y Valores de Referencia de Laboratorio Clínico (documento interno). San Salvador: Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel (SV); 2008.
  20. Kübler-Ross E, Kessler D. On Grief and Grieving: Finding the Meaning of Grief Through the Five Stages of Loss. London: Simon & Schuster Ltd; 2005 Aug. 256 p.
  21. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan;3(1 Suppl).
  22. Alfonso JP. Definiciones de sobrepeso y obesidad. In: Alfonso JP, editor. *Obesidad. Epidemia del siglo XXI.* Havana: Editorial Científico-Técnica; 2008. p. 175–92.
  23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint national Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19):2560–72.
  24. Finn WF. Renal Response to Environmental Toxins. *Environ Health Perspect.* 1977 Oct;20:15–26.
  25. 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.* 2013;3(1):64–73.
  26. Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol.* 2011 Jul 5;12:32.
  27. Ferraro PM, Costanzi S, Natacchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Public Health.* 2010 Jun 3;10:34.
  28. Waanders F, Navis G, van Goor H. Urinary tubular biomarkers of kidney damage: potential value in clinical practice. *Am J Kidney Dis.* 2010 May;55(5):813–6.
  29. Kalahasthi RB, Rajmohan HR, Rajan BK, Kumar MK. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes A & B in workers exposed to cadmium plating. *J Occup Med Toxicol [Internet].* 2007 Jul 20 [cited 2013 Jun 12];2:5. Disponible en: <http://www.occup-med.com/content/pdf/1745-6673-2-5.pdf>
  30. Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leyva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):908–18.
  31. Landrigan PJ, Goyer RA, Clarkson TW, Sandler DP, Smith JH, Thun MJ, et al. The work-relatedness of renal disease. *Arch Environ Health.* 1984 May–Jun;39(3):225–30.
  32. Prié D, Friedlander G. The clinical assessment of renal function. In: Davison AMA, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli P, Van Ypersele C, Ritz E, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology.* 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2005 Jan 6. p. 47–64.
  33. López-Marín L, Chávez Y, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):49–54.
  34. Nanayakkara S, Komiya T, Ratnatunga N, Serevirathna ST, Harada KH, Hitomi T, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med.* 2012 May;17(3):213–21.
  35. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Jun;41(5 Suppl):S11–S7.
  36. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003 Oct 28;108(17):2154–69.
  37. O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation.* 2004 Jan 27;109(3):320–3.
  38. Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townsend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart.* 2013 Mar;99(6):365–72.
  39. Kumagai Y, Pi J. Molecular basis for arsenic-induced alteration in nitric oxide production and oxidative stress: implication of endothelial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Aug 1;198(3):450–7.
  40. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2013 Apr 15;268(2):157–77.
  41. de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, et al. Renal and neurologic effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect.* 2006 Apr;114(4):584–90.
  42. Payán R, Garibay G, Rangel R, Preciado V, Muñoz L, Beltrán C, et al. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Arch Environ Occup Health.* 2012;67(1):22–30.
  43. Taal MW. Risk Factors and Chronic Kidney Disease. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, editors. *Brenner & Rector's The Kidney.* 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 758–81.
  44. VanDervort DR, López DL, Orantes CM, Rodríguez DS. Spatial Distribution of Unspecified chronic kidney disease in El Salvador by Crop Area cultivated and ambient temperature. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):31–8.
  45. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):481–4.

## LOS AUTORES

**Raúl Herrera Valdés** (autor para correspondencia: [raul.herrera@infomed.sld.cu](mailto:raul.herrera@infomed.sld.cu)), nefrólogo, doctor en ciencias médicas, doctor en ciencias, asesor OPS, profesor titular e investigador titular de mérito, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba.

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

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

**Pedro Alfonso Arévalo**, médico radiólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

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

**Irma M. Leiva Garcilazo**, médica nefróloga, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Magaly J. Smith González**, bioquímica, departamento de fisiopatología renal, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba

**Ricardo A. Cubias Anchieta**, médico cardiólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Carlos G. Torres Peñalba**, internista, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Walter O. Almendárez Juárez**, médico neumólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Francisco R. Cubias Anchieta**, médico gastroenterólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Fabrizio Edgardo Morales**, médico neurólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Salvador Magaña Mercado**, médico nefrólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Juan C. Amaya Medina**, médico nefrólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Edgard Perdomo Flores**, médico otorrinolaringólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Mercedes C. Ventura Centeno**, licenciada en laboratorio clínico. Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Juan F. Villatoro**, médico nefrólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Xavier F. Vela Parada**, médico, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Susana M. Zelaya Quezada**, médico, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Delmy V. Granados Castro**, médico, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Eduardo Vela Parada**, licenciado en computación, Unidad de investigación en salud renal, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Patricia Orellana de Figueroa**, licenciada en laboratorio clínico, Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, San Salvador, El Salvador

**Reynaldo Hevia Pumariego**, internista con una maestría en toxicología Centro Nacional para el Control de la Calidad de los Medicamentos, La Habana, Cuba

**E. Jackeline Fuentes**, médico con una maestría en salud pública, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Reinaldo Mañalich Comas**, médico nefrólogo. Profesor titular de mérito e investigador titular

de mérito, departamento de fisiopatología, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba

**Raymed Bacallao Méndez**, médico nefrólogo. Profesor auxiliar e investigador, departamento de fisiopatología, Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba

**Mario Ugarte Recinos**, médico nefrólogo, departamento de fisiopatología, Instituto de Nefrología

**María I. Arias de Gámez**, enfermera con licenciatura en psicología, departamento de nefrología, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Jackelin Chávez de Pacheco**, psicóloga, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Nelson E. Flores**, sociólogo, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

**Claudia E. Aparicio Garcilazo**, médica dermatóloga, Hospital Nacional San Juan de Dios, San Miguel, El Salvador

---

*Recibido: 29 de octubre, 2013*

*Aprobado: 7 de abril, 2014*

*Declaración de conflicto de intereses: Ninguno*

---

Citación sugerida: Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Características clínicas de la enfermedad renal crónica de causas no tradicionales en las comunidades agrícolas salvadoreñas. Traducido de MEDICC Rev. 2014 Apr;16(2):39–48. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=353>

# Clinical Characteristics of Chronic Kidney Disease of Nontraditional Causes in Salvadoran Farming Communities

Raúl Herrera MD PhD DrSc, Carlos M. Orantes MD, Miguel Almaguer MD, Pedro Alfonso MD, Héctor D. Bayarre MD PhD, Irma M. Leiva MD, Magaly J. Smith, Ricardo A. Cubias MD, Carlos G. Torres MD, Walter O. Almendárez MD, Francisco R. Cubias MD, Fabrizio E. Morales MD, Salvador Magaña MD, Juan C. Amaya MD, Edgard Perdomo MD, Mercedes C. Ventura, Juan F. Villatoro MD, Xavier F. Vela MD, Susana M. Zelaya MD, Delmy V. Granados MD, Eduardo Vela, Patricia Orellana, Reynaldo Hevia MD MS, E. Jackeline Fuentes MD MPH, Reinaldo Mañalich MD PhD, Raymed Bacallao MD, Mario Ugarte MD, María I. Arias, Jackelin Chávez, Nelson E. Flores, Claudia E. Aparicio MD

## ABSTRACT

**INTRODUCTION** Chronic kidney disease is a serious health problem in El Salvador. Since the 1990s, there has been an increase in cases unassociated with traditional risk factors. It is the second leading cause of death in men aged >18 years. In 2009, it was the first cause of in-hospital death for men and the fifth for women. The disease has not been thoroughly studied.

**OBJECTIVE** Characterize clinical manifestations (including extrarenal) and pathophysiology of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities.

**METHODS** A descriptive clinical study was carried out in 46 participants (36 men, 10 women), identified through chronic kidney disease population screening of 5018 persons. Inclusion criteria were age 18–59 years; chronic kidney disease at stages 2, 3a and 3b, or at 3a and 3b with diabetes or hypertension and without proteinuria; normal fundoscopic exam; no structural abnormalities on renal ultrasound; and HIV-negative. Examinations included social determinants; psychological assessment; clinical exam of organs and systems; hematological and biochemical parameters in blood and urine; urine sediment analysis; markers of renal damage; glomerular and tubular function; and liver, pancreas and lung functions. Renal, prostate and gynecological ultrasound; and Doppler echocardiography and peripheral vascular and renal Doppler ultrasound were performed.

**RESULTS** Patient distribution by chronic kidney disease stages: 2 (32.6%), 3a (23.9%), 3b (43.5%). Poverty was the leading social

determinant observed. Risk factor prevalence: agrochemical exposure (95.7%), agricultural work (78.3%), male sex (78.3%), profuse sweating during work (76.3%), malaria (43.5%), NSAID use (41.3%), hypertension (36.9%), diabetes (4.3%). General symptoms: arthralgia (54.3%), asthenia (52.2%), cramps (45.7%), fainting (30.4). Renal symptoms: nycturia (65.2%), dysuria (39.1%), foamy urine (63%). Markers of renal damage: macroalbuminuria (80.4%),  $\beta_2$  microglobulin (78.2%), NGAL (26.1%). Renal function: hypermagnesuria (100%), hyperphosphaturia (50%), hypernatruria (45.7%), hyperkaluria (23.9%), hypercalciuria (17.4%), electrolyte polyuria (43.5%), metabolic alkalosis (45.7%), hyponatremia (47.8%), hypocalcemia (39.1%), hypokalemia (30.4%), hypomagnesemia (19.6%). Imaging: Ultrasound showed fatty liver (93.5%) and vascular Doppler showed tibial artery damage (66.7%). Neurological symptoms: abnormal tendon reflexes (45.6%), Babinski sign and myoclonus (6.5%), sensorineural hearing loss (56.5%).

**CONCLUSIONS** This chronic kidney disease studied behaves clinically like chronic tubulointerstitial nephropathy, but with systemic manifestations not attributable to kidney disease. While male agricultural workers predominated, women and adolescents were also affected. Findings support a hypothesis of multifactorial etiology with a key role played by nephrotoxic environmental agents.

**KEYWORDS** Chronic kidney disease, occupational disease, chronic tubulointerstitial nephropathy, nephrotoxicity, renal ischemia, social determinants, El Salvador

## INTRODUCTION

In Central America, beginning in the 1990s, chronic kidney disease cases were reported unassociated with traditional risk factors (CKDnt), primarily affecting farming communities and male agricultural workers.[1] In 2000, it became apparent in Sri Lanka that a CKD of unknown etiology was affecting male rice farmers[2] and that its characteristics were similar to Balkan endemic nephropathy.[3] Recent reports of similar CKD cases in rural areas have come from Egypt[4] and India, where it is known as Udhanam endemic nephropathy.[5]

In Central America, a number of publications have chronicled the disease:

- García-Trabanino's 2002 study of dialysis patients in El Salvador (1999–2000), found that cause of renal failure could not be identified in 67% of cases. This led to suspicion of a relationship with occupational exposure to insecticides or pesticides.[6]
- In 2003, Domínguez analyzed CKD prevalence and risk factors on the Pacific coast of southern Mexico, Guatemala, El Salvador and Honduras, finding an inverse association between proteinuria prevalence and municipal altitude. Among men with protein-

uria living on the coast (altitude  $\leq 200$  m), 71% had no signs of hypertension (HT) or diabetes. Agricultural work and contact with pesticides were common to persons with CKD at all altitudes.[7]

- Research by Sanoff in León and Chinandega, Nicaragua (2003), reported endemic levels of CKD in young farmers, unrelated to diabetes or HT and associated with environmental and occupational exposures, working conditions, consumption of homemade liquor (lija) and drinking >5 L of water per day.[8]
- Prevalence of renal replacement therapy was 12.5 cases/100,000 population in a study of dialysis and renal transplant patients in eight Salvadoran hospitals from August through November, 2003.[9]
- A 2005 study by García-Trabanino in Salvadoran farming communities detected proteinuria in 45.7% of coastal residents versus 12.9% of those living at high altitudes. Elevated blood glucose levels were also more common in coastal areas than in areas  $\geq 500$  m above sea level (25% vs. 8%, respectively). Proteinuria was not significantly related to agricultural work, pesticides or alcohol use.[10]
- Torres' 2007 cross-sectional community study of CKD of unknown etiology in Nicaragua described prevalence of above-

normal serum creatinine levels (definition: >1.2 mg/dL in men and >0.9 mg/dL in women) of 31% in male and 24% in female agricultural workers in a community at 100–300 m altitude.[11]

- According to the Latin American Society of Nephrology and Hypertension, in 2008, El Salvador reported 531 patients receiving renal replacement therapy per million population (pmp). Of these, 347 were on peritoneal dialysis, 121 on hemodialysis and 63 had received kidney transplants, figures above the mean for Central American countries of similar economic development levels.[12]

CKD in El Salvador is a serious public health problem and its epidemiology is not completely understood. It is the fifth leading cause of death nationwide in persons aged >18 years and the second cause of death in men. In 2009, prevalence of renal replacement therapy was 566 pmp.[13] According to the Ministry of Health's 2011–2012 Annual Report, end-stage renal disease (CKD stages 3–5) was the third leading cause of hospital deaths in adults of both sexes (first for men and fifth for women), with an in-hospital case fatality rate of 12.6%.[14]

A study of farmers in five Salvadoran communities—two on the coast devoted to growing sugarcane, three at 500 m altitude with economies focused on services and non-sugarcane crops—found prevalence of chronic renal failure (CRF) (glomerular filtration rate, GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> body surface area) of 18% on the coast, compared to 1% in communities at >500 m. Proteinuria was infrequent, or low grade, with no differences among communities. The study concluded that sugarcane cultivation in coastal areas was associated with decreased kidney function in patients studied, possibly related to strenuous work in hot environments with repeated fluid depletion.[15]

The Nefrolempa Study (2009) in rural communities of the Bajo Lempa region reported an all-stage CKD point prevalence in adults of 17.9%, higher in men (25.7% vs. 11.8% in women). CRF (stages 3–5) prevalence was 9.8%, higher in men (17% vs. 4.1% in women). Neither diabetes nor HT, nor any other primary renal disease accounted for the majority (54.7%) of cases.[16] Other population-based research in El Salvador found a CKD prevalence in adults of 15.4% (men 22.8%, women 9.5%) and CRF prevalence of 8.8% (men 15.9%, women 3.2%). CKD point prevalence observed varied from 13.3% to 21.1% (men 13.1%–29%, women 13.4%–21.5%). CRF point prevalence was 13.3%, higher in men (22.4% vs. 3% in women).[17]

Published overviews of CKDnt in the Central American region conclude that the disease has not been completely studied clinically or histopathologically.[1,18] This is also the case for El Salvador, where knowledge of its etiology, frequency and distribution in both the general population and in agricultural communities is incomplete, as is knowledge of its epidemiology, toxicoepidemiology, etiology and pathophysiology, anatomical pathology and clinical manifestations. This study's objective was to characterize CKDnt's clinical manifestations (including extra-renal) and pathophysiology in Salvadoran farming communities.

### METHODS

A descriptive clinical study was conducted, involving 46 participants identified through population screening for CKD in 5018 persons in 11 agricultural communities in 4 regions of El Salvador; of them, 2388 were aged ≥18 years, of whom 431 had CKD,

and of those, 134 were aged <60 and in stages 2, 3a and 3b of the disease.[19] Of these patients, 60 gave informed consent to participate in the study and 46 met inclusion criteria.

Inclusion criteria were ages 18–59 years; CKDnt at stages 2, 3a, or 3b, or CKD at stages 3a or 3b with diabetes or HT and without proteinuria, reconfirmed prior to this study; normal fundoscopic exam; and no structural abnormalities on renal ultrasound. Exclusion criteria were CKD of known cause, HIV-positive, and any clinical or social condition that would prevent participation. Patients studied resided in four departments: Usulután (28 patients), San Miguel (8 patients), Ahuachapán (7 patients) and Chalatenango (3 patients).

The study period was March 3–April 20, 2013. Patients were hospitalized in San Juan de Dios National Hospital in San Miguel Department. A team of 70 researchers from 22 biomedical specialties participated from San Juan de Dios National Hospital and the National Health Institute, at the request of El Salvador's Ministry of Health and in collaboration with PAHO and Cuba's Ministry of Public Health.

**Study variables** Described in Table 1.

**Data collection** We approached the study from a biopsychosocial perspective. The study included analysis of social determinants, based on personal interviews conducted by a sociologist using a tailored questionnaire that covered structural and intermediate determinants in the life of each patient, the components of which are itemized in Table 1. Following a general, comprehensive clinical history, specialists conducted detailed examinations by organ and system pertinent to their respective specialties. A psychologist assessed each patient, including personality traits, behaviors and psychological response to their disease.

A specific questionnaire was used for nephrology assessment; tests included urine cytology, urine culture, and laboratory tests for markers of glomerular and tubular function, as well as renal damage. Renal, bladder, prostate and gynecological ultrasound were performed. Cardiovascular function was assessed by EKG, Doppler echocardiography, treadmill test and peripheral vascular Doppler ultrasound. The nervous system was assessed by physical examination, supplemented by ophthalmological examination (including fundoscopy, tonometry, and tests of visual acuity and fields). Audiometric testing was done. To assess the digestive system, serum enzymes were measured and hepatic and pancreatic ultrasound done. Other blood tests included coagulation profile, serotyping and viral serology. A dermatological examination was conducted.

Laboratory analyses were conducted by the San Juan de Dios National Hospital clinical laboratory, following the laboratory's own standards and procedures manual and accepted international reference values.[19]

The following equipment and instruments were used: automated biochemistry analyzer (Siemens Dimension), immunoassay system (TriageArchitec Biosite), automated hematology analyzer (Sysmex XT-1800), osmometer (Advanced Instruments 3250 Single Sample), pH meter (Fisher Scientific accumet AB-150), CLINITEK Microalbumin 2 (Siemens), and blood gas analyzer (Nova Biomedical). All equipment was manufactured in the United States.

Table 1: Variables\*

Variable	Definition
Age (years)	Continuous variable and by age groups: 18–29; 30–39; 40–49; 50–59
Sex	Male, female
Social determinants	Reported by patient during interview <ul style="list-style-type: none"> <li>• Access to health services</li> <li>• Education completed (illiterate, elementary school, high school, or university)</li> <li>• Transportation (sufficient or insufficient)</li> <li>• Drinking water (potability and source)</li> <li>• Electricity (in home or not)</li> <li>• Occupation (farmer, fisher, homemaker, technician, professional, student, other)</li> <li>• Average monthly individual and family income (low, middle, high)</li> <li>• Working conditions (good, adequate, poor)</li> <li>• Potential environmental contamination (lack of sewage, nearby garbage dump, pesticides or fertilizers commonly used in the community, nearby factories, high ambient temperature, proximity to polluted water sources)</li> <li>• Dwelling (good, adequate, poor conditions)</li> <li>• Diet (adequate or inadequate)</li> </ul>
Psychological assessment	From in-depth patient interview: general personality traits (extraversion, self control stability, independence); behaviors Emotional state (including reaction to disease):[20] depression; anxiety
Chronic kidney disease[21]	Abnormalities of kidney structure or function, present for $\geq 3$ months, with implications for health Criteria: markers of kidney damage or GFR $< 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>
Chronic kidney disease of nontraditional causes	CKD not attributable to diabetes mellitus, hypertension, urological causes, primary or secondary kidney disease, or other systemic diseases
General symptoms	By human body organs and systems, reported in order of appearance
Renal symptoms	By human body organs and systems, reported in order of appearance
Signs	Present or absent by human body organs and systems, detected by physical examination at time of study or by specific tests
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )[22]	Underweight <18.5 Normal weight 18.5–24.9 Overweight 25–29.9 Obese $\geq 30$
CKD risk factors	Male sex Smoker Farmer CKD family history NSAID use Medicinal plant use Nephrotoxic plants ( <i>carambola/starfruit</i> ) Contact with agrochemicals Dyslipidemia Hypertension Diabetes mellitus Infectious diseases Obesity Frequent alcohol use Profuse sweating during work Anemia Recurrent urinary tract infection
Urine cytology	Normal or abnormal, based on international reference values for leukocytes, erythrocytes, casts and crystals
Erythrocyte morphology	Glomerular hematuria $\geq 14\%$ Nonglomerular hematuria $< 14\%$
Urine culture	Negative or positive, based on international reference values Albumin-to-creatinine ratio: ACR (mg/g)
Albuminuria[21]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 30</math> normal to mildly increased</li> <li>• 30–300 moderately increased</li> <li>• <math>&gt; 300</math> severely increased</li> </ul>
Proteinuria (mg)	In 24-hour urine: abnormal $> 150$
Biomarkers in urine	$\beta 2$ -microglobulin (normal: $\leq 132$ $\mu\text{g/g}$ creatinine) NGAL protein (normal: 17–73 ng/g creatinine)
Serum creatinine (mg/dL)	Normal: 0.53–1.2
CKD stages[21]	1: Presence of damage markers, GFR $\geq 90$ mL/min 2: Presence of damage markers. GFR 89–60 mL/min 3a: GFR 59–45 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 3b: GFR 44–30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 4: GFR 29–15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 5: GFR $< 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> Chronic renal failure (CRF): Stages 3–5

# Original Research

Table 1: Variables\*

Variable	Definition
<b>Imaging patterns on renal, bladder, prostate and gynecological ultrasound and on renal Doppler ultrasound</b>	Normal or abnormal images and measurements based on international reference patterns for normal
<b>Polyuria</b>	Urine flow >2 mL/min Electrolyte polyuria: E-Cosm > EF - Cosm Solute polyuria: Cosm > CH <sub>2</sub> O Mixed polyuria: E-Cosm = EF - Cosm
<b>Urine electrolytes</b>	High Magnesium Excretion fraction of Mg (FeMg) ≥2.2% Calcium ≥4 mg/kg Potassium ≥30 mEq/24 h Phosphorus >550 mg/24 h Sodium Excretion fraction of Na (FeNa) ≥2.2% Chlorine >125 mEq/L Uric acid >750 mg/24 h
<b>Blood electrolytes</b>	Normal Magnesium 1.8–2.4 mg/dL Calcium 8.5– 10.1 mg/dL Potassium 3.5–5.1 mEq/L Phosphorus 3.0– 5.0 mg/dL Sodium 136–145 mEq/L Chlorine 98–107 mEq/L Uric acid 2.0– 6.5 mg/dL (women) 3.0 –7.2 mg/dL (men)
<b>Osmolality in blood (mOsm/kg)</b>	Normal: 285–295 Hypo-osmolality: <285 Hyperosmolality: >295
<b>Osmolality in urine (mOsm/kg)</b>	Hypo-osmolality: <250
<b>Blood pressure (mmHg)[23]</b>	Systolic and Diastolic Normal <120 and <80 Pre-hypertension 120–139 or 80–89 Stage 1 hypertension 140–159 or 90–99 Stage 2 hypertension ≥160 or ≥100
<b>Hypertension</b>	Diagnosed previously by a physician or detected during the study
<b>EKG</b>	Normal or abnormal
<b>Cardiac stress test</b>	Physical condition: excellent, good, adequate, poor
<b>Imaging patterns on echocardiogram and cardiovascular Doppler ultrasound</b>	Normal or abnormal images and measurements based on international reference patterns for normal
<b>Nervous system function</b>	Fundus of eye, visual fields, intraocular pressure, visual acuity Audiometry
<b>Liver function</b>	Liver enzymes (ALT, AST, GGT, ALP), bilirubin: normal or abnormal Liver ultrasound: normal or abnormal, based on imaging results
<b>Pancreatic function</b>	Pancreatic enzymes (pancreatic amylase): normal or abnormal Pancreatic ultrasound: normal or abnormal, based on imaging results
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	Normal: 12.0–16.0
<b>Serum lipids (mg/dL)</b>	Normal: Cholesterol 0–200 Triglycerides 30–150 HDL 40–60 LDL 0–99 Dyslipidemia diagnosed when one or more of these are abnormal
<b>Fasting glucose (mg/dL)</b>	Normal: 74–106
<b>Glycosylated hemoglobin (%)</b>	Normal: 4.8–6.0
<b>Diabetes mellitus</b>	Previously diagnosed by a physician or blood glucose >126 mg/dL
<b>Respiratory function</b>	Spirometry: normal or abnormal Chest x-ray: normal or abnormal, based on images
<b>Skin lesions</b>	Present or absent

\*Except as noted, all reference values from: Manual of Clinical Laboratory Standards, Procedures and Reference Values. San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador[19]

CH<sub>2</sub>O: free water clearance

Cosm: osmolal clearance

E-Cosm: electrolyte osmolal clearance EF-Cosm: electrolyte-free osmolal clearance

GFR: glomerular filtration rate (per Modification of Diet in Renal Disease formula)[21]

**Ethics** The study was conducted at the request of the Ministry of Health of El Salvador (MINSAL, the Spanish acronym) and the research protocol was approved by the Salvadoran National Committee on Clinical Research of the Higher Council on Public Health. Written informed consent was obtained from all participants. The consent form described study objectives, benefits and risks, and provisions for confidentiality of the information obtained; and assured patients that they could withdraw at any time with no consequences for their medical care. Study participants received medical treatment as indicated by study findings.

**Analysis** LimeSurvey (an open-source online survey application installed on MINSAL's server) was used to input and store information, and to design clinical history and data forms for access to all data—individual and aggregate—obtained. Data were filtered with the platform's built-in tool and other software needed for specific purposes. Design included procedures to validate data before entry into the database, inclusion of imaging and other binary elements, and geocoding of each participant's home and workplace. Information was entered into a database and exported to SPSS for calculation of frequencies (point estimates and 95% confidence intervals) of study variables.

## RESULTS

**Age and sex distribution** Patient age group distribution was as follows: 18–29 years, 2 patients (4.3%) (one diagnosed at age 16 years); 30–39 years, 11 (23.9%); 40–49 years, 14 (30.4%); and 50–59 years, 19 (41.3%). Mean age: 45.4 (95% CI 42.7–48.1). Of the 46 patients studied, 36 (78.3%) were men and 10 (21.7%) were women (Table 2).

**Table 2: Risk factor prevalence in Salvadoran CKD patients (n = 46)**

Variable	n	%
Contact with agrochemicals	44	95.7
Farmer	41	89.1
Male sex	36	78.3
Profuse sweating	35	76.1
CKD family history	20	43.5
Anemia	20	43.5
Malaria	20	43.5
NSAID use	19	41.3
Dyslipidemia	18	39.1
History of hypertension	17	36.9
Alcohol use	16	34.8
Smoker	11	23.9
Recurrent urinary tract infections	9	19.6
Nephrotoxic plant use	5	10.9
History of diabetes	2	4.3

CKD: chronic kidney disease

**Social determinants** The sociological study found that patients' community habitat is characterized by poverty, homes in poor condition, poor quality drinking water, low educational level, poor diet, inadequate health services, and inadequate domestic electricity. In addition, farmers' working conditions are characterized by indiscriminate use of agrochemicals (combining several at once, some prohibited, without protection for the farmer and with consequent environmental contamination), as well as long hours of intense outdoor physical activity, and profuse sweating in the absence of adequate hydration.

**Psychological characterization** The assessment of personality traits and mental health indicators showed that the psychological sphere and behavior patterns of these patients were characterized by anxiety, depression, bargaining phase subsequent to denial of their illness, domestic violence, alcohol consumption and fear of dying.

**General symptoms** Arthralgia was reported in 54.3% (25) of cases (and from the earliest stages); asthenia in 52.2% (24); decreased libido in 47.8% (22); cramps in 45.7% (21); and fainting in 30.4% (14).

**Renal symptoms** Disorders of micturition were the most common symptoms: nycturia in 30 patients (65.2%); dysuria in 18 (39.1%); post-void dribbling in 15 (32.6%); urinary hesitancy in 9 (19.6%); and foamy urine in 29 (63%). All symptoms were seen as early as stage 2 and tended to increase as the disease advanced. Some, including thin stream, urinary hesitancy, and dysuria were more evident from the start.

**Body mass index** Underweight, 0%; normal weight, 21 (45.7%); overweight, 22 (47.8%); and obese, 3 (6.5%).

**Genitourinary system** The most common risk factors reported were contact with agrochemicals in 44 patients (95.7%), farming 41 (89.1%), male sex 36 (78.3%) and profuse sweating during the workday 35 (76%). Only two reported being diabetic. See Table 2 for prevalence of other risk factors.

**Markers of renal damage** Urine sediment showed no significant abnormalities or dysmorphic erythrocytes. Urine cultures were negative. Albumin-to-creatinine ratio was >300 mg/g in 37 patients (80.4%), 30–300 mg/g in 7 (15.2%), and <30 in 2 (4.3%). The ratio remained similar from early stages of the disease. Proteinuria >1g was present in 1 patient (2.2%);  $\beta$ 2 microglobulin was elevated in 36 (78.2%); and NGAL was increased in 12 patients (26.1%).

**Patient distribution by CKD stage** Distribution was as follows: stage 2, 15 patients (32.6%); stage 3a, 11 (23.9%); stage 3b, 20 (43.5%).

**Imaging** Renal ultrasound showed the traditional CKD pattern with a prevalence of increased echogenicity in 44 patients (95.7%), decreased corticomedullary ratio in 38 (82.6%), and irregular margins in 35 (76.1%). Renal Doppler ultrasound showed that 44 patients (95.7%) had normal blood flow in renal arteries, segmental arteries and renal parenchyma. Bladder ultrasound showed wall thickening in 2 patients (4.3%), increased residual volume in 5 (10.9%), and nonmalignant intravesical lesions in 4 (8.7%). Prostate ultrasound found normal echogenicity in all patients; 10 (27.8%) had increased prostate volume; and no malignant lesions were found. Gynecological ultrasounds were normal.

**Renal function tests** Polyuria was present in 24 patients (52.2%), predominantly electrolyte polyuria (20, 43.5%); a single patient (2.2%) exhibited electrolyte-free solute polyuria, and 3 (6.5%) mixed polyuria. All patients had hypermagnesuria, 23 (50%) had hyperphosphaturia, 21 (45.7%) hypernatruria, 11 (23.9%) hyperkaluria, and 8 (17.4%) hypercalciuria. Fractional excretion of magnesium was increased in all patients and of sodium in 18 (39.1%). Serum electrolytes reflected the excess exertion observed in urine (Table 3).



**Table 3: Blood and urine electrolytes in Salvadoran CKD patients (n = 46)**

Electrolyte	Blood						Urine			
	Normal		Low		High		Normal		High	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Magnesium	36	78.3	9	19.6	1	2.2	0	0.0	46	100.0
Calcium	26	56.5	18	39.1	2	4.3	38	82.6	8	17.4
Potassium	31	67.4	14	30.4	1	2.2	35	76.1	11	23.9
Phosphorus	36	78.3	9	19.6	1	2.2	23	50.0	23	50.0
Sodium	24	52.2	22	47.8	0	0.0	25	54.3	21	45.7
Chlorine	34	73.9	12	26.1	0	0.0	45	97.8	1	2.2
Uric acid	40	87.0	0	0.0	6	13.0	46	100.0	0	0.0

Blood osmolality was normal in all patients. Urine osmolality was normal in 35 (76.1%); 5 (10.9%) presented urine hypo-osmolality and 6 (13%) had hyperosmolal urine. The predominant acid-base balance disorder was metabolic alkalosis in 21 patients (45.7%). Metabolic acidosis was present in only 2 patients (4.3%). Acid-base and electrolyte disorders in urine and blood began to appear in stage 2 CKD.

**Cardiovascular system** In 30 patients (65.2%), heart rate was 60–79, in 15 it was 80–89 (32.6%), and 1 (2.2%) was bradycardic. On admission, 20 patients (43.5%) were normotensive, 16 (34.8%) had prehypertension, 7 (15.2%) had stage-1 HT, and only 3 (6.5%) had stage-2 HT. Mean systolic blood pressure was 116.5, (95% CI 111.1–121.9); mean diastolic blood pressure, 74.1 (95% CI 70.7–77.5); and mean arterial pressure, 88.2 (95% CI 83.7–92.7). EKG was normal in 45 patients (97.8%). On the cardiac stress test, 39 patients (84.8%) presented excellent physical capacity and 6 (13%) good capacity. Pressor response was abnormal in 5 cases (10.9%), Echocardiogram (n = 45) was normal in 23 cases (51.1%) (1 patient was unable to complete ultrasound testing); in 22 patients (48.9%), mild diastolic dysfunction was detected; concentric left ventricular hypertrophy in 7; and contractile dysfunction in 1 patient. Peripheral artery Doppler ultrasound found few abnormalities of the carotid and aortoiliac arteries, but two thirds of patients (30/45) had tibial artery abnormalities and 37.8% (17/45) of the femoral arteries. The most common tibial artery lesion was wall irregularity in 22 patients (48.9%), most common in stage 3b (11/20, 55%), but seen even in stage 2 (6/14, 42.9%) (Table 4).

**Nervous system** Neurological abnormalities were seen in 21 patients (45.7%). Three (6.5%) had Babinski sign and myoclonus. Tendon reflex abnormalities were seen as early as stage 2 (Table 5). Sensorineural hearing loss was evident in 35 cases (76.1%). Visual acuity showed typical age-related changes; fundoscopic, intraocular pressure and visual fields tests were normal.

**Digestive system** All patients had normal liver enzymes and negative viral serology. Hepatic ultrasound found fatty liver in 43 patients (93.5%). Pancreatic amylase was normal in 29 patients (63%), elevated in 15 (32.6%), and low in 1 patient (2.2%).

**Hemopoietic system** Patients' mean hemoglobin was 14 g/dL (95% CI 13.5–14.4). Only 6 had below-normal hemoglobin values. No coagulation abnormalities were found.

**Lipid metabolism** Hypercholesterolemia was present in 24 patients (52.2%), with a mean serum cholesterol of 213.1 mg/dL

(95% CI 199.0–221.2); hypertriglyceridemia in 24 (52.2%), mean 192.0 (95% CI 153.4–230.6); elevated LDL in 38 (82.6%), mean 137.7 (95% CI 125.4–150.0); and HDL normal in 25 (54.3%) and elevated in 9 (19.6%), mean 50.7 (95% CI 43.5–57.9).

**Carbohydrate metabolism** Glucose was normal in 43 patients (93.5%), high in 2 (4.3%) and low in 1 (2.2%); mean fasting blood glucose was 92.2 mg/dL (95% CI 88.3–96.1). Glycosylated hemoglobin

was normal in 39 patients (84.8%) and high in 7 (15.2%); mean fasting blood glucose was 5.8% (95% CI 5.7–5.9).

**Table 4: Peripheral arterial Doppler ultrasound in Salvadoran CKD patients (n = 45<sup>a</sup>)**

Artery	Doppler ultrasound image			
	Normal		Abnormal	
	n	%	n	%
Common carotid	41	91.1	4	8.9
Internal carotid	39	86.7	6	13.3
External carotid	44	97.8	1	2.2
Aortoiliac	40	88.9	5	11.1
Femoral	28	62.2	17	37.8
Tibial	15	33.3	30	66.7

**Tibial artery Doppler ultrasound by CKD stage**

Abnormality	2 n = 14		3a n = 11		3b n = 20		Total n = 45	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Wall irregularity	6	42.9	5	45.5	11	55.0	22	48.9
Atherosclerotic plaque	1	7.1	5	45.5	7	35.0	13	28.9
Calcifications	0	0.0	0	0.0	2	10.0	2	4.4
Total <sup>b</sup>	7	50.0	9	81.8	14	70.0	30	66.7

<sup>a</sup> one patient unable to complete testing

<sup>b</sup> patients could have more than one abnormality

**Table 5: Neurological abnormalities in Salvadoran CKD patients (n = 46)**

Abnormality	Yes		No	
	n	%	n	%
Babinski sign	3	6.5	43	93.5
Myoclonus	3	6.5	43	93.5
<b>Reflex abnormality</b>				
Areflexia	6	13.0	40	87.0
Hyporeflexia	7	15.2	39	84.8
Hyperreflexia	8	17.4	38	82.6

**Neurological abnormalities by CKD stage**

Abnormality	Stage							
	2 n = 15		3a n = 11		3b n = 20		Total n = 46	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Babinski sign	2	13.3	1	9.1	0	0.0	3	6.7
Myoclonus	2	13.3	1	9.1	0	0.0	3	6.7
<b>Reflex abnormality</b>								
Areflexia	1	6.7	3	27.3	2	10.0	6	13.0
Hyporeflexia	1	6.7	0	0.0	6	12.0	7	15.2
Hyperreflexia	4	26.7	1	9.1	3	6.0	8	17.4
Total	6	40.0	4	36.4	11	55.0	21	45.7

**Respiratory system** Spirometry and chest x-ray were normal in all patients.

**Skin** No dermatological lesions were detected specific to damage from metal exposures.

## DISCUSSION

The fact that patients with CKDnt come from farming communities, and that more are male farmers, with fewer women and adolescents, requires analysis of contextual factors related to participants' place of work and residence. Three general conditions that affect these patients were identified: poverty, with all its repercussions; unhealthy working conditions; and a contaminated environment. These elements link the disease to deep social roots. These families' living conditions, coupled with the impotence of watching the disease's progression towards death of loved ones, with no solution in sight, have plunged them into a state of grief.

The relatively high prevalence of NSAID use could be related to the high proportion of patients reporting joint pain. This in turn could be due to their strenuous work, and more research is needed to determine whether a toxic component may also contribute to pain. The cramping and fainting described could be the result of hyponatremia, seen in almost half the patients.

Lower urinary tract symptoms reported by patients, evident from early stages of the disease, mimic lower urinary tract obstructive syndrome, but most patients had neither obstruction nor urinary infection. Similar symptoms, without urinary infection, have been reported in Nicaraguan farmers, a condition called *chistata*.<sup>[18]</sup> Neurotoxic bladder irritation is one possible cause. Foamy urine is the manifestation of macroalbuminuria, detected in most study participants.

The fact that few patients had a history of traditional CKD risk factors—diabetes, HT and obesity—makes it unlikely that CKDnt is caused by the same factors that drive the global CKD epidemic. The main risk factors identified were nontraditional ones: contact with agrochemicals, agricultural work, male sex, family history of CKDnt, history of malaria, profuse sweating and use of NSAIDs. The predominance of male farmers suggests work-related risk factors are important, but the appearance of the disease in women and adolescents implies that there are additional risk factors to which the general population is also exposed. This raises the possibility of chronic low-level exposure to environmental toxins from proximity to agricultural activities.

Normal kidney function increases risk of renal damage from environmental toxins due to the high volume of renal blood flow, since large quantities of toxic substances can pass through the kidneys. The kidney's capacity to concentrate substances through filtration, reabsorption and secretion can increase the toxicity of agents that in low concentrations would not lead to renal damage. CKD may be manifested in chronic tubular defects, as has been seen in chronic poisoning from cadmium, lead and other agents. Furthermore, patients with previous renal damage are vulnerable to toxicity of substances that normally are excreted in the urine.<sup>[24]</sup> Thus, further studies are needed of environmental contamination and measurement of toxins in biological fluids.

Research in Sri Lanka found elevated urinary arsenic concentrations in patients with CKD of unknown etiology and detected high

cadmium concentrations in well water where patients lived. The authors considered pesticides a possible source of environmental contamination by these metals.<sup>[25,26]</sup> Moderately high levels of urinary and blood cadmium were found to be associated with a higher proportion of albuminuria and CKD in NHANES study participants in the USA.<sup>[27]</sup> Almost all our cases had contact with pesticides.

The markers of renal damage observed made clear—because of the absence of proteinuria  $>1g$ —that this is not a proteinuric glomerular disease. Rather, tubulointerstitial damage is suggested by biomarkers of tubular damage, such as elevated urinary  $\beta 2$  microglobulin levels. It has been posited that elevated  $\beta 2$  microglobulin, NGAL and NAG may be associated with damaged proximal renal tubules.<sup>[28,29]</sup> A study of eight Salvadoran farmers with CKDnt found elevated  $\beta 2$  microglobulin and NAG, and tubulointerstitial damage was corroborated by renal biopsy.<sup>[30]</sup> It has long been known that chronic exposure to high doses of cadmium is associated with decreased renal tubular reabsorption of  $\beta 2$  microglobulin, as shown in an early study of work-related renal disease.<sup>[31]</sup>

Renal ultrasound and Doppler ultrasound ruled out other traditional causes of CKD such as polycystic disease, vascular nephropathy and obstructive nephropathy. In most cases, no lower urinary obstruction was detected in bladder, prostate and gynecological ultrasounds.

Electrolyte loss in urine—primarily magnesium, phosphorus, sodium and potassium—beginning in early stages of the disease, signifies primarily tubular damage as the initial site of renal damage, which once more points to chronic tubulointerstitial nephropathy. The proximal tubule reabsorbs 60% of electrolytes, which is why this must be the segment most involved. This electrolyte loss explains the electrolyte polyuria and low concentrations of some electrolytes in blood, as well as the symptoms of cramping and fainting. The absence of acidosis could indicate a relative conservation of the distal segment of the nephron, with bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion.<sup>[32]</sup>

López-Marín's histopathological characterization of renal biopsies from these same patients corroborated that chronic tubulointerstitial nephropathy was the initial damage.<sup>[33]</sup> Histopathology studies in Sri Lanka had similar results.<sup>[34]</sup> Wijkström's study of eight Salvadoran patients identified damage to both glomerular and tubulointerstitial compartments, but nearly all were in advanced stages of CKD,<sup>[30]</sup> when all tissue compartments are typically compromised.<sup>[19]</sup>

However, this form of chronic tubulointerstitial nephropathy in Salvadoran farming communities has extrarenal manifestations not attributable to renal disease progression, which suggests factors that could damage the kidney and other organs at the same time.

The main complications of traditional CKD from its early stages are cardiovascular.<sup>[35,36]</sup> However, in our patients, only a small percentage were hypertensive, they had relatively low heart rates, and most had normal findings on EKG, stress test and cardiac Doppler ultrasound. The fact that the study patients were relatively young and members of populations with very low prevalence of HT, diabetes, obesity and smoking, suggests that vascular damage from these factors is minimal and that the vascular damage

observed is more likely caused by their CKD rather than the converse. The protective effect of exercise in physically demanding jobs is evident in the almost athletic performance of the patients on the treadmill test. These facts could make CKDnt an interesting clinical model for studying the cardiovascular impact of CKD isolated from other vascular risk factors.

Traditionally, CKD patients have a high prevalence of peripheral vascular disease from the confluence of two pathological abnormalities—atherosclerosis and arteriosclerosis—that are more frequent in patients with obesity, diabetes and HT, the peripheral vascular damage progressing with CKD evolution. It has been reported that frequency of atherosclerotic plaques in carotid arteries is four times greater in CKD patients than in controls.[37,38] In contrast, our patients' carotids were relatively unharmed, with the main vascular damage occurring in the tibial arteries. Atherosclerosis in all upper arteries was rare, becoming more evident in the lower body and peaking in the tibial arteries. One hypothesis for this selective damage to tibial arteries could be their greater contact with toxic substances on the job. Farmers' legs, sometimes bare, are the parts most exposed to agrochemicals from spraying, which is done using backpack applicators at high ambient temperatures, with consequent vasodilation and opening of skin pores. A Japanese study of patients with chronic arsenic exposure, showed that this metal produced endothelial dysfunction from inhibition of endothelial nitric oxide synthase enzyme and decreased nitric oxide production, associated with overproduction of reactive oxygen species, both inductive mechanisms for vascular damage.[39]

From early stages of the disease, symptoms of anterior motor neuron damage—reflex disorders—were detected, as well as Babinski sign and myoclonus. The sensorineural hearing loss found did not correspond to deafness related to hereditary nephropathy (which shows predominantly glomerular damage and is accompanied by proteinuria). Uremic neurotoxicity does not explain the neurological symptoms we detected in early CKD stages. Heavy metal and pesticide exposure have been associated with nervous system diseases (Parkinson, Alzheimer, amyotrophic lateral sclerosis), dopaminergic system impairment, impaired nerve conduction velocity, diminished reflexes, irritability, memory loss and other diseases.[40,41]

Almost all patients had fatty liver with normal enzymes; this was associated with the risk factors of dyslipidemia and/or alcohol consumption. It must be kept in mind that the liver is the main organ for metabolism and removal of toxins. Dyslipidemia was present in the majority of cases, possibly influenced by diets high in fats and calories, associated with metabolic disorders typical of CKD.[42] Paradoxically, HDL was normal or high in most patients, which could reflect the protective effect of their physical activity.

People in farming communities are subjected to the same traditional CKD risk factors as the rest of the world's population. However, the minimal presence of traditional risk factors in study patients points to environmental and occupational factors that could act synergistically to exacerbate a predominant one. Agricultural workers are also exposed to many toxic substances contained in dozens of agrochemicals, many of them prohibited, yet used in large quantities and mixed together without protection. In addition, these farmers carry out intense physical activity during long hours in high temperatures, without adequate hydration.[15,43] It is noteworthy that, although the disease occurs primarily

in male farmers, it also affects women and adolescents, who do not necessarily work in the fields.

The clinical picture of CKDnt in this study is consistent with the hypothesis of environmental toxic agents (heavy metals and chemicals) from natural sources or from human activity as the pathogenic trigger. Such toxins could be present in air, soil, water and food; subject to transformation by weather, topography and land use; and transported by air, water, clothing and food. Occupation, behaviors and drinking water quality could facilitate chronic exposure through inhalation, ingestion and/or skin contact.

Different levels of exposure are possible: a consistently high level over time from multiple acute exposures becoming chronic, primarily affecting farmers; and chronic low-level exposure affecting the general population, as well as farmers. In both cases, there could be interaction with genetic susceptibility.

In addition to chronic circulation in the blood of toxins eliminated through the kidneys, in agricultural fields with high temperatures, these toxins also concentrate in the renal medulla under the effects of dehydration from profuse sweating and low fluid intake.[15,18,24,44,45]


Besides this cascade of events, other influences are undoubtedly at work, such as social conditions—poverty paramount among them—that increase the likelihood of renal damage from low birth weight due to maternal malnutrition, infectious diseases (such as malaria), diabetes, HT, alcohol consumption, NSAID use and other factors.[21]

Chief among the study's limitations is its small sample size, insufficient for estimating extent and significance of associations among such a large number of variables. Furthermore, we were unable to measure toxins in biological fluids. On the other hand, this is the largest clinical study of CKDnt in the Americas to date, with the greatest multidisciplinary involvement and the most thorough treatment of clinical and pathophysiological aspects, and including study of women and adolescents. Also, since over half of study patients were in CKD stages 2 and 3a, it permitted analysis of disease course from early stages.

## CONCLUSIONS

CKDnt in Salvadoran farming communities is associated with social and working conditions and behaves like a chronic tubulointerstitial nephropathy. It has extrarenal manifestations not attributable to the progression of renal disease, suggesting that the kidney damage is a component of a more systemic process. This is compatible with the hypothesis of multifactorial etiopathogenesis with environmental nephrotoxic agents at its core. Environmental and biological toxicology studies should further explore the working conditions of farmers and the behavior of this disease in women, children and adolescents in these communities.

## ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the following collaborators: José M. Pacheco Paz, José R. Centeno Paz, Elsy Guadalupe Brizuela, Alfonsina Chicas, Reyna Jovel, Nelly Alvarado Ascencio, Carlos J. Martín Pérez, Rigoberto Machuca Girón, Manuel A. Zúñiga Fuentes, Nelson E. García Álvarez, Guadalupe M. Imbers de Rubio, María E. Melgar de Reyes, Henry N. Láinez Lazo, José R. Hernández Franco, Yesenia E. Guevara, Magdalena I. Zelaya Rivera. 

## REFERENCES

- Ramírez O, McClean MD, Amador JJ, Brooks D. An epidemic of chronic kidney disease in Central America: an overview. *J Epidemiol Community Health*. 2013 Jan;67(1):1–3.
- Athuraliya NT, Abeyssekera TD, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(11):1212–21.
- Bamias G, Boletis J. Balkan Nephropathy: Evolution of our knowledge. *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):606–16.
- Kamel EG, El-Minshawy O. Environmental factors incriminated in development of end stage renal disease in El-Minia Governate, Upper Egypt. *Int J Nephrol Urol*. 2010 Jun;2(3):431–7.
- Machiraju RS, Yaradi K, Gowrishankar S, Edwards KL. Epidemiology of Udhanam Endemic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:643A.
- García-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 Pan Am Salud Pública*. 2002 Sep;12(3):202–6. Spanish.
- Domínguez J, Montoya Pérez C, Jansá J. [Analysis of prevalence and determinants of chronic kidney disease (CKD) in the Pacific coast: Southern Mexico, Guatemala, El Salvador, and Honduras]. In: *Chronic Kidney Disease: Assessment of Current Knowledge and Feasibility for Regional Research Collaboration in Central America*. 1<sup>st</sup> ed, Section 1, Vol 2. Heredia (CR): Salud y Trabajo en América Central (SALTRA); 2006. p. 23–4. Spanish.
- Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Collindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agricultural employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Ren Fail*. 2010;32(7):766–77.
- Flores R, Jenkins JJ, Vega R, Chicas A, Leiva R, Calderón GR, et al. Enfermedad renal terminal: Hallazgos preliminares de un reciente estudio en El Salvador. San Salvador: PAHO; Ministry of Health of El Salvador; 2003. Spanish.
- García-Trabanino R, Domínguez J, Jansá JM, Oliver A. Proteinuria e insuficiencia renal crónica en la costa de El Salvador: detección con métodos de bajo costo y factores asociados. *Nefrología*. 2005;25(1):31–3. Spanish.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
- Cusumano AM, García G, González MC, Marinovich S, Lugon J, Poblete H, et al. Latin American Dialysis and Transplant Registry: 2008 prevalence and incidence of end-stage renal disease and correlation with socioeconomic indexes. *Kidney Int*. 2013(3 Suppl):153–6.
- Ministry of Health and Social Welfare (SV). Departamento de Estadísticas [Internet]. San Salvador: Ministry of Health and Social Welfare; 2008 [cited 2013 Jun 12]. Available from: <http://www.salud.gov.sv>. Spanish.
- Informe de Labores 2011–2012 [Internet]. San Salvador: Ministry of Health and Social Welfare (SV). 2012 [cited 2013 Jun 12]. Available from: <http://www.salud.gov.sv>. Spanish.
- Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531–40.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández C, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa Study, 2009. *MEDICC Rev*. 2011 Oct;13(4):14–22.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Bayarre H, Orellana P, Brizuela EG, et al. Epidemiological Characterization of Chronic Kidney Disease in Adult Population in Agricultural Communities in El Salvador. *NefroSalva Study*. *MEDICC Rev*. 2014 Apr;15(2):23–30.
- Brooks D, McClean M. Summary Report: Boston University investigation of chronic kidney disease in Western Nicaragua, 2009–2012 [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2012 Aug 12 [cited 2013 Jun 12]. 18 p. Available from: [http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU\\_SummaryReport\\_August122012.pdf](http://www.cao-ombudsman.org/documents/BU_SummaryReport_August122012.pdf)
- Manual de Normas, Procedimientos y Valores de Referencia de Laboratorio Clínico (documento interno). San Salvador: Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel (SV); 2008. Spanish.
- Kübler-Ross E, Kessler D. *On Grief and Grieving: Finding the Meaning of Grief Through the Five Stages of Loss*. London: Simon & Schuster Ltd; 2005 Aug. 256 p.
- National Kidney Foundation. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013 Jan;3(1 Suppl).
- Alfonzo JP. Definiciones de sobrepeso y obesidad. In: Alfonzo JP, editor. *Obesidad*. *Epidemia del siglo XXI*. Havana: Editorial Científico-Técnica; 2008. p. 175–92. Spanish.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint national Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560–72.
- Finn WF. Renal Response to Environmental Toxins. *Environ Health Perspect*. 1977 Oct;20:15–26.
- 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*. 2013;3(1):64–73.
- Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R. Chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka: is cadmium a likely cause? *BMC Nephrol*. 2011 Jul 5;12:32.
- Ferraro PM, Costanzi S, Natacchia A, Stumliolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999–2006. *BMC Public Health*. 2010 Jun 3;10:34.
- Waanders H, Navis G, van Goor H. Urinary tubular biomarkers of kidney damage: potential value in clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2010 May;55(5):813–6.
- Kalahasthi RB, Rajmohan HR, Rajan BK, Kumar MK. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes A & B in workers exposed to cadmium plating. *J Occup Med Toxicol* [Internet]. 2007 Jul 20 [cited 2013 Jun 12];2:5. Available from: <http://www.occup-med.com/content/pdf/1745-6673-2-5.pdf>
- Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leyva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. *Am J Kidney Dis*. 2013 Nov;62(5):908–18.
- Landrigan PJ, Goyer RA, Clarkson TW, Sandler DP, Smith JH, Thun MJ, et al. The work-relatedness of renal disease. *Arch Environ Health*. 1984 May–Jun;39(3):225–30.
- Prié D, Friedlander G. The clinical assessment of renal function. In: Davison AMA, Cameron JS, Grunfeld JP, Ponticelli P, Van Ypersele C, Ritz E, editors. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2005 Jan 6. p. 47–64.
- López-Marín L, Chávez Y, García XA, Flores WM, García YM, Herrera R, et al. Histopathology of chronic kidney disease of unknown etiology in Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev*. 2014 Apr;16(2):49–54.
- Nanayakkara S, Komiya T, Ratnatunga N, Serevirathna ST, Harada KH, Hitomi T, et al. Tubulointerstitial damage as the major pathological lesion in endemic chronic kidney disease among farmers in North Central Province of Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):213–21.
- Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Jun;41(5 Suppl):S11–S7.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003 Oct 28;108(17):2154–69.
- O'Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu CY. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):320–3.
- Moody WE, Edwards NC, Chue CD, Ferro CJ, Townend JN. Arterial disease in chronic kidney disease. *Heart*. 2013 Mar;99(6):365–72.
- Kumagai Y, Pi J. Molecular basis for arsenic-induced alteration in nitric oxide production and oxidative stress: implication of endothelial dysfunction. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004 Aug 1;198(3):450–7.
- Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013 Apr 15;268(2):157–77.
- de Burbure C, Buchet JP, Leroyer A, Nisse C, Haguenoer JM, Mutti A, et al. Renal and neurological effects of cadmium, lead, mercury, and arsenic in children: evidence of early effects and multiple interactions at environmental exposure levels. *Environ Health Perspect*. 2006 Apr;114(4):584–90.
- Payán R, Garibay G, Rangel R, Preciado V, Muñoz L, Beltrán C, et al. Effect of chronic pesticide exposure in farm workers of a Mexico community. *Arch Environ Occup Health*. 2012;67(1):22–30.
- Taal MW. Risk Factors and Chronic Kidney Disease. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, editors. *Brenner & Rector's The Kidney*. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 758–81.
- VanDervort DR, López DL, Orantes CM, Rodríguez DS. Spatial Distribution of Unspecified chronic kidney disease in El Salvador by Crop Area cultivated and ambient temperature. *MEDICC Rev*. 2014 Apr ;16(2):31–8.
- Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481–4.

## THE AUTHORS

**Raúl Herrera Valdés** (Corresponding author: [raul.herrera@infomed.sld.cu](mailto:raul.herrera@infomed.sld.cu)), nephrologist. PAHO advisor. Full professor and distinguished researcher, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

## Original Research

---

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

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

**Pedro Alfonso Arévalo**, radiologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

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

**Irma M. Leiva Garcilazo**, nephrologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Magaly J. Smith González**, biochemist, renal physiopathology department, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

**Ricardo A. Cubias Anchieta**, cardiologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Carlos G. Torres Peñalba**, internist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Walter O. Almendárez Juárez**, pulmonologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Francisco R. Cubias Anchieta**, gastroenterologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Fabrizio Edgardo Morales**, neurologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Salvador Magaña Mercado**, nephrologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Juan C. Amaya Medina**, nephrologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Edgard Perdomo Flores**, otorrinolaryngologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Mercedes C. Ventura Centeno**, clinical laboratory scientist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Juan F. Villatoro**, nephrologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Xavier F. Vela Parada**, physician, Renal Health Research Unit (RHRU), National Health Institute, Ministry of Health, San Salvador, El Salvador.

**Susana M. Zelaya Quezada**, physician, RHRU, National Health Institute, Ministry of Health, San Salvador, El Salvador.

**Delmy V. Granados Castro**, physician, RHRU, National Health Institute, Ministry of Health, San Salvador, El Salvador.

**Eduardo Vela Parada**, computer scientist, RHRU, National Health Institute, Ministry of Health, San Salvador, El Salvador.

**Patricia Orellana de Figueroa**, laboratory technician, National Health Institute, Ministry of Health, San Salvador, El Salvador.

**Reynaldo Hevia Pumariego**, internist with a master's degree in toxicology, Government Center for Quality Control of Medicines, Havana, Cuba.

**E. Jackeline Fuentes**, physician with a master's degree in public health, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Reinaldo Mañalich Comas**, nephrologist. Emeritus professor and distinguished researcher, physiopathology department, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

**Raymed Bacallao Méndez**, nephrologist. Associate professor and researcher, physiopathology department, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

**Mario Ugarte Recinos**, nephrologist, physiopathology department, Nephrology Institute, Havana, Cuba.

**María I. Arias de Gámez**, nurse with a bachelor's degree in psychology, nephrology department, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Jackelin Chávez de Pacheco**, psychologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Nelson E. Flores**, sociologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

**Claudia E. Aparicio Garcilazo**, dermatologist, San Juan de Dios National Hospital, San Miguel, El Salvador.

---

*Submitted: October 29, 2013*

*Approved for publication: April 7, 2014*

*Disclosures: None*

---