

La enfermedad renal crónica en las comunidades agrícolas de América Central: desafíos para la epidemiología y la salud pública

Luis Carlos Silva y Pedro Ordúñez

RESUMEN

Este trabajo contextualiza la epidemia de enfermedad renal crónica y la carga de enfermedad relacionada que afecta a las comunidades agrícolas de la América Central. Se analizan las dos hipótesis principales (estrés por calor y agroquímicos), se llama la atención acerca de las consecuencias del razonamiento dicotómico concerniente a la causalidad, y se precave sobre el potencial conflicto de intereses y su papel en "la construcción de la duda". Se describen algunos errores metodológicos que comprometen los resultados de estudios anteriores y se advierte acerca del peligro de dilatar las acciones de la salud pública hasta que se alcance una comprensión concluyente en relación con las causas de la epidemia y de los mecanismos subyacentes. Se fundamenta la necesidad de un enfoque integral de los hechos históricos, epidemiológicos y sociales de la epidemia, para valorar críticamente los estudios existentes e incrementar el rigor de nuevas investigaciones.

PALABRAS CLAVE Epidemiología, salud pública, enfermedad renal crónica, causalidad, epidemia, agricultura, medio ambiente, agroquímicos, pesticidas, estrés por calor, determinantes sociales de salud, América Central

INTRODUCCIÓN

En el año 2002, sonó la primera alarma sobre un incremento de casos de enfermedad renal crónica (ERC) en las comunidades agrícolas de América Central.[1] Sin embargo, solo en el año 2013 —después de dos lustros sin acciones concertadas ni efectivas para enfrentar la epidemia en desarrollo— el Consejo Directivo de la OPS reconoce este nuevo tipo de ERC como un importante problema de salud y declaran estar de acuerdo con realizar acciones coordinadas urgentes con este fin.[2]

La ERC, descrita con mayor frecuencia en algunas comunidades agrícolas económica y socialmente marginadas en la costa del Pacífico de América Central y el sur de México,[3–6] plantea importantes retos para la medicina clínica, la epidemiología y la salud pública. Entre ellos están: la caracterización clínica de una enfermedad no enteramente atribuible a las causas tradicionales; la completa comprensión de su patogénesis; y la necesidad de sistemas de vigilancia más fuertes para determinar su carga y sus patrones de distribución.

Un análisis de la OPS mostró que alrededor del año 2008 la mortalidad por ERC (N18, ICD-10), un indicador sustituto (*proxy*) para el tipo de ERC reportada en América Central, fue sustancialmente más elevada en El Salvador (41.9/100 000 habitantes) y Nicaragua (39.5/100 000) que en otros lugares de las Américas.[7] En concordancia con otros estudios realizados en estos dos países,[3,4] la mortalidad por insuficiencia renal crónica fue marcadamente más elevada en hombres que en mujeres: 64.5/100 000 vs. 24.1/100 000 en El Salvador y 63.0/100 000 vs. 18.2/100 000 en Nicaragua. Este último patrón contrasta marcadamente con los registrados, por ejemplo, en

los EE. UU. (4.3 vs. 3.2/100 000) y Cuba (2.8 vs. 2.2/100 000).[7] Así, las cifras de mortalidad por ERC de El Salvador y Nicaragua son igualmente contrastantes cuando se comparan con la mortalidad en su conjunto y la diferencia de mortalidad según el sexo en el resto del hemisferio.

Otro indicador del impacto de la epidemia en América Central es el número de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (DALY-acrónimo en inglés). Un estudio del año 2010 realizado por el Instituto de Medidas y Evaluación de Salud (IHME-acrónimo en inglés) encontró que la ERC estuvo dentro de las diez primeras causas de DALYs, normalizados por la edad, en América Latina Central (que incluye Colombia, México y Venezuela).[8] En efecto, los DALYs atribuibles a la ERC en esta región virtualmente se duplicaron (hubo un incremento de 99%) entre los años 1990 y 2010, su lugar como causa de DALYs ascendió del 18vo. al 7mo lugar. El incremento en DALYs atribuibles a la ERC durante el período fue de 6% globalmente y 46% en Asia Central. Este último resultó el segundo mayor incremento por región en el mundo. En América Central, los DALYs atribuibles a la ERC presentan un problema más serio entre los hombres, aunque con tasas notablemente altas en mujeres. Las tasas en mujeres se incrementaron en 80% en el período de 20 años, comparado con 123% entre los hombres.[8]

El tipo de ERC descrito en América Latina Central afecta de forma desproporcionada a hombres jóvenes agricultores, aunque las tasas en mujeres y hombres no agricultores que viven en comunidades agrícolas también son elevadas.[4] En efecto, de acuerdo con el IHME, en personas en edades entre 15 y 49 años —en quienes raramente se ven complicaciones renales por diabetes o hipertensión— la ERC está ubicada en el 17mo. lugar en DALYs entre todas las enfermedades que afectan a este grupo de edad en la región, con un incremento de 132% desde 1990.[8]

Este trabajo analiza varios desafíos conceptuales y metodológicos dirigidos a la comprensión de este serio problema de salud, con énfasis en el papel de la epidemiología y su conexión con la salud pública, así como los obstáculos encontrados por ambas disciplinas con respecto a las hipótesis de investigación propuestas en relación con la epidemia de ERC en las comunidades agrícolas en América Central.

LAS HIPÓTESIS

La muerte de personas jóvenes por ERC, la sobrecarga de los servicios de salud y las muchas demandas de la sociedad civil han motivado artículos periodísticos alarmantes[9–11] y numerosos estudios científicos, cónclaves científicos y declaraciones políticas. Dentro de estas últimas, la que resume de forma más acabada esta grave situación es la Declaración de San Salvador, adoptada en la 'Reunión de alto nivel sobre enfermedad renal crónica de causas no tradicionales' (ERCcnt) en América Central celebrada en El Salvador (abril, 2013). La Declaración

Tabla 1: Hipótesis etiológicas de la enfermedad renal crónica no atribuible a causas tradicionales

Nivel de causalidad propuesto	Idea central de la hipótesis	
	Estrés por calor y deshidratación [14-17]	Agroquímicos [4,18,19]
Básico, factor causal directo	Episodios repetidos de deshidratación por la exposición a temperaturas elevadas mientras se realiza trabajo extenuante	Directo, exposición prolongada a los agroquímicos
Secundario o factores intermediarios	Consumo prolongado de AINES y consumo de fructosa en los líquidos de rehidratación	Contaminación residual de la tierra, el agua y los cultivos
Otros factores de riesgo	Exposición a arsénico inorgánico, leptospirosis, exposición a pesticidas, ingestión de agua dura	Temperaturas elevadas y deshidratación mientras se realiza trabajo extenuante

suscribió que la ERC está teniendo efectos catastróficos asociados con tóxicos del medio ambiente y factores ocupacionales, deshidratación y conductas dañinas a la salud. En ella, los Ministros de Salud del Sistema de Integración de Centro América (SICA) se comprometieron a abordar la ERCnt de forma integral y potenciar la investigación científica en el área de la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles.[12] La Declaración fue subsecuentemente respaldada por la 52da. sesión del Comité Ejecutivo de la OPS.[2]

De los resultados de las investigaciones en la epidemia de ERCnt en América Central percibimos la emergencia de dos hipótesis, que son no excluyentes, para explicar el problema; nuestra visión se sintetiza en la Tabla 1.

En el año 2012, la Universidad Nacional Heredia en Costa Rica organizó un taller a instancias del Programa de Trabajo, Ambiente y Salud en América Central (SALTRA).[13] Inspirados en los estudios que defienden la hipótesis del impacto del calor y la deshidratación en la fisiología renal,[14–17] la visión predominante fue que la epidemia pudiera atribuirse primaria-

mente a episodios repetidos de deshidratación como resultado de la exposición a elevadas temperaturas ambientales durante el desarrollo de tareas extenuantes tales como las propias del trabajo agrícola, especialmente el corte manual de la caña de azúcar. También se reconocieron como posibles cofactores el consumo excesivo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y de líquidos de rehidratación que contienen fructosa. El arsénico inorgánico, la leptospirosis, los pesticidas y el agua dura se consideraron posibles contribuyentes a la epidemia. Sin embargo, se minimizó la considerable evidencia que indica el efecto dañino para la salud de los agroquímicos como un problema de larga duración en la región[18,19] y los participantes pusieron a los pesticidas en la categoría de “posible causa” “improbable aunque fuertemente verosímil”, y relegaron su “ulterior investigación” a la condición de merecer “mediana prioridad” (Tabla 2).[13]

La conferencia de El Salvador, bajo la influencia de trabajos de muy vieja data (p. ej., Morgan),[20] de estudios más recientes [21–23] y de los resultados clínicos, histopatológicos y toxicológicos, aún no publicados, presentados en la propia conferencia, respaldaron una hipótesis que apunta hacia un origen multifactorial de la epidemia, pero enfatiza el papel de los agroquímicos tanto por exposición directa como prolongada, o por contaminación de la tierra, el agua y los cultivos, agravada por las duras condiciones de trabajo, la exposición a altas temperaturas y la ingestión insuficiente de agua, entre otros factores.[12]

DEL CONOCIMIENTO A LA ACCIÓN

Desmantelando la falsa dicotomía de “probado” versus “no probado” La tarea fundamental de la epidemiología ambiental es establecer juicios acerca de la naturaleza causal de asociaciones empíricas observadas entre exposiciones a agentes del ambiente y la aparición de la enfermedad.[24] Efectivamente, su trabajo es descubrir lo que se ha llamado la “etiología de la salud poblacional”.[25] Un hito en esta materia fue la lista de nueve condiciones propuesta por Bradford Hill para guiar la inferencia en los casos en que la experimentación sea difícil de realizar o éticamente inaceptable para determinar si una asociación observada es causal.[26]

Pero solo uno de esos criterios es condición *sine qua non*: la temporalidad, que postula que las mediciones de las variables que pudieran ser responsables de un efecto se hayan realizado antes que las de aquellas que registren dichos efectos.

Tabla 2: Conclusiones acerca de las causas por el grado de plausibilidad planteadas en el Taller de Nefropatía Mesoamericana

Plausibilidad y recomendaciones de investigaciones	Factor causal
Altamente probable, alta prioridad para investigación ulterior	- estrés por calor y deshidratación (incluidos desbalances electrolíticos) - sobreconsumo de AINES
Posible, alta prioridad para investigación ulterior	- arsénico - ingestión de fructosa - medicamentos nefrotóxicos, incluidos medicamentos homeopáticos - leptospirosis y otras infecciones endémicas
Posible, alta prioridad pero logísticamente difícil en este momento	- susceptibilidad genética y epigenética - bajo peso al nacer, y otras exposiciones prenatales, perinatales y de la infancia que incrementan la susceptibilidad
Improbable pero fuertemente creída, prioridad mediana para investigación ulterior	- pesticidas - enfermedades del tractus urinario y enfermedades de transmisión sexual
Poca información, prioridad mediana para investigación ulterior	- calcio en el agua de tomar (‘dureza del agua’) - medicamentos contaminados y consumo de medicinas homeopáticas y drogas no aprobadas
Improbable, baja prioridad para investigación ulterior	- plomo - mercurio - cadmio - uranio - ácido aristolóquico

Fuente: Basado en: Nefropatía mesoamericana: reporte del primer taller científico internacional de MeN, San José, 2012 [13]

Las restantes ocho condiciones han sido objeto de revisiones críticas, y el consenso es que no todas ellas son igualmente importantes.[27] Y durante los últimos 15 años se ha expresado una creciente preocupación acerca de las limitaciones del enfoque de factor de riesgo implícito en los criterios de Hill, lo que condujo a varios enfoques alternativos.

Durante décadas se repitieron los llamados “criterios” de Hill como un dogma, desconociendo su temprana advertencia de: “Todo trabajo científico es susceptible de ser criticado o modificado por los conocimientos más avanzados”. Además, él sostuvo también, “[Esto] no nos confiere la libertad de ignorar los conocimientos que ya tenemos, o posponer la acción que parece ser necesaria en un momento determinado”.[26]

En otras palabras, el conocimiento es siempre provisional y perfectible. En contraste, las acciones —la promulgación de leyes y políticas, los diseños de medidas sanitarias e intervenciones— son ciertamente dicotómicas: se adoptan o no se adoptan. La toma de decisiones se desenvuelve en un ambiente de incertidumbres y condicionamientos; pero esto no significa que las acciones dirigidas a encarar un problema de salud —especialmente uno grave— puedan ser pospuestas indefinidamente, en espera de una confirmación definitiva que puede no llegar nunca. Como Michaels advirtió, “Es vital que quienes tienen a su cargo la protección de la salud pública comprendan que alegar el deseo de la absoluta certeza científica es tanto contraproducente como superfluo. Esperar por la certeza es esperar por siempre”.[28]

El intento de paralizar las acciones esgrimiendo argumentos tales como “el efecto de este producto no está completamente demostrado”, es un viejo truco utilizado por quienes quieren neutralizar los avances del conocimiento que ellos consideran contrarios a sus intereses. Considerar la causalidad como algo dicotómico fue el procedimiento empleado por la industria del tabaco para ganar tiempo. Un portavoz de las compañías tabacaleras fue cuidadoso en no denigrar categóricamente las hipótesis acerca de los efectos dañinos del tabaco, pero simplemente insistía una y otra vez en que los estudios estaban inconclusos y que eran necesarias más investigaciones para probar definitivamente la causa. La misma falacia de apreciar la causalidad de manera binaria también permeabiliza los debates actuales en relación con la ERC.

Un artículo periodístico publicado recientemente en El Salvador reportó que los nefrólogos criticaban las prohibiciones de algunos pesticidas por el Ministerio de Salud, y argumentaban la necesidad de contar con “pruebas concluyentes” de los posibles agentes causales, químico por químico, antes de tomar alguna acción (como por ejemplo, mejorar la detección y el tratamiento).[29]

En resumen, las consecuencias de considerar la causalidad como dicotómica o atribuible a agentes aislados, y no como un proceso multifactorial que se desarrolla gradualmente, son especialmente problemáticas. La salud pública no puede ser un rehén de un sofisma desmantelado conceptualmente desde hace mucho tiempo. Las autoridades sanitarias están llamadas a dar un cierre operativo a los resultados de la epidemiología, y a eliminar la brecha que frecuentemente separa al conoci-

miento —suministrado por la epidemiología— de la intervención preventiva, que es el paradigma por excelencia de la salud pública.[30]

Los conflictos de intereses y la construcción de la duda

En la medida que avanzan las investigaciones para dilucidar las causas de la epidemia de ERCnt, no se puede ignorar que están en juego intereses poderosos. Procede estar vigilantes en anticipar potenciales conflictos de intereses que pueden afectar los programas de investigación y la interpretación de los resultados de las investigaciones.[31]

El más perverso de estos conflictos ocurre cuando hay conexiones financieras —y cuanto más ocultas, más serias— entre un evaluador o decisor y las compañías cuyos productos están bajo escrutinio. En tales casos se da un terreno de cultivo natural para violaciones éticas.[32,33] Los conflictos de intereses pueden quedar tan encubiertos que la sabiduría del experto no siempre lo protege frente a sus efectos. Por ejemplo, Sir Ronald Fisher, quien revolucionó la ciencia del siglo XX con sus sustanciales contribuciones a la biométrica,[34] se involucró en la controversia relacionada con los efectos del hábito de fumar sobre el cáncer. Mientras estaba empleado como consultante por las compañías tabacaleras, Fischer publicó un artículo varios años después de los estudios de Doll y Hill,[35] en que estableció categóricamente: “En efecto, no existe una base razonable para asociar el incremento secular del cáncer del pulmón con el incremento del hábito de fumar como se ha hecho con dramática elocuencia”.[36] Fisher se atrincheró detrás de la posición de que “la correlación no garantiza causalidad”. Este argumento pierde relevancia cuando se esgrime contra quienes, lejos de contradecirlo, acompañan esta necesaria condición con sólidos argumentos.

Tres hechos deben ser reconocidos, todos ellos son lecciones de la historia y están relacionados con la epidemia de ERCnt. Primero, el propósito fundamental de las corporaciones es maximizar sus beneficios, lo cual es natural (e inherente a la lógica del mercado). Pero en su esfuerzo por garantizar tales beneficios, algunas compañías pueden desencadenar fuerzas poderosas para boicotear la investigación y la diseminación de sus resultados. Michaels documentó magistralmente cómo reaccionó la industria para desacreditar o tratar de ocultar investigaciones que estaban relacionadas con el tabaco, el asbesto, el plomo y otras sustancias tóxicas.[28] Segundo, cuando los progresos científicos colisionan sus expectativas de negocio, las corporaciones intentan, como mínimo, demorar la emergencia de la verdad. Finalmente, cuando la evidencia es la base para la propuesta de una acción —bien sea una ley, un programa de salud u otra iniciativa sensible— esto puede constituir una seria amenaza para los intereses corporativos.

LA NECESIDAD DE MÉTODOS MÁS RIGUROSOS

Una debilidad metodológica que presentan muchas de las investigaciones en la epidemia de ERC en América Central es la presunción de que si un paciente tiene hipertensión o diabetes o ha utilizado AINES por algún tiempo, entonces la causa de su enfermedad renal es conocida. Estas tres condiciones son factores de riesgo para la ERC, pero no permiten descartar que entre quienes portan alguno de esos condicionantes, no hayan actuado otros. Consecuentemente, se ha asumido[1]

que solo cuando ninguno de estos rasgos está presente, la causa de dicha dolencia renal tendría otras posibles explicaciones (deshidratación, estrés por calor, plaguicidas, etc).

La gran mayoría de las personas que sufren, por ejemplo, de hipertensión, nunca desarrollan ERC. Al mismo tiempo, ser hipertenso con ERC no excluye que otros factores dañinos a los riñones —ocasionalmente decisivos— estén involucrados al mismo tiempo. En efecto, es obvio que la exposición crónica a pesticidas o a deshidratación hace más probable que se produzca o acelere la progresión de la ERC si, por ejemplo, la persona expuesta es hipertenso o diabética.[1,29]

El argumento de que tales cofactores no afectan a los diabéticos o hipertensos[29] tiene perniciosas implicaciones metodológicas evidenciadas en la literatura: la mayoría de los estudios publicados de ERCnt en América Central no enfatiza el potencial sinergismo de la coexistencia de hipertensión, diabetes, consumo de AINES y la exposición a agroquímicos.[3–5,14,15]

Otra debilidad crítica que compromete la validez de algunos estudios[4,15] es el incumplimiento del requisito que exige que aquello que se considere una posible causa haya sido medido antes de que el supuesto efecto se haya producido.

La implicación metodológica es que un error de ese tipo no puede ser subsanado por la simple notificación de que es una limitación.[37] Por ejemplo, cualquier modelo que incluya la hipertensión como un agente causal esencialmente será invalidado si falla en considerar la historia de hipertensión antes del inicio de la enfermedad. Si, en adición, como en el caso de la ERCnt, la enfermedad puede causar hipertensión, el problema es aún más serio. Es preferible no incluir una variable que sufra esta limitante crucial. Como se consignó, mencionar la limitación no es suficiente, como se hizo en algunos estudios,[4] dado que sus efectos pueden ser engañosos y metodológicamente desastrosos.

La violación del requisito de temporalidad es aún menos excusable, sobre todo, en el caso de auto reporte. La cuestión no es qué está pasando “ahora”, sino qué pasó antes de que el paciente enfermara. Por ejemplo, en algunos estudios, para determinar la exposición ocupacional, se recogió información sobre la ocupación actual *pero no sobre la ocupación previa*, [15] obviando que debido a su enfermedad, pudo existir un cambio de actividad. En tales casos, el resultado pudiera tornar borrosa la asociación entre exposición —ocupación— y enfermedad, y por lo tanto cualquier contribución posible de la ocupación o condiciones de la ocupación a la enfermedad.

En resumen, para continuar progresando en la investigación y en las acciones para frenar la epidemia de ERCnt en América Central, necesitamos un modelo que nos permita descartar los resultados que sean impugnables e integrar los que son válidos de forma racional. En efecto, “en el análisis final, la evaluación de la evidencia y de las inferencias causales depende de la acumulación de toda la evidencia potencialmente relevante y de establecer un juicio subjetivo acerca de la fuerza de la evidencia”.[38] Sin embargo, no debemos renunciar a la aspiración de ser objetivos; las preconcepciones y parcialidades que funcionen en contra de ella son perniciosas. Solo un modelo

integrador, que incluya todos los conocimientos rigurosamente obtenidos, que analice adecuadamente el conocimiento y exponga las limitaciones metodológicas discernibles, y que, además, prescinda de cualquier elemento que estorbe más de lo que contribuya, permitirá producir una síntesis racional y productiva.

Propósitos de la investigación La búsqueda de las causas de la ERCnt en América Central demanda un enfoque más amplio e integrado, acorde con las sugerencias de Pearce: “Se argumenta que se le ha dado un mayor énfasis a los aspectos de los estilos de vida individual y se le ha brindado poca atención a los determinantes de salud a nivel de la población... Hay un incremento en el reconocimiento de la importancia que tiene una mayor participación de la investigación epidemiológica”.[39]

Un enfoque así demanda de estudios explicativos, sin abandonar los descriptivos. Dado que los experimentos con sujetos humanos, para probar directamente si la exposición a un agente nocivo produce la enfermedad, son éticamente inaceptables, los ensayos aleatorizados no son una opción. Pero los ensayos de prevención en la comunidad son viables: por ejemplo, introducir acciones en algunas comunidades para prevenir la exposición a pesticidas o introducir medidas específicas de salud ocupacional. También resulta poco razonable priorizar estudios longitudinales que para obtener resultados demanden un largo tiempo.

Por otra parte, los estudios de casos y controles son muy necesarios, y ninguno de los estudios realizados en la región hasta el momento, asumió este enfoque. Tales estudios pueden suministrar ideas importantes acerca de los potenciales papeles causales del tipo, la intensidad y la duración de varias exposiciones, tanto relacionados con contaminantes o condiciones ambientales, como con las condiciones del trabajo propiamente. En este contexto, no podemos dejar de enfatizar la importancia de alcanzar un consenso en la definición, tanto epidemiológica como clínica, de “caso”.

La vigilancia epidemiológica debe jugar un papel fundamental. La acción más inmediata y sencilla sería crear registros robustos para suministrar información sobre morbilidad y mortalidad, y ser capaces de estimar la magnitud, la distribución, las tendencias, la respuesta a las intervenciones, las necesidades de servicios de salud, las tasas de sobrevida, etc. Los estudios de grupos específicos (por ejemplo, niños) pueden ser especialmente reveladores. Pueden desarrollarse sistemas de vigilancia en comunidades centinelas, tanto de alto como de bajo riesgo, que permitirían comparaciones fructíferas. La vigilancia no solo debe ceñirse a detectar y caracterizar la enfermedad; también debe monitorear aquellos elementos como la salud ocupacional y la seguridad (condiciones de trabajo), y la adopción y firma de los acuerdos internacionales por los gobiernos con respecto al uso de los agroquímicos.

Tal enfoque plural debe incluir estudios cualitativos para recoger opiniones de informantes claves[40] —que pudieran ser reveladoras, en una epidemia con dimensiones sociales tan fuertes— y estudios ecológicos[41] de contaminación del medio ambiente, tanto en comunidades afectadas como en las relativamente no afectadas por la epidemia.

Para las evaluaciones estadísticas de asociación es importante, aun en los estudios que utilizan métodos multivariados, no limitar el análisis a la prueba de significación para evaluar asociaciones[42] y evitar su uso puramente formal.[43] Para establecer juicios sólidos, se debe complementar el reduccionismo de la estadística clásica con procedimientos tales como el razonamiento contrafactual,[44] el análisis multinivel,[45] la aproximación bayesiana[46] y los análisis asociados con gráficos acíclicos dirigidos.[47]

LA SALUD PÚBLICA: TOMANDO LA INICIATIVA

El propósito de este trabajo no es tomar posición a favor de una o u otra de las hipótesis que están en juego, porque tienen notables puntos en común y ambas contienen importantes elementos plausibles. Sin embargo, este artículo puede ayudar a los decisores a anticipar las implicaciones que puede tener dar prioridad a un enfoque por encima del otro, y, sobre todo, el peligro que supone la demora en ejecutar urgentemente acciones de salud para detener la epidemia.

Por ejemplo, si conducimos la investigación hacia el estrés por calor y la deshidratación, los investigadores continuarán por el camino de la fisiología renal bajo condiciones extremas, la influencia de la deshidratación y el novedoso papel de la fructosa en producir la enfermedad. Esto probablemente aporte un importante conocimiento científico, pero sobre todo, proveerá buenos argumentos para mejorar las condiciones de trabajo y eliminar el estrés por calor y la deshidratación.

Estas condiciones constituyen determinantes principales que pueden ser modificados para proteger la salud y los derechos de los trabajadores, y que, probablemente, ayuden al control de la epidemia. Sin embargo, si solo seguimos las recomendaciones que sugieren que los responsables primarios de la epidemia son el estrés por calor y la deshidratación, corremos el riesgo de relegar a los agroquímicos a una "prioridad mediana" para ulterior investigación e intervención.[13] Esto significaría demorar el estudio del papel de los agroquímicos, lo que no es razonable, dado que la alarmante magnitud del crecimiento de la ERCnt en el transcurso de los últimos años es sustancialmente mayor que cualquier cambio demostrable en la temperatura o en las condiciones de trabajo. Tampoco sería razonable posponer las acciones regulatorias necesarias, que por demás, todos los países de América Central acordaron adoptar para asegurar la protección de la salud humana y del medio ambiente.

La hipótesis que sitúa a los agroquímicos en el centro de la epidemia es altamente plausible, dado los efectos dañinos documentados de estos productos.[48–50] Sin embargo, con proyección de futuro, para cualquier investigación sería imprudente ubicar a los agroquímicos como los factores causales de la ERCnt, sin tener en consideración un diseño metodológico que promueva en profundidad la investigación de los cofactores que puedan estar involucrados de manera sinérgica.

Los riesgos para la salud relacionados con las toxinas presentes en el medio ambiente constituyen una causa continua de alarma para los países en desarrollo desde 1962, cuando Carson en su obra *La primavera silenciosa* (*Silent Spring*) describió el papel de los pesticidas.[51] También está documentado el daño de los agroquímicos y cómo son utilizados en las comunidades más afectadas de América Central desde que el cultivo del algodón se desarrolló allí hace varias décadas.[18,19]

Esta hipótesis también abre el camino a un amplio abanico de acciones y consideraciones de la salud pública, dado que pone mayor énfasis en determinantes que son tanto sociales (económicos y de vulnerabilidad social de comunidades agrícolas enteras) como del medio ambiente (uso y abuso de agroquímicos con poco o ningún cumplimiento de las regulaciones internacionales existentes), con la atención también puesta en los derechos laborales en el contexto de la salud y la seguridad ocupacional.

Obviamente la hipótesis centrada en los agroquímicos es la más controversial, porque choca con los intereses políticos y económicos de poderosas transnacionales, y facilita a los decisores la oportunidad de invocar principios precautorios.[52] que yacen en la esencia de los acuerdos internacionales adoptados en 1992 en la Conferencia de Medio Ambiente y Desarrollo de la ONU (conocida como la Cumbre de la Tierra). De acuerdo con la declaración de la conferencia, "Con la finalidad de proteger el medio ambiente, las medidas precautorias deben ser ampliamente aplicadas por los Estados de acuerdo con sus capacidades. Donde hay peligro de daño serio o irreversible, la falta de certezas científicas absolutas no debe ser utilizada como una razón para posponer medidas para prevenir la degradación del medio ambiente que sean efectivas desde el punto de vista de sus costos".[53]

La posición tomada respecto a la epidemia de ERCnt también tiene implicaciones para las estrategias de comunicación de riesgo adoptadas por las autoridades sanitarias y los gobiernos para movilizar a las comunidades en la defensa de su salud y sus derechos. Mientras la ciencia procede a dilucidar los mecanismos de la enfermedad, las personas en las comunidades afectadas tienen el derecho a conocer que la pobreza, los agroquímicos y las condiciones de trabajo están dentro de los principales agentes causales sospechosos, que hay regulaciones aprobadas para proteger la salud humana y el medio ambiente (que incluyen leyes en seguridad y salud ocupacional),[54,55] y que los agroquímicos que están prohibidos o fuertemente regulados en cualquier lugar (y en algunos casos, en sus propios países) continúan aún en uso en sus comunidades.[56–58] Ellos también deben conocer cómo protegerse y cómo minimizar el efecto de los agroquímicos, y deben ser educados con relación a las alternativas existentes al uso de los fertilizantes químicos y los pesticidas, alternativas que permiten mantener la productividad agrícola mientras protegen su salud.

Finalmente, la necesidad urgente de una agenda de investigación debe ser interpretada como una oportunidad para desarrollar un marco de trabajo teórico, holístico e integral, que tomaría en cuenta el contexto social, económico y político de la epidemia. Tal marco de trabajo nos permitiría distinguir entre las causas de las causas (los determinantes sociales, económicos y del medio ambiente), causas intermedias (las relacionadas con las condiciones de trabajo y el comportamiento de las personas) y las causas proximales (los mecanismos fisiológicos) de la enfermedad. Tal enfoque permitiría optimizar las preguntas de investigación y, a la postre, encararlas de una manera metodológicamente efectiva y eficiente a los efectos de atacar las raíces del problema y detener la epidemia. 

Las opiniones expresadas en este artículo son solo de los autores y no reflejan la posición de las organizaciones a las que ellos están afiliados

REFERENCIAS

- García R, Aguilar R, Reyes C, Ortiz M, Leiva R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;12(3):202-6.
- Pan American Health Organization. Resolución CD52.R1. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2013 [cited 2013 Jun 13]. 2 p. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=comocman&task=doc_download&gid=23222&Itemid=270&lang=en
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485-96.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic Kidney Disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study. *MEDICC Rev*. 2011 Apr;13(4):14-22.
- Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: A hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481-4.
- Correa R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2014 Mar;63(3):506-20.
- Pan American Health Organization [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; c2014. Visualizing renal failure and chronic kidney diseases age-standardized mortality rate in countries of the Americas, 2000-2009. Non-communicable Diseases and Mental Health; 2014 [cited 2014 Mar 13]; [about 1 screen]. Disponible en: http://ais.paho.org/phil/viz/nmh_renafailure_ckd_visualization.asp
- Institute of Health Metrics and Evaluation 2012. Global Burden of Diseases [Internet]. Seattle: Institute of Health Metric and Evaluation; 2013 Mar [cited 2013 Oct 20]; [about 1 screen]. Disponible en: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-arrow-diagram>
- International Consortium of Investigative Journalists [Internet]. Washington, DC: Center for Public Integrity; c2012-2014. Thousands of sugar cane workers die as wealthy nations stall on solutions; 2011 Dec 12 [cited 2014 Mar 14]; [about 5 screens]. Disponible en: <http://www.icij.org/project/island-widows/thousands-sugar-cane-workers-die-wealthy-nations-stall-solutions>
- Salinas C. La muerte acecha a los cañeros. *Periódico El País* (Spain) [Internet]. 2012 Feb 11 [cited 2014 Mar 2]; Portada: [about 3 p.]. Disponible en: http://internacional.elpais.com/internacional/2012/02/11/actualidad/1328991118_487033.html
- Sheehy K. Mystery kidney disease in Central America. *BBC News* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2014 Mar 4]; Home: [about 3 p.]. Disponible en: <http://www.bbc.co.uk/news/magazine-16007129>
- Declaración de San Salvador. Abordaje integral de la enfermedad renal túbulo-intersticial crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas [Internet]. San Salvador: Ministry of Health of El Salvador; 2013 Apr [cited 2014 Mar 2]. 6 p. Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicados2013/pdf/Declaracion_San%20Salvador_ERCnT_26042013.pdf
- Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican Nephropathy. Report from the First International Research Workshop on MeN [Internet]. San Jose (CR): SALTRA; 2012 [cited 2014 Mar 2]. 255 p. Disponible en: <http://www.regionalnephrology.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
- Crowe J, Moya JM, Román B, Robles A. Heat exposure in sugarcane workers in Costa Rica during the non-harvest season. *Glob Health Action*. 2010 Nov 29;3.
- 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.
- Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umaña MP, Ramírez AR, Kjellström T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med*. 2013 Oct;56(10):1157-64.
- Roncal CA, Ishimoto T, Lanasa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int*. 2013 Dec 11. doi: 10.1038/ki.2013.492. [Epub ahead of print]
- Aragón A, Aragón C, Thörn Å. Pests, peasants, and pesticides on the Northern Nicaraguan Pacific Plain. *Int J Occup Environ Health*. 2001 Oct-Dec;7(4):295-302.
- McConnell R, Pacheco AF, Magnotti R. Crop duster aviation mechanics: high risk for pesticide poisoning. *Am J Public Health*. 1990 Oct;80(10):1236-9.
- Morgan DP, Roan CC. Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. *Arch Environ Health*. 1969 Nov;19(5):633-6.
- Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR; CKDu National Research Project Team. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol*. 2013 Aug 27;14:180.
- 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.
- Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia 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;10:304.
- Botti C, Comba P, Forastiere F, Settini L. Causal inference in environmental epidemiology: the role of implicit values. *Sci Total Environ*. 1996; 84:97-101.
- Morabia A, editor. Epidemiology: an epistemological perspective. In: A history of epidemiologic methods and concepts. Basel (CH): Birkhauser-Verlag; 2004.
- Hill AB. The environment and disease. Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58(5):295-300.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):248-52.
- Michaels D. Doubt is their product. How industry's assault on science threatens your health. Oxford: Oxford University Press; 2008 May. 388 p.
- Ramírez M. Nefrólogos no apoyan tesis de tóxicos y mal renal. Estudios sobre exposición de pesticidas no han encontrado relación entre los tóxicos con la insuficiencia renal crónica. *Periódico El diario de hoy* (San Salvador). 2013 Aug 29.
- Rodríguez CA. La salud de los trabajadores: entre la ciencia y la ética. *Salud Colectiva*. 2013;9(2):133-7.
- Smith R. Conflict of interest and the BMJ. Time to take it more seriously. *Br Med J*. 1994; 308 (6920):4-5.
- Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2005 Aug 9. 319 p.
- Gøtzsche PC. Deadly medicines and organized crime: how big pharma has corrupted healthcare. London: Radcliffe Medical Press; 2013 Aug 31. 310 p.
- Salsburg D. The lady tasting tea: how statistics revolutionized science in the twentieth century. New York: Henry Holt & Co.; 2002 May. p. 38.
- Doll RA, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J*. 1950 Sep 30;2(4682):739-48.
- Fisher RA. Cigarettes, cancer and statistics. *Centen Rev*. 1958;2:151-66.
- Silva LC, Benavides A. Causalidad e inobservancia de la premisa de precedencia temporal. *Revista Metodológica*. 1999;7:1-14.
- Kassirer JP, Cecil JS. Inconsistency in evidentiary standards for medical testimony: disorder in the courts. *JAMA*. 2002 Sep 18;288(11):1382-7.
- Pearce NA. Short Introduction to Epidemiology. Occasional Report Series No 2. Wellington (NZ): Centre for Public Health Research Massey University; 2003. 130 p.
- Denzin NK, Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2nd ed. London: Sage; 2000 Mar 18. 1143 p.
- Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Ann Rev Public Health*. 1995;16:61-81.
- Nuzzo R. P values, the 'gold standard' of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume. *Nature*. 2014 Feb 12;506(7487):150-2.
- Silva LC. Una ceremonia estadística para identificar factores de riesgo. *Revista Salud Colectiva*. 2005;1(3):309-22.
- Höfler M. Causal inference based on counterfactuals. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Sep 13;5:28.
- Diez AV. Next steps in understanding the multilevel determinants of health. *J Epidemiol Community Health*. 2008 Nov;62(11):957-9.
- Williamson J. Bayesian nets and causality. *Philosophical and Computational Foundations*. Oxford: Oxford University Press; 2005 Feb 24. 250 p.
- Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol*. 2008 Oct 30;8:70.
- Kaur B, Khera A, Sandhir R. Attenuation of cellular antioxidant defense mechanisms in kidney of rats intoxicated with carbafuran. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012 Oct;26(10):393-8.
- Li Q, Peng X, Yang H, Wang H, Shu Y. Deficiency of multidrug and toxin extrusion 1 enhances renal accumulation of Paraquat and deteriorates kidney injury in mice. *Mol Pharm*. 2011 Dec 5;8(6):2476-83.
- Siddharth M, Datta SK, Bansal S, Mustafa M, Banerjee BD, Kalra OP, et al. Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012 Jun;26(6):241-7.
- Carson R. Silent Spring. Boston: Houghton Mifflin; 1962.
- Raffensperger C, Tickner J, editors. Public health and the environment: implementing the precautionary principle. Washington, DC: Island Press; 1999.
- United Nations Environment Program. Agenda 21, Rio Declaration on environment and development, and the statement of principles for the sustainable management of forests. United Nations Conference on Environment and Development (UNCED) [Internet]. Rio de Janeiro: United Nations Environment Program; 1992 Jun [cited 2014 Feb 6]; [about 4 p.]. Disponible en: <http://www.unep.org/Documents.Multilingual/Default.asp?documentid=78&articleid=1163>

54. Stockholm Convention [Internet]. Stockholm: Secretariat of Stockholm Convention; c2008 [cited 2014 Feb 6]. Disponible en: <http://chm.pops.int/Countries/StatusofRatifications/PartiesandSignatories/tabid/252/Default.aspx>
55. Rosenthal E. Who's afraid of national laws? Pesticide corporations use trade negotiations to avoid bans and undercut public health protections in Central America. *Int J Occup Environ Health*. 2005 Oct–Dec;11(4):437–43.
56. Wesseling C, Corriols M, Bravo V. Acute pesticide poisoning and pesticide registration in Central America. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Sep 1;207(2 Suppl):S697–705.
57. Bravo V, Rodríguez T, van Wendel de Joode B, Canto N, Calderón GR, Turcios M, et al. Monitoring pesticide use and associated health hazards in Central America. *Int J Occup Environ Health*. 2011 Jul–Sep;17(3):258–69.
58. elfaro.net [Internet]. San Salvador: elfaro; 2014. Entre los 11 pesticidas por los que aboga Funes hay nefrotóxicos y cancerígenos; 2013 Dec 9 [cited 2014 Mar 6]; [about 4 p.]. Disponible en: <http://www.elfaro.net/es/201312/noticias/14070/>

LOS AUTORES

Luis Carlos Silva Ayçaguer (autor para la correspondencia: lcsilva@infomed.sld.cu), matemático y bioestadístico. Profesor titular e investigador titular, Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, La Habana, Cuba.

Pedro Ordúñez García, médico internista especializado en salud pública con un doctorado en ciencias de la salud, departamento de

enfermedades no transmisibles y salud mental, OPS, Washington, DC, EUA.

Recibido: 8 de noviembre, 2013

Aprobado: 23 de marzo, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno.

Silva LC, Ordúñez P. La enfermedad renal crónica en las comunidades agrícolas de América Central: desafíos para la epidemiología y la salud pública. Traducido de *MEDICC Rev*. 2014 Apr;16(2):66–71. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=357>

Chronic Kidney Disease in Central American Agricultural Communities: Challenges for Epidemiology and Public Health

Luis Carlos Silva PhD DrSc and Pedro Ordúñez MD PhD

ABSTRACT

This paper contextualizes the chronic kidney disease epidemic and related burden of disease affecting Central American farming communities. It summarizes the two main causal hypotheses (heat stress and agrochemicals), draws attention to the consequences of dichotomous reasoning concerning causality, and warns of potential conflicts of interest and their role in “manufacturing doubt.” It describes some methodological errors that compromise past study findings and cautions against delaying public health actions until a conclusive understanding is reached about the epidemic’s causes and underlying mechanisms. It makes the case for a comprehensive approach to the historical, social and epidemiological facts of the epidemic, for critically assessing existing studies and for enhanced rigor in new research.

KEYWORDS Epidemiology, public health, chronic kidney disease, causality, epidemic, agriculture, environment, agrochemicals, pesticides, heat stress, social determinants of health, Central America

INTRODUCTION

In 2002, the first alarm was sounded on a spike in cases of chronic kidney disease (CKD) in Central American farming communities. [1] Only in 2013, however—after several years of neither concerted nor effective action to stem the ensuing epidemic—did PAHO member states recognize this new type of CKD as an important public health problem and agree on urgent, coordinated action to address it.[2]

The CKD described most frequently in certain economically and socially marginalized farming communities on the Pacific coast of Central America and southern Mexico[3–6] poses important challenges for clinical medicine, epidemiology and public health. Among these are: clinical characterization of a disease not entirely attributable to traditional causes; fully understanding its pathogenesis; and the need for stronger surveillance systems to determine its burden and patterns of distribution.

A PAHO analysis showed that by about 2008, mortality from chronic renal failure (N18, ICD-10), a proxy for the kind of CKD being reported in Central America, was substantially higher in El Salvador (41.9/100,000 population) and Nicaragua (39.5/100,000) than elsewhere in the Americas.[7] Consistent with other studies conducted in these two countries,[3,4] mortality from chronic renal failure was markedly higher in men than in women: 64.5/100,000 vs. 24.1/100,000 in El Salvador and 63.0/100,000 vs. 18.2/100,000 in Nicaragua. The latter pattern contrasts sharply with those seen, for example, in the USA (4.3 vs. 3.2/100,000) and Cuba (2.8 vs. 2.2/100,000).[7] Thus, the two CKD mortality figures for El Salvador and Nicaragua are equally striking when compared to the rest of the hemisphere’s overall mortality and sex-related mortality.

Another indicator of the epidemic’s impact in Central America is disability-adjusted life years lost (DALY). A 2010 Institute of Health

Metrics and Evaluation (IHME) study found that CKD was among the top ten causes of age-standardized DALYs in Central Latin America (includes Colombia, Mexico and Venezuela).[8] In fact, CKD-attributable DALYs virtually doubled (increased by 99%) in this region between 1990 and 2010, their rank as DALY causes ascending from 18th to 7th. The increase in CKD-attributable DALYs during the period was 6% globally and 46% in Central Asia, the latter the second greatest increase of any region in the world. In Central Latin America, CKD-attributable DALYs present a more serious problem among men, although with notably high rates in women, which have increased by 80% over the 20-year period, compared to 123% among men.[8]

The type of CKD described in Central Latin America disproportionately affects young male farmworkers, although rates are also high in women and nonfarmworkers living in agricultural communities.[4] In fact, according to IHME, in persons aged 15–49 years—rarely seen with renal complications from diabetes or hypertension—CKD ranked 17th in DALYs among all diseases affecting this age group in the region, having increased 132% since 1990.[8]

This paper examines several methodological and conceptual challenges to addressing this serious health problem, emphasizing the role of epidemiology and its connection to public health, as well as the pitfalls encountered by both disciplines related to research hypotheses proposed thus far concerning the CKD epidemic in Central American agricultural communities.

THE HYPOTHESES

Deaths of young people from CKD, health services overwhelmed by hundreds of patients and the many demands of civil society have given rise to alarming news articles[9–11] and numerous studies, scientific conclaves and political declarations. Among the latter, the one that most completely sums up this grave situation is the San Salvador Declaration, adopted at the High-level Meeting on Chronic Kidney Disease of Nontraditional Causes in Central America [CKDnc] held in El Salvador (April, 2013). The Declaration described CKD as having “catastrophic” effects associated with toxic-environmental and occupational factors, dehydration and behaviors harmful to renal health. In it, the Ministers of Health of the Central American Integration System (SICA, the Spanish acronym) declared their commitment to address CKDnc comprehensively and to “strengthening scientific research in the framework of the prevention and control of chronic noncommunicable diseases.”[12] The Declaration was subsequently endorsed by the 52nd session of PAHO’s Executive Committee.[2]

From results of investigations on the CKDnc epidemic in Central America, we perceive emergence of two nonexclusive hypotheses to explain the problem; our vision is summarized in Table 1.

In 2012, Heredia National University in Costa Rica organized an international workshop at the behest of the Program on Work,

Table 1: Etiological hypotheses on chronic kidney disease not attributable to traditional causes

Proposed level of causality	Focus of hypotheses	
	Heat stress and dehydration [14–17]	Agrochemicals [4,18,19]
Basic, direct causal factor	Repeated episodes of dehydration from exposure to high temperatures while performing strenuous work	Direct, prolonged exposure to agrochemicals
Secondary or intermediate factors	Prolonged use of NSAIDs and fructose consumption in rehydration fluids	Residual contamination of soil, water and crops
Other risk factors	Inorganic arsenic exposure, leptospirosis, pesticide exposure, drinking hard water	High temperatures and dehydration while performing heavy labor

Environment and Health in Central America (SALTRA, the Spanish acronym).[13] Inspired by studies defending the hypothesis of the impact of heat and dehydration on kidney physiology,[14–17] the predominant view was that the epidemic could be attributed primarily to repeated episodes of dehydration resulting from exposure to high ambient temperatures while performing heavy labor, such as farm work, especially manual sugarcane harvesting. Excessive use of NSAIDs and fructose-containing rehydration fluids were also recognized as possible cofactors. Inorganic arsenic, leptospirosis, pesticides and hard water were considered possible contributors to the epidemic. However—minimizing considerable evidence indicating damaging health effects of agrochemicals as a longstanding problem in the region[18,19]—participants put pesticides in the “possible cause” category of “unlikely but strongly believed,” and relegated their “further research” category to “medium priority” (Table 2).[13]

The El Salvador conference, influenced by older work (e.g., Morgan),[20] more recent studies[21–23] and as yet unpublished clinical, histopathologic and toxicologic findings presented at the conference itself, supported a hypothesis pointing to multifactorial origins of the epidemic, but stressing the role of agrochemicals, either from direct and prolonged exposure, or from longstanding

residual contamination of soil, water and crops, compounded by harsh working conditions, exposure to high temperatures and insufficient water intake.[12]

FROM KNOWLEDGE TO ACTION

Dismantling the false dichotomy of “proven” versus “not proven” The fundamental task of environmental epidemiology is to make judgments about the causal nature of empirical associations observed between exposure to environmental agents and occurrence of disease.[24] Effectively, its job is to discover what has come to be called the “etiology of population health.”[25] A landmark in this endeavor was Bradford Hill’s proposed list of nine conditions to guide inference when it is unfeasible or ethically unacceptable to experiment to determine whether or not an observed association is causal.[26]

But only one of these criteria is a *sine qua non*, temporality: that the putative cause must take place before the effect of interest; that is, in this case, exposure before outcome. The remaining eight conditions have been the object of critical review, and consensus is that they are not all equally important.[27] And over the past 15 years increasing concern has been expressed about limitations of the risk-factor approach implicit in Hill’s criteria, leading to various alternative approaches.

For decades, Hill’s criteria represented “the gold standard,” ignoring his own statement: “All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge.” Furthermore, he also maintained, “[This] does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time.”[26]

In other words, knowledge is always provisional and perfectible. In contrast, actions—the making of laws and policies, the design of health measures and interventions—are indeed dichotomous: they are enacted or not. Decisions are made in an environment of uncertainty and amidst of a web of constraints; but this does not mean that action to address a health problem—especially a grave one—can be put off indefinitely, waiting for definitive confirmation that may never come. As Michaels warned, “It is vital that those charged with protecting the public’s health understand that the alleged desire for absolute scientific certainty is both counterproductive and futile. To wait for certainty is to wait forever.”[28]

Attempting to stave off action using arguments such as, “the effect of this product has not been fully demonstrated,” is an old ruse used by those

Table 2: Conclusions about causes by degree of plausibility at international workshop on “Mesoamerican nephropathy”

Plausibility & research recommendations	Causal factor
Highly likely, high priority to investigate further	• heat stress and dehydration (including electrolyte imbalances) • overuse of NSAIDs
Possible, high priority to investigate further	• arsenic • fructose intake • nephrotoxic medications, including homeopathic medications • leptospirosis and other endemic infections
Possible, high priority but logistically difficult at this time	• genetic susceptibility and epigenetics • low birth weight and other prenatal, perinatal and childhood exposures that increase susceptibility
Unlikely but strongly believed, medium priority to investigate further	• pesticides • urinary tract diseases and sexually transmitted diseases
Little information, medium priority to investigate further	• calcium in drinking water (water ‘hardness’) • medication contamination and use of homeopathic medicines and unapproved drugs
Unlikely, low priority for further investigation	• lead • mercury • cadmium • uranium • aristolochic acid

Source: Based on Mesoamerican Nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN, San José, 2012 [13]

who would neutralize advances in knowledge they find contrary to their interests. Treating causality as dichotomous was the tobacco industry's strategy to buy time: tobacco company spokesmen were careful not to deny outright hypotheses about tobacco's harmful effects, but over and over again, simply insisted that the studies were inconclusive and that further research was necessary to definitively prove cause.

The same fallacy of dichotomous causality also permeates the current CKD debate. A recent news article in El Salvador reported nephrologists criticizing the actions of the Ministry of Health in banning some pesticides, and arguing the need for "conclusive proof" of possible causal agents, chemical by chemical, before taking any action (other than improving detection and treatment).[29]

In summary, the consequences of addressing causality as dichotomous or attributable to isolated agents, not as the result of a multifactorial process that gradually develops, are especially problematic. Public health cannot be held hostage to a sophism conceptually dismantled long ago. Public health authorities are called upon to provide operational closure to the findings of epidemiology, eliminating the gulf that frequently divides knowledge—provided by epidemiology—from preventive intervention, the purview of public health.[30]

Conflicts of interest and manufacturing doubt Powerful interests at stake cannot be ignored as investigations proceed to elucidate the CKDnc epidemic's causes. We must be vigilant in anticipating potential conflicts of interest that can affect research agendas and interpretation of research results.[31]

The most reprehensible of these conflicts occurs when there are financial connections—and the more hidden, the more serious—between an evaluator or decisionmaker and the companies whose products are under scrutiny. Such cases are a natural breeding ground for ethical breaches.[32,33] Conflicts of interest can be so enveloping that expertise alone is not always immune to its effects. For example, Sir Ronald Fisher, who revolutionized 20th century science with his substantial contributions to biometrics,[34] became entangled in the controversy over the effects of smoking on cancer. While employed by tobacco companies as a consultant, he published an article, several years after Doll and Hill,[35] in which he stated categorically: "There is, in fact, no reasonable ground to associate the secular increase in lung cancer with the increase in smoking as has been done with dramatic eloquence." [36] Fisher barricaded himself behind the position that "correlation does not guarantee causality." This argument loses relevance when brandished against those who, far from claiming to contradict it, accompany the necessary condition of correlation with a wealth of solid arguments.

Three facts must be acknowledged, all of which are lessons from history and relate to the CKDnc epidemic. First, the fundamental purpose of corporations is to maximize their profits, which is only natural (and inherent to the logic of the market). But in their efforts to ensure such profits, some companies may unleash powerful forces to boycott research and dissemination of research results. Michaels masterfully documented how industry reacted by discrediting or trying to cover up investigations that one after another were closing in on tobacco, asbestos, lead and other toxic substances.[28] Second, when scientific progress collides with their

business expectations, corporations will attempt, at a minimum, to delay the emergence of the truth. Finally, when evidence is the basis for proposed action—whether a law, health program or other sensitive initiative—it can constitute a serious threat to corporate interests.

THE NEED FOR MORE RIGOROUS METHODS

One methodological weakness underlying much of the research into the CKDnc epidemic in Central America is the assumption that if patients have hypertension or diabetes or have used NSAIDs for some time, then the cause of their kidney disease is known. These three conditions are risk factors for CKD, so it is frequently assumed that alternative causal explanations (dehydration, heat stress, pesticides, etc.) should be sought only when none of these factors is present.[1] But persons with any of these conditions can also be subject to additional risks.

The vast majority of the millions of hypertension sufferers, for instance, never develop CKD. At the same time, being hypertensive with CKD does not preclude involvement—occasionally decisive—of other factors harmful to the kidneys. In fact, it is obvious that chronic exposure to pesticides or dehydration is much more likely to produce or hasten CKD progression if, for example, the exposed person is hypertensive or diabetic.[1,29] The argument that such co-factors do not affect diabetics or hypertensives[29] has pernicious methodological implications already apparent in the literature: most of the published studies on CKDnc in Central America fail to emphasize the potential synergy of coexisting hypertension, diabetes, NSAID use and agrochemical exposure.[3–5,14,15]

Another critical weakness that compromises some studies' validity[4,15] is failure to meet the requirement that a possible cause must have occurred before the supposed effects were produced. The methodological implication is that status with respect to the putative cause must be determined for a time prior to the appearance of its presumed effects; failure to do so is an error that cannot be overcome by simply noting it as a limitation.[37] For example, any model that includes hypertension as a CKDnc causal agent essentially will be invalidated if it fails to consider history of hypertension before disease onset. If, in addition, as in the case of CKDnc, the disease itself can cause hypertension, the problem is even more serious. It is better not to include a variable suffering from this crucial limitation. As noted, mentioning the limitation is not enough, as has been done in some studies,[4] since its effect may be misleading and methodologically disastrous.

Violation of the temporality requirement is even less excusable, if at all, in the case of self report. The question is not what is happening "now," but rather what happened before the patient fell ill. For instance, in some studies, to determine occupational exposure, current *but not previous* occupation was recorded,[15] overlooking the possibility of illness leading to a change in work. In such cases, the result would be to blur association between exposure—occupation—and outcome, and therefore any possible contribution of occupation or occupational conditions to the disease.

In summary, to continue progressing in research and in actions to halt the CKDnc epidemic in Central America, we need a model that allows us to rule out controvertible results and rationally integrate valid ones. In fact, "in the final analysis, assessment

of evidence and causal inferences depend on accumulating all potentially relevant evidence and making a subjective judgment about the strength of the evidence.”[38] However, we should not stop aspiring to objectivity; biases and preconceptions that work against it are pernicious. Only an integrative model that includes all rigorously obtained knowledge, that properly nuances knowledge displaying discernible methodological limitations, and that, furthermore, dispenses with whatever hinders more than it contributes, will make it possible to produce syntheses that are rational and productive.

Research proposals The search for the causes of CKDnc in Central America demands a broader, more integrated approach, following Pearce’s suggestion: “It has been argued that there has been an overemphasis on aspects of individual lifestyle, and little attention paid to the population-level determinants of health... There is an increasing recognition of the importance of taking a more global approach to epidemiologic research.”[39]

Such an approach demands explanatory studies, without abandoning descriptive ones. Since experiments with human subjects to directly test whether an exposure produces the disease are unacceptable, randomized trials are not an option. But community-based prevention trials are: for example, introducing actions in some communities to prevent pesticide exposure or introducing specific occupational health measures. It is also unreasonable to prioritize longitudinal studies demanding a long time to obtain results. Case-control studies, on the other hand, are badly needed, and none of the studies conducted in the region so far has taken that approach. Such studies could provide important insights into the potential causal roles of the type, intensity and duration of various exposures, whether related to contaminants and environmental pollutants, or to the conditions of work itself. In this context, we cannot stress too strongly the importance of consensus on a clinical and epidemiological case definition.

Epidemiologic surveillance must play a fundamental role. The most immediate and straightforward act would be to create robust registries to provide information on morbidity and mortality, thus enabling estimation of the magnitude, distribution, trends, response to interventions, health care service needs, case survival rates, etc. Studies of specific groups (e.g., children) can be especially informative. To provide useful comparisons, surveillance can be developed in sentinel communities, both high- and low-risk. And surveillance should go beyond just detecting and characterizing the disease; it should also monitor such things as occupational health and safety (working conditions), and governments’ signing and compliance with international agreements on agrochemical use.

Such a pluralistic approach should include qualitative studies to gather opinions of key informants—[40] which would be revealing, in an epidemic with such strong social dimensions—and ecological studies[41] of environmental contamination in communities both affected and relatively unaffected by the epidemic.

As for statistical assessment of associations, it is important, even in studies using multivariate methods, not to limit analysis to significance testing[42] and to avoid its purely ‘ceremonial’ use.[43] To make solid judgments, the reductionism of classical statistics should be complemented by procedures such as

counterfactual reasoning,[44] multilevel analysis,[45] Bayesian approximation[46] and approaches associated with directed acyclic graphs.[47]

PUBLIC HEALTH: TAKING THE LEAD

The purpose of this article is not to take a position on either of the hypotheses in play, because they have notable points in common, both containing important plausible elements. However, this article can prove useful insofar as it helps decisionmakers anticipate implications of prioritizing one approach over the other, and, above all, warns against continuing to delay urgently needed health actions to curb the epidemic.

For example, if we steer research toward heat stress and dehydration, investigators will continue on the trail of renal physiology under extreme conditions, the influence of dehydration and the novel role of fructose in producing the disease. This will probably contribute very important scientific knowledge, but above all, it will provide good arguments for improving working conditions to eliminate heat stress and dehydration. These conditions constitute a major determinant that can be modified to protect workers’ health and rights, and, probably, help bring the epidemic under control.

However, if we *only* follow recommendations suggesting that the primary culprits of the epidemic are heat stress and dehydration, we risk relegating agrochemicals to “medium priority” for further investigation and intervention.[13] This would mean delaying study of the role of agrochemicals, which is unreasonable, given that the alarming magnitude of CKDnc increase over recent years is substantially greater than any demonstrable change in temperature or working conditions. It would also unreasonably postpone necessary regulatory action that, furthermore, all Central American countries have committed to adopting to ensure environmental and human health protection.

The hypothesis that puts agrochemicals front and center is highly plausible, given the documented harmful effects of these products.[48–50] Nevertheless, going forward, it would be imprudent for any research to pose the predominance of agrochemicals as CKDnc causal factors without a methodology designed to promote in-depth investigation into the quite possibly synergistic involvement of suspected co-factors.

Health risks from environmental toxins have been a continuous cause for alarm in developed countries ever since 1962, when Carson’s *Silent Spring* described the role of pesticides. [51] Also documented are the dangers of agrochemicals and how they are used in the most affected Central American communities ever since cotton growing burgeoned there several decades ago.[18,19]

This hypothesis also gives broader range to public health considerations and action, since it puts more emphasis on determinants that are both social (economic and social vulnerability of entire farming communities) and environmental (use and abuse of agrochemicals with little or no enforcement of existing internationally accepted regulations), with attention also paid to labor rights in the context of occupational health and safety.

Obviously, the agrochemical-centered hypothesis is the most controversial, colliding head-on as it does with the more power-

ful transnational economic and (hence) political interests, and providing decisionmakers the opportunity to invoke the precautionary principle,[52] which lies at the heart of international commitments adopted at the 1992 UN Conference on Environment and Development (Earth Summit). According to the conference declaration, "In order to protect the environment, the precautionary approach shall be widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation." [53]

The position taken on the CKDnc epidemic also has implications for governments' and health authorities' adoption of risk communication strategies to mobilize communities to defend their health and rights. While science proceeds to elucidate disease mechanisms, people in affected communities have a right to know that poverty, agrochemicals and working conditions are high on the list of prime suspects, that there are regulations on the books to protect human health and the environment (including laws on occupational health and safety),[54,55] and that agrochemicals that are prohibited or heavily regulated elsewhere (and in some cases,

in their own countries) are still in use in their communities.[56–58] They should also know how to protect themselves and minimize the effects of agrochemicals, and be educated about alternatives to chemical fertilizers and pesticides that can help maintain crop yields while protecting their health.

Finally, the urgent need for a research agenda should be interpreted as an opportunity to develop a comprehensive and holistic theoretical framework that would take into account the economic, political and social context of the epidemic. Such a framework would enable us to distinguish between the causes of the causes (social, economic and environmental determinants), intermediate causes (related to working conditions and behavior) and the proximate causes (physiological mechanisms) of the disease. This would facilitate optimization of both research questions and methods to address them, in order to most effectively and efficiently get to the root of the problem and halt the epidemic. 

Disclaimer: Opinions expressed in this article are solely those of the authors and do not reflect the positions of any organization with which they are affiliated.

REFERENCES

- García R, Aguilar R, Reyes C, Ortiz M, Leiva R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Pública*. 2002; 12(3):202–6. Spanish.
- Pan American Health Organization. Resolution CD52.R1. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2013 [cited 2013 Jun 13]. 2 p. Available from: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=23222&Itemid=270&lang=en
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic Kidney Disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study. *MEDICC Rev*. 2011 Apr;13(4):14–22.
- Brooks DR, Ramírez O, Amador JJ. CKD in Central America: A hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481–4.
- Correa R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2014 Mar;63(3):506–20.
- Pan American Health Organization [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; c2014. Visualizing renal failure and chronic kidney diseases age-standardized mortality rate in countries of the Americas, 2000–2009. Non-communicable Diseases and Mental Health; 2014 [cited 2014 Mar 13]; [about 1 screen]. Available from: http://ais.paho.org/phis/viz/nmh_renalfailure_ckd_visualization.asp
- Institute of Health Metrics and Evaluation 2012. Global Burden of Diseases [Internet]. Seattle: Institute of Health Metric and Evaluation; 2013 Mar [cited 2013 Oct 20]; [about 1 screen]. Available from: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-arrow-diagram>
- International Consortium of Investigative Journalists [Internet]. Washington, DC: Center for Public Integrity; c2012–2014. Thousands of sugar cane workers die as wealthy nations stall on solutions; 2011 Dec 12 [cited 2014 Mar 14]; [about 5 screens]. Available from: <http://www.icij.org/project/island-widows/thousands-sugar-cane-workers-die-wealthy-nations-stall-solutions>
- Salinas C. La muerte acecha a los cañeros. *Periódico El País (Spain)* [Internet]. 2012 Feb 11 [cited 2014 Mar 2]; Portada: [about 3 p.]. Available from: http://internacional.elpais.com/internacional/2012/02/11/actualidad/1328991118_487033.html. Spanish.
- Sheehy K. Mystery kidney disease in Central America. *BBC News* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2014 Mar 4]; Home: [about 3 p.]. Available from: <http://www.bbc.co.uk/news/magazine-16007129>
- Declaración de San Salvador. Abordaje integral de la enfermedad renal túbulo-intersticial crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas [Internet]. San Salvador: Ministry of Health of El Salvador; 2013 Apr [cited 2014 Mar 2]. 6 p. Available from: http://www.salud.gob.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicados2013/pdf/Declaracion_San%20Salvador_ERCnT_26042013.pdf. Spanish.
- Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican Nephropathy. Report from the First International Research Workshop on MeN [Internet]. San Jose (CR): SALTRA; 2012 [cited 2014 Mar 2]. 255 p. Available from: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
- Crowe J, Moya JM, Román B, Robles A. Heat exposure in sugarcane workers in Costa Rica during the non-harvest season. *Glob Health Action*. 2010 Nov 29;3.
- 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.
- Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umaña MP, Ramírez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med*. 2013 Oct;56(10):1157–64.
- Roncal CA, Ishimoto T, Lanasa MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int*. 2013 Dec 11. doi: 10.1038/ki.2013.492. [Epub ahead of print]
- Aragón A, Aragón C, Thörn A. Pests, peasants, and pesticides on the Northern Nicaraguan Pacific Plain. *Int J Occup Environ Health*. 2001 Oct–Dec;7(4):295–302.
- McConnell R, Pacheco AF, Magnotti R. Crop duster aviation mechanics: high risk for pesticide poisoning. *Am J Public Health*. 1990 Oct;80(10):1236–9.
- Morgan DP, Roan CC. Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. *Arch Environ Health*. 1969 Nov;19(5):633–6.
- Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR; CKDu National Research Project Team. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol*. 2013 Aug 27;14:180.
- 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.
- Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia 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;10:304.
- Botti C, Comba P, Forastiere F, Settini L. Causal inference in environmental epidemiology: the role of implicit values. *Sci Total Environ*. 1996; 84:97–101.
- Morabia A, editor. Epidemiology: an epistemological perspective. In: A history of epidemiologic methods and concepts. Basel (CH): BirkhauserVerlag; 2004.
- Hill AB. The environment and disease. Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58(5):295–300.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):248–52.
- Michaels D. Doubt is their product. How industry's assault on science threatens your health. Oxford: Oxford University Press; 2008 May. 388 p.
- Ramírez M. Nefrólogos no apoyan tesis de tóxicos y mal renal. Estudios sobre exposición de

- pesticidas no han encontrado relación entre los tóxicos con la insuficiencia renal crónica. Periódico El diario de hoy (San Salvador). 2013 Aug 29. Spanish.
30. Rodríguez CA. La salud de los trabajadores: entre la ciencia y la ética. Salud Colectiva. 2013;9(2):133–7. Spanish.
 31. Smith R. Conflict of interest and the BMJ. Time to take it more seriously. Br Med J. 1994; 308 (6920):4–5.
 32. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2005 Aug 9. 319 p.
 33. Göttsche PC. Deadly medicines and organized crime: how big pharma has corrupted healthcare. London: Radcliffe Medical Press; 2013 Aug 31. 310 p.
 34. Salsburg D. The lady tasting tea: how statistics revolutionized science in the twentieth century. New York: Henry Holt & Co.; 2002 May. p. 38.
 35. Doll RA, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. Br Med J. 1950 Sep 30;2(4682):739–48.
 36. Fisher RA. Cigarettes, cancer and statistics. Centen Rev. 1958;2:151–66.
 37. Silva LC, Benavides A. Causalidad e inobservancia de la premisa de precedencia temporal. Revista Metodológica. 1999;7:1–14. Spanish.
 38. Kassirer JP, Cecil JS. Inconsistency in evidentiary standards for medical testimony: disorder in the courts. JAMA. 2002 Sep 18;288(11):1382–7.
 39. Pearce NA. Short Introduction to Epidemiology. Occasional Report Series No 2. Wellington (NZ): Centre for Public Health Research Massey University; 2003. 130 p.
 40. Denzin NK, Lincoln YS. Handbook of qualitative research. 2nd ed. London: Sage; 2000 Mar 18. 1143 p.
 41. Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. Ann Rev Public Health. 1995;16:61–81.
 42. Nuzzo R. P values, the 'gold standard' of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume. Nature. 2014 Feb 12;506(7487):150–2.
 43. Silva LC. Una ceremonia estadística para identificar factores de riesgo. Revista Salud Colectiva. 2005;1(3):309–22. Spanish.
 44. Höfler M. Causal inference based on counterfactuals. BMC Med Res Methodol. 2005 Sep 13;5:28.
 45. Diez AV. Next steps in understanding the multi-level determinants of health. J Epidemiol Community Health. 2008 Nov;62(11):957–9.
 46. Williamson J. Bayesian nets and causality. Philosophical and Computational Foundations. Oxford: Oxford University Press; 2005 Feb 24. 250 p.
 47. Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. BMC Med Res Methodol. 2008 Oct 30;8:70.
 48. Kaur B, Khera A, Sandhir R. Attenuation of cellular antioxidant defense mechanisms in kidney of rats intoxicated with carbofuran. J Biochem Mol Toxicol. 2012 Oct;26(10):393–8.
 49. Li Q, Peng X, Yang H, Wang H, Shu Y. Deficiency of multidrug and toxin extrusion 1 enhances renal accumulation of Paraquat and deteriorates kidney injury in mice. Mol Pharm. 2011 Dec 5;8(6):2476–83.
 50. Siddharth M, Datta SK, Bansal S, Mustafa M, Banerjee BD, Kalra OP, et al. Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. J Biochem Mol Toxicol. 2012 Jun;26(6):241–7.
 51. Carson R. Silent Spring. Boston: Houghton Mifflin; 1962.
 52. Raffenberger C, Tickner J, editors. Public health and the environment: implementing the precautionary principle. Washington, DC: Island Press; 1999.
 53. United Nations Environment Program. Agenda 21, Rio Declaration on environment and development, and the statement of principles for the sustainable management of forests. United Nations Conference on Environment and Development (UNCED) [Internet]. Rio de Janeiro: United Nations Environment Program; 1992 Jun [cited 2014 Feb 6]; [about 4 p.]. Available from: <http://www.unep.org/Documents.Multilingual/Default.asp?documentid=78&articleid=1163>
 54. Stockholm Convention [Internet]. Stockholm: Secretariat of Stockholm Convention; c2008 [cited 2014 Feb 6]. Available from: <http://chm.pops.int/Countries/StatusofRatifications/PartiesandSignatories/tabid/252/Default.aspx>
 55. Rosenthal E. Who's afraid of national laws? Pesticide corporations use trade negotiations to avoid bans and undercut public health protections in Central America. Int J Occup Environ Health. 2005 Oct–Dec;11(4):437–43.
 56. Wesseling C, Corriols M, Bravo V. Acute pesticide poisoning and pesticide registration in Central America. Toxicol Appl Pharmacol. 2005 Sep 1;207(2 Suppl):S697–705.
 57. Bravo V, Rodríguez T, van Wendel de Joode B, Canto N, Calderón GR, Turcios M, et al. Monitoring pesticide use and associated health hazards in Central America. Int J Occup Environ Health. 2011 Jul–Sep;17(3):258–69.
 58. elfaro.net [Internet]. San Salvador: elfaro; 2014. Entre los 11 pesticidas por los que aboga Funes hay nefrotóxicos y cancerígenos; 2013 Dec 9 [cited 2014 Mar 6]; [about 4 p.]. Available from: <http://www.elfaro.net/es/201312/noticias/14070/>. Spanish.

THE AUTHORS

Luis Carlos Silva Ayçaguer (Corresponding author: lcsilva@infomed.sld.cu), mathematician and biostatistician. Full professor and senior researcher, National Medical Sciences Information Center, Havana, Cuba.

Pedro Ordúñez García, internist specializing in public health with a doctorate in health sciences, Department of noncommunicable diseases and mental health, PAHO, Washington, DC, USA.

Submitted: November 8, 2013

Approved for publication: March 23, 2014

Disclosures: None