

La enfermedad renal crónica de etiología desconocida debe ser renombrada como nefropatía crónica por agroquímicos

Saroj Jayasinghe

RESUMEN

La epidemia de enfermedad renal crónica que se observa en Centro América y en Asia no se atribuye a las causas habituales. Como su etiología no es clara, la enfermedad se conoce frecuentemente bajo el término de enfermedad renal crónica de etiología desconocida. Hay muchas evidencias de que los factores de riesgo implicados sean el trabajo rural agrícola y la consiguiente exposición a agroquímicos. Esta enfermedad debería ser renombrada como nefropatía crónica por agroquímicos para resaltar su etiología más probable y llamar la atención sobre esta patología.

PALABRAS CLAVE Enfermedad renal crónica/etiología; insuficiencia renal crónica/etiología; daño renal crónico/etiología; agroquímicos/efectos adversos; pesticidas/efectos adversos; nefropatía; exposición ocupacional; exposición medioambiental; salud ambiental.

INTRODUCCIÓN

Varios reportes recientes han llamado la atención sobre la emergencia de una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC) que no se atribuye a las causas comunes como la diabetes, la hipertensión, las glomerulonefritis y la nefropatía obstructiva. La población afectada incluye regiones en América Central, en el sur de Asia y en Egipto.[1–10] A pesar de años de investigación, la imposibilidad de identificar una etiología biomédica precisa ha llevado a atribuirle una amplia gama de nombres: enfermedad renal crónica de origen desconocido (ERCd), nefropatía agrícola salvadoreña, nefropatía epidémica mesoamericana, enfermedad tubulointersticial crónica de América Central, y nefropatía endémica de Udhanam.[2,5,8,10]

Aunque las causas no se han determinado definitivamente, hay una creciente evidencia de la implicación del uso de compuestos químicos en la agricultura. Los investigadores sugieren que la venta de más de 1 000 compuestos activos agroquímicos como insecticidas, fertilizantes, pesticidas, herbicidas y fungicidas provocan un efecto nocivo sobre la salud humana, que incluye el daño renal.[11] Como no es práctico identificar cada trastorno renal de acuerdo con una sustancia causal en particular, estas se han agrupado bajo el término “agroquímicos” como un posible enfoque, por lo tanto se propone aquí el término, “nefropatía crónica por agroquímicos”.

Esta denominación es oportuna por tres razones. Primero, las características epidemiológicas, clínicas y patológicas parecen ser identificables. Segundo, se ha acumulado una masa crítica de evidencias en la que se implica a los agroquímicos en la causalidad de la epidemia. Por último, el término facilitará la detección de casos, con el fin de fomentar la investigación sobre el tema e incrementar la conciencia pública de los efectos adversos de los agroquímicos.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS

La epidemia de la enfermedad renal crónica global atrae cada vez más la atención y se prevé que sea uno de los principales contribuyentes de la carga de enfermedad en un futuro cercano.[12]

Es probable que la prevalencia mundial estimada de 8%–16% se eleve rápidamente de la misma forma que la epidemia de diabetes y de hipertensión.[13] La ERC sin una causa precisa se ha descrito en muchos países. Un ejemplo muy bien conocido es la nefropatía endémica de los Balcanes en Bulgaria, Rumania, Bosnia, Croacia, y Serbia (países que anteriormente formaban parte de Yugoslavia), reconocida en la década de 1950.[14] El ácido aristolóquico es ahora considerado el principal factor de riesgo para esta forma de nefropatía endémica que se caracteriza por una enfermedad tubulointersticial renal crónica.[15] Desde los inicios del siglo XXI, la epidemia de ERC comenzó a emerger en Sri Lanka, América Central y en el sur de México.[1–8] Se afectaron otras regiones como la zona rural de El-Minya y las provincias del canal en Egipto, así como las zonas costeras de Udhanam en Andhra Pradesh, en India.[9,10] En las áreas mencionadas los agroquímicos se usan intensivamente en las tierras de cultivo.

La mayoría de los casos de ERC sin una etiología conocida (ERCd) corresponden a hombres adultos mayores de 60 años de edad que provienen de áreas rurales, especialmente en aquellas en las que se cultiva arroz (en Sri Lanka), verduras (en Egipto y la India) y caña de azúcar y otros cultivos en Centroamérica.[1–10] En una encuesta efectuada en una comunidad de Sri Lanka a personas entre 15 y 70 años de edad, la prevalencia de ERC estandarizada por edad fue de 12.9% en hombres y 16.9% en mujeres.[1] En una encuesta de una comunidad en El Salvador, se encontró que 17.9% de la población mayor de 18 años de edad tenían ERC de los cuales 54.7% no presentaban los factores de riesgo que se hallan con más frecuencia (la hipertensión y la diabetes).[4] Los estudios hospitalarios en Egipto revelaron que entre 27% y 37% de los pacientes en estadio terminal no tenían una causa conocida de la enfermedad.[9]

Los agrupamientos familiares de ERCd observados en Sri Lanka podrían sugerir una posible influencia hereditaria así como la influencia de los factores medioambientales.[15,16] La tasa de prevalencia también se incrementa en personas que trabajan en la agricultura durante mucho tiempo,[1] sin embargo las personas de edad avanzada están menos afectadas, lo que aumenta la posibilidad de una exposición más reciente a toxinas medioambientales.[1,17] La mayoría de los estudios muestran un predominio del sexo masculino aunque en una reciente encuesta comunitaria en la que se determinó albuminuria persistente (índice albúmina:creatinina ≥ 30 mg/g) se encontró una tasa más elevada en las mujeres, en tres distritos administrativos de Sri Lanka con una elevada prevalencia de ERCd.[1] Aún en este grupo, la enfermedad más severa fue más frecuente en los hombres.[1] Hay otros factores de riesgo para microalbuminuria: hipertensión, diabetes mellitus, infección del tracto urinario, ingestión de agua potable en los campos, abuso de alcohol, tabaquismo y empleo de pesticidas en la agricultura.[15,18] Algunos estudios de América Central sugieren que el excesivo estrés por calor (exposición al sol), elevadas cargas de trabajo ergonómico y la ingestión excesiva de fructosa contenida en las bebidas, incrementan el riesgo de ERCd.[8]

Pocos estudios han documentado las características clínicas y patológicas en detalle. Sin embargo, hay ciertos atributos comunes que podrían alertar a los clínicos al diagnóstico de lo que ahora sugerimos se denomine como nefropatía crónica por agroquímicos. Una característica temprana es la proteinuria de intensidad ligera a moderada, asintomática, sin hematuria microscópica o piuria, que se presenta en trabajadores agrícolas de mediana edad provenientes de zonas con una elevada prevalencia de ERC.[1,5,19] Los resultados de las pruebas de orina son compatibles con nefritis intersticial crónica, confirmada histológicamente incluso en los pacientes que tenían una mínima proteinuria.[3,16,20] El examen por ultrasonido mostró riñones pequeños ecogénicos bilaterales al inicio de la enfermedad.[19] En contraste con las glomerulonefritis, la hipertensión es una característica tardía. Con el avance de la enfermedad, las características clínicas devienen indistinguibles de otras formas de daño renal crónico.[3,5,19] La progresión de la enfermedad es inducida por, entre otros factores, la hipertensión, el abuso de alcohol y la masticación de betel (*Piper bettel*, una hoja que posee ligeras propiedades estimulantes).[17]

EVIDENCIA DEL PAPEL ETIOLÓGICO DE LOS AGROQUÍMICOS

La evidencia de los agroquímicos como el principal factor etiológico de la epidemia actual de ERCd se basa en estudios epidemiológicos, análisis bioquímicos y estudios en animales. Los países y regiones donde la ERCd tiende a concentrarse [1–10] tuvieron prácticas agrícolas tradicionales durante siglos, antes de la introducción en la década de 1960 de semillas de alta productividad, fertilizantes químicos y pesticidas, como parte de la “revolución verde.”[21] Curiosamente, fue después de la revolución verde que se detectó una elevada prevalencia de ERC entre agricultores, lo que sugiere que el desencadenante de esta enfermedad podría ser un factor relacionado con las prácticas agrícolas. Aunque el uso de los agroquímicos aumentó globalmente desde la década de 1960, la situación fue diferente en varias áreas rurales de países en vías de desarrollo debido al sobreuso de pesticidas y a métodos incorrectos en su manejo y almacenamiento.[22] Esto se vio agravado por agricultores con relativamente menor nivel cultural, que empleaban formas de agricultura menos mecanizada que incrementaba el contacto directo con los agroquímicos.

Recientemente, en Sri Lanka surgieron evidencias que involucran a los agroquímicos (fertilizantes en este caso); los pacientes con ERCd tuvieron elevados niveles de arsénico en el pelo y elevada excreción urinaria de cadmio (con una asociación dependiente de la dosis entre las concentraciones de cadmio en orina y la gravedad de la ERCd).[1] Se encontraron niveles elevados de cadmio en las muestras de suelo, los alimentos (raíz de loto) y los fertilizantes procedentes de las áreas afectadas.[1] La ingestión de cadmio proveniente de los suelos y sus concentración en los alimentos se conoce desde la década de 1970.[23] En las zonas afectada en Sri Lanka hay una evidencia circunstancial sólida del origen del cadmio en la cadena alimentaria por su presencia en los fertilizantes utilizados en la agricultura.[24] Los pesticidas también están implicados: en los estudios de casos y controles realizados en India se encontró una asociación negativa entre las concentraciones totales de organoclorados en sangre y la tasa estimada de filtración glomerular. Los parámetros del estrés oxidativo (una posible vía de daño celular) estuvieron también altos en los casos con elevadas concentraciones de compuestos organoclorados.[25] También hay una evidencia de que la elevación de fluoruro junto con concentraciones críticas de sodio y calcio en agua potable, proveniente de

los metales pesados, promueven el daño renal, esto explica los agrupamientos geográficos de la enfermedad.[26]

Los estudios histológicos de pacientes con ERCd muestran una nefritis intersticial crónica que es compatible con una exposición prolongada a toxinas.[3,20] Además, se demostró mediante estudios en animales que los pesticidas de tipo organofosfato como diazinon y clorpirifos, que se usan en el cultivo de la caña de azúcar y otros cultivos, y el cadmio, presente en fertilizantes, pueden causar daño renal y nefritis intersticial crónica.[27–29] Los organoclorados como el propanil, que se usa en el cultivo de arroz también produce nefritis intersticial crónica en animales.[30]

Algunos investigadores han propuesto que la deshidratación crónica de los trabajadores agrícolas provocada por la exposición prolongada al sol, podría ser un factor importante que induzca un aumento en las concentraciones de las toxinas.[8] Sin embargo, es improbable que la deshidratación *per se* sea el factor etiológico primario por numerosas razones. Primero, los datos de Sri Lanka muestran que los agricultores de los arrozales que están constantemente expuestos al sol, tienen menor riesgo que aquellos que hacen labores de roturación de terrenos mediante quema o bien trabajo en pequeños huertos.[1] Segundo, no hay reportes previos de personas que se expongan a excesivo sol o calor y que tengan una enfermedad renal distintiva. Por ejemplo, los trabajadores del acero que se exponen a elevadas temperaturas ambientales tienen un riesgo más elevado de litiasis renal, pero no de enfermedad renal crónica.[31] Tercero, la enfermedad tubular y glomerular que se aprecia en otros estados crónicos de deshidratación (por ejemplo, en la anorexia nerviosa) está asociada más a la nefropatía hipocalcémica que a la deshidratación.[32]

Otra hipótesis es que la deshidratación crónica y el estrés por calor agravado por el daño osmótico provocado por el consumo elevado de bebidas que contienen fructosa podría contribuir al daño renal crónico.[33] Aunque esta teoría es plausible, es improbable que sea un determinante mayor porque los trastornos con elevada osmolalidad urinaria (como la diabetes mellitus) no conducen a nefritis intersticial crónica.

JUSTIFICACION DEL CAMBIO DE NOMBRE DE LA ERCd POR NEFROPATÍA CRÓNICA POR AGROQUÍMICOS

La tendencia actual en la literatura médica es nombrar los trastornos basados en la localización (nefropatía agrícola salvadoreña, nefropatía epidémica mesoamericana, nefropatía endémica de Udhnam y enfermedad tubulointersticial crónica de Centro América) o de patogenia desconocida, incierta o no tradicional.[1–10]

Sin embargo, consideramos que la denominación que proponemos, nefropatía crónica por agroquímicos, es superior a las anteriores, ya que apunta directamente al desencadenante más probable de la enfermedad. Esta denominación y el reconocimiento causal implícito también permitirían atraer la atención de los clínicos, los investigadores, los decisores y del público, acerca de los agroquímicos como posibles agentes causales de la enfermedad renal y facilitarían la toma de conciencia social al respecto. El uso del término elevará la conciencia en la comunidad agrícola de que se trata de una enfermedad mortal distinta, relacionada con la exposición a los agroquímicos y por lo tanto fomentaría una mayor precaución en su uso. El gobierno estaría bajo presión para establecer regulaciones más estrictas. El término dará más confianza a los clínicos para incluirla en los diag-

nósticos diferenciales de ERC, y enfocar los servicios preventivos hacia la pesquisa en grupos de alto riesgo (por ejemplo, hacia la pesquisa masiva de proteinuria en agricultores).

Es discutible que el uso del término *nefropatía crónica por agroquímicos* al inicio de la epidemia podría haber alentado oportunamente una respuesta correctiva de los clínicos, investigadores, la comunidad y el gobierno. Con la denominación de la nefropatía por analgésicos se produjo una sensibilización similar y generó un efecto de cascada sobre la investigación y la pesquisa. Los reportes iniciales de Europa en la década de 1950 y en los inicios de la década de 1960 usaron el nombre de drogas individuales como causas de nefritis intersticial (por ejemplo, nefritis intersticial por ingestión prolongada de fenacetina o fenilbutazona). Solo a mediados de la década de 1960 el término nefropatía por analgésicos comenzó a

ser ampliamente utilizado, coincidiendo con aumento en la toma de conciencia y en la investigación [34]. El cambio en la denominación de la enfermedad contribuyó a enfocar el interés en sus causas y condujo al reconocimiento inmediato de la —hasta entonces— poco conocida causa de la enfermedad renal crónica.

CONSIDERACIONES FINALES

La denominación de una enfermedad inducida ambientalmente puede ser controversial. Hay una fuerte posibilidad de que ciertos intereses (particularmente por parte de los fabricantes de agroquímicos) puedan denegar el uso del término nefropatía crónica de los agroquímicos. Sin embargo, el autor considera que el límite de evidencia ha sido alcanzado y que es posible bautizar la enfermedad con este nombre. A partir de ahora, la carga de la prueba recae en la industria. 

REFERENCIAS

- 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.
- Gorry C. Sounding the alarm on chronic kidney disease in farming communities: María Isabel Rodríguez MD. Minister of Health, El Salvador. *MEDICC Rev*. 2013;15(3):8–10.
- 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.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa Region of El Salvador: Nefrolempa Study, 2009. *MEDICC Rev*. 2011;13(4):14–22.
- 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.
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl*. 2005 Aug;97:S31–3.
- Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481–4.
- Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: a call for interdisciplinary research and action. *Am J Public Health*. 2013 Nov;103(11):1927–30.
- El-Minshawy O. End-stage renal disease in the El-Minia Governorate, upper Egypt: An epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transplantation*. 2011 Sep;22(5):1048–54.
- Reddy DV, Gunasekar A. Chronic kidney disease in two coastal districts of Andhra Pradesh, India: role of drinking water. *Environ Geochem Health*. 2013 Aug;35(4):439–54.
- Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol App Pharmacol*. 2013 Apr 15;268(2):157–77.
- Jha V, Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005 Apr;(94):S14–8.
- Grollman AP, Jelakovic B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;18(11):2817–23.
- Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka: an environmentally induced disease. *Trans Royal Soc Trop Med & Hygiene*. 2007 Oct;101(10):1013–7.
- Nanayakkara S, Senevirathna ST, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, et al. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2012 Mar;17(2):109–17.
- Senevirathna L, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, et al. Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain etiology: a cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):191–8.
- 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.
- Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasiri PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J*. 2009 Mar;54(1):23–5.
- Wijetunge S, Ratnatunga NV, Abeysekera DT, Wazil AW, Selvarajah M, Ratnatunga CN. Retrospective analysis of renal histology in asymptomatic patients with probable chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Dec;58(4):142–7.
- Pimentel D. Green revolution agriculture and chemical hazards. *Sci Total Environ*. 1996 Sep;188 Suppl 1:S86–98.
- Konradsen F, van der Hoek W, Cole DC, Hutchinson G, Daisley H, Singh S, et al. Reducing acute poisoning in developing countries—options for restricting the availability of pesticides. *Toxicol*. 2003 Nov 5;192(2–3):249–61.
- Ruess J, Dooley HL, Griffic W. Plant uptake of cadmium from phosphate fertilizer. Oregon: US Environment Protection Agency; 1976.
- Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: Trojan horse of the green revolution. *Toxicol Lett*. 2010 Sep 15;198(1):33–9.
- 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.
- Chandrajith R, Dissanayake CB, Ariyaratna T, Herath HM, Padmasiri JP. Dose-dependent Na and Ca in fluoride-rich drinking water – another major cause of chronic renal failure in tropical arid regions. *Sci Total Environ*. 2011 Jan 15;409(4):671–5.
- Shah MD, Iqbal M. Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010 Dec;48(12):3345–53.
- Tripathi S, Srivastav AK. Nephrotoxicity induced by long-term oral administration of different doses of chlorpyrifos. *Toxicol Ind Health*. 2010 Aug;26(7):439–47.
- Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. Effects of exposure to low levels of environmental Cd on renal biomarkers. *Env Health Perspect*. 2002 Feb;110(2):151–5.
- Rankin GO, Racine C, Sweeney A, Kraynie A, Anestis DK, Barnett JB. In vitro nephrotoxicity induced by propanil. *Environ Toxicol*. 2008 Aug;23(4):435–42.
- Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Pitta R, Atan F, Srougi M. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005 May;65(5):858–61.
- Abdel-Rahman EM, Moorthy AV. End-stage renal disease (ESRD) in patients with eating disorders. *Clin Nephrol*. 1997 Feb;47(2):106–11.
- Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central American Epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;8(3):504–11.
- Delahunt CS, Kiss NP. Analgesic Nephropathy. *Lancet*. 1965 Aug 7;2(7406):299–300.

EL AUTOR

Saroj Jayasinghe (autor para correspondencia: sarojoffice@yahoo.com), médico especialista en medicina interna, profesor, departamento de medicina clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Colombo, Sri Lanka.

Recibido: 16 de octubre, 2013

Aprobado: 4 de marzo, 2014

Declaración de conflicto de intereses: Este artículo fue escrito sin fuentes externas de financiación

Citación sugerida: Jayasinghe S. La enfermedad renal crónica de etiología desconocida debe ser renombrada como nefropatía crónica por agroquímicos. Traducido de *MEDICC Rev*. 2014 Apr;16(2):72–74. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=358>

Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology Should Be Renamed Chronic Agrochemical Nephropathy

Saroj Jayasinghe MBBS MD FRCP

ABSTRACT

Epidemics of chronic kidney disease not attributable to common causes have recently been observed in Central America and Asia. Since the etiology is unclear, the disease is often known by terms such as *chronic kidney disease of unknown etiology*. There is growing evidence that risk factors include rural agricultural work and agrochemical exposure. The disease should be renamed *chronic agrochemical nephropathy* to highlight the most likely etiology and draw attention to the condition.

KEYWORDS Chronic kidney diseases/etiology; renal insufficiency, chronic/etiology; kidney failure, chronic/etiology; agrochemicals/adverse effects; pesticides/adverse effects; nephropathy; occupational exposure; environmental exposure; environmental health

INTRODUCTION

Several recent reports have drawn attention to the emergence of an epidemic of chronic kidney disease (CKD) not attributed to common causes such as diabetes, hypertension, glomerulonephritis or obstructive nephropathy. The affected populations include regions in Central America, southern Asia, and Egypt. [1–10] Failure to identify a precise biomedical etiology despite years of research has led to a wide range of names: chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu), Salvadoran agricultural nephropathy, Mesoamerican epidemic nephropathy, chronic tubulointerstitial disease of Central America, and Udhanam endemic nephropathy.[2,5,8,10]

Although the causes have not been determined definitively, there is mounting evidence implicating compounds used in agriculture. Research suggests that more than 1000 active compounds sold as insecticides, fertilizers, pesticides, herbicides and fungicides (i.e., agrochemicals) provoke harmful effects on human health, including renal damage.[11] Since it is impractical to identify each renal disorder according to the particular offending substance, grouping them under the term agrochemicals is a possible approach; hence the proposed term, *chronic agrochemical nephropathy*.

It is opportune to name this entity as such for three reasons. First, there appear to be identifiable epidemiological, clinical and pathological features common to those affected. Second, a critical mass of evidence has accumulated implicating agrochemicals in the epidemic's causality. And finally, the term will facilitate detection of cases, encourage further research on the topic and increase public awareness of potential adverse effects of agrochemicals.

EPIDEMIOLOGIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

The global CKD epidemic is attracting growing attention, and it is predicted to be a major contributor to disease burden in the near future.[12] The estimated prevalence of 8%–16% worldwide is likely to rise rapidly on the wave of the epidemics of diabetes and hypertension.[13] CKD without clear etiology has been

described in many countries. A well-known example is Balkan endemic nephropathy in Bulgaria, Bosnia, Croatia, Romania and Serbia (formerly part of Yugoslavia), recognized in the 1950s. [14] Aristolochic acid is now considered the principal risk factor for this form of endemic nephropathy, characterized by chronic renal tubulointerstitial disease.[15] From early in the 21st century, epidemics of CKD have begun to emerge in Sri Lanka, Central America and southern Mexico.[1–8] Other regions affected include rural areas of El-Minya and Canal Governorates in Egypt, and coastal areas of Udhanam in Andhra Pradesh, India.[9,10] Most of the areas mentioned above are agricultural lands where agrochemicals are used intensively.

Most of these CKD cases without a clear etiology (CKDu) are found in adult men aged <60 years from rural areas, especially in those cultivating rice in paddies (in Sri Lanka), vegetables (in Egypt and India) and sugar cane and other crops in Central America.[1–10] In a community survey of persons aged 15–70 years in affected districts in Sri Lanka, age-standardized CKDu prevalence was 12.9% in men and 16.9% in women.[1] A community survey in El Salvador found 17.9% of the population aged ≥18 years had CKD, of whom 54.7% had no commonly found risk factors such as hypertension or diabetes.[4] Hospital-based studies in Egypt revealed that 27%–37% of end-stage renal disease was of no clear etiology.[9]

Familial clusters of CKDu observed in Sri Lanka could suggest possible inherited influences as well as environmental factors. [15,16] Prevalence rates also increase with longer duration of working in agriculture,[1] but elderly persons are less commonly affected, raising the possibility of more recent exposure to environment toxins.[1,17] Most studies show male predominance, though a recent community survey of persistent albuminuria (albumin:creatinine ratio of ≥30 mg/g) found a higher rate among women in three administrative districts in Sri Lanka with high CKDu prevalence.[1] Even in this group, more severe disease was more common in men.[1] Other risk factors for microalbuminuria include hypertension, diabetes mellitus, urinary tract infection, drinking well water in the fields, alcohol use, smoking and pesticide application in agriculture.[15,18] Some Central American studies suggest that excessive heat stress (sun exposure), high ergonomic workloads and excessive intake of fructose-containing drinks increase CKDu risk.[8]

Few studies have documented the clinical and pathological features of CKDu in detail. However, there appear to be certain common attributes that should alert clinicians to the diagnosis of what we now suggest be termed chronic agrochemical nephropathy. An early feature is asymptomatic mild-to-moderate proteinuria, without microscopic hematuria or pyuria, in middle-aged agricultural workers from CKD high-prevalence areas.[1,5,19] Urine test results are compatible with chronic interstitial nephritis, and histology has confirmed the latter even in those with minimal proteinuria. [3,16,20] Ultrasound examination shows bilateral echogenic small kidneys very early in the illness.[19] In contrast to the glomerone-

phritides, hypertension is a late feature. With advancing disease, clinical characteristics are indistinguishable from other forms of chronic renal failure.[3,5,19] Disease progression is promoted by, among other factors, hypertension, alcohol use and chewing of betel (*Piper betle*, a leaf with mild stimulant properties).[17]

EVIDENCE FOR AN ETIOLOGICAL ROLE OF AGROCHEMICALS

The evidence for agrochemicals as a main etiological factor in the current epidemic of CKDu stems from epidemiological studies, biological analyses and animal studies. The countries and regions where CKDu has been found to cluster[1–10] had centuries of traditional agricultural practices prior to the introduction of high-yield seeds, chemical fertilizers and pesticides in the 1960s, as part of the ‘green revolution.’[21] Interestingly, it was only after the green revolution that a high prevalence of CKD was detected in rural farmers, suggesting a factor related to agricultural practices could be triggering this disease. Though use of agrochemicals increased globally during and since the 1960s, the situation was distinctive in many rural areas of developing countries due to pesticide overuse and incorrect methods of handling and storage.[22] This was compounded by relatively less-educated farmers who used less mechanized forms of agriculture that increased direct contact with agrochemicals.

Recently, evidence implicating agrochemicals (fertilizers, in this instance) emerged in Sri Lanka, where CKDu patients had higher urinary excretion of cadmium (with a dose-dependent association between urinary cadmium concentrations and CKDu severity) and high arsenic levels in hair.[1] Soil samples from the affected areas, food (e.g., lotus roots) and fertilizer also had excess cadmium.[1] Uptake of cadmium from soil and its concentration in food has been known since the 1970s.[23] In affected areas of Sri Lanka, there is strong circumstantial evidence that cadmium in the food chain originates in fertilizer contamination.[24] Pesticides are also implicated: case–control studies in India found a negative association between total blood levels of organochlorines and estimated glomerular filtration rate. Parameters of oxidative stress (a possible pathway of cellular damage) were also higher in those with higher concentrations of organochlorines.[25] There is also evidence that high fluoride at critical concentrations of sodium and calcium in drinking water promotes renal damage from heavy metals, thus explaining some of the geographic clusters.[26]

Histological studies in CKDu patients show a chronic interstitial nephritis, which is compatible with longterm toxin exposure.[3,20] Furthermore, animal studies demonstrate that organophosphates (e.g., diazinon and chlorpyrifos, pesticides used in cultivation of sugar cane and other crops) and cadmium (present in fertilizer) have the potential to cause renal damage and chronic interstitial nephritis.[27–29] The organochlorines (e.g., propanil, used in rice cultivation) are also known to lead to chronic interstitial nephritis in animals.[30]

Some researchers have proposed that chronic dehydration of agricultural workers due to prolonged sun exposure could be an important factor in concentrating toxins.[8] However, dehydration *per se* is unlikely to be the primary etiological factor for a number of reasons. First, Sri Lankan data show that paddy farmers who are constantly exposed to sun had a lower risk than those doing slash-and-burn (i.e., where forests or shrubs are burnt to clear land for cultivation) or vegetable plots.[1] Second, there are no previous reports of persons exposed to excessive sun or

heat having a distinct renal disease. For example, steel workers exposed to high ambient temperatures are at greater risk of urolithiasis, but not chronic kidney disease.[31] Third, tubular and glomerular disease seen with other chronic states of dehydration (e.g., anorexia nervosa) is linked more to hypokalemic nephropathy than to dehydration.[32]

Another hypothesis is that chronic dehydration and heat stress compounded by osmotic damage from high intake of fructose-containing drinks could contribute to chronic renal damage.[33] Though the theory is plausible, the above set of conditions is unlikely to be a major determinant because disorders with high urinary osmolality (such as diabetes mellitus) do not lead to chronic interstitial nephritis.

RATIONALE FOR RENAMING CKDu CHRONIC AGROCHEMICAL NEPHROPATHY

The current tendency in the global literature is to name the disorder based on location (e.g., Salvadoran agricultural nephropathy, Mesoamerican epidemic nephropathy, Udhanam endemic nephropathy, and chronic tubulointerstitial disease of Central America) or its unknown pathogenesis (e.g., unknown, uncertain, nontraditional).[1–10]

However, naming the condition *chronic agrochemical nephropathy* is an improvement upon all of these, since it points more directly to the most likely trigger of the disease. Such recognition and labeling of the condition also promise to draw greater attention of clinicians, researchers, decisionmakers and the public to the potential of agrochemicals to cause renal disease, while taking cognizance of individual agrochemicals implicated as nephrotoxins. Using the term will raise awareness in the agricultural community of a distinct deadly disease related to agrochemical exposure, and hence encourage more caution in agrochemical use. Governments will be under pressure to regulate them more strictly. The term will also give confidence to clinicians to include it in differential diagnosis of CKD, and drive preventive services towards screening of high-risk groups (e.g., mass screening of agricultural workers for proteinuria).

It is arguable that use of the term *chronic agrochemical nephropathy* earlier in the epidemic might have encouraged more timely corrective response from clinicians, researchers, communities and governments. A similar sensitization and cascade effect on research and screening took place with the labeling of analgesic nephropathy. Earlier reports from Europe in the 1950s and early 1960s used the names of individual drugs as causes of interstitial nephritis (e.g., interstitial nephritis from chronic phenacetin or phenylbutazone ingestion). It was only in the mid-1960s that the term *analgesic nephropathy* began to be widely used, coinciding with an expansion in awareness and research.[34] Whether the term contributed to or reflected expanded interest (or both), at the very least, it gave instant recognition to a previously little-known cause of chronic renal disease.

FINAL CONSIDERATIONS

Naming an environmentally-induced disease can be controversial. There is a strong possibility that vested interests (particularly agrochemical manufacturers) will challenge the use of the term *chronic agrochemical nephropathy*. However, the author believes that the threshold of evidence has been reached to christen the disease with this name, and the burden of proof now lies with the industry. 

REFERENCES

- 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.
- Gorry C. Sounding the alarm on chronic kidney disease in farming communities: María Isabel Rodríguez MD. Minister of Health, El Salvador. *MEDICC Rev*. 2013;15(3):8–10.
- 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.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa Region of El Salvador: Nefrolempa Study, 2009. *MEDICC Rev*. 2011;13(4):14–22.
- 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.
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int Suppl*. 2005 Aug;97:S31–3.
- Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481–4.
- Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: a call for interdisciplinary research and action. *Am J Public Health*. 2013 Nov;103(11):1927–30.
- El-Minshawy O. End-stage renal disease in the El-Minia Governorate, upper Egypt: An epidemiological study. *Saudi J Kidney Dis Transplantation*. 2011 Sep;22(5):1048–54.
- Reddy DV, Gunasekar A. Chronic kidney disease in two coastal districts of Andhra Pradesh, India: role of drinking water. *Environ Geochem Health*. 2013 Aug;35(4):439–54.
- Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol App Pharmacol*. 2013 Apr 15;268(2):157–77.
- Jha V, Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013 Jul 20;382(9888):260–72.
- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005 Apr;(94):S14–8.
- Grollman AP, Jelakovic B. Role of environmental toxins in endemic (Balkan) nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Nov;18(11):2817–23.
- Wanigasuriya KP, Peiris-John RJ, Wickremasinghe R, Hittarage A. Chronic renal failure in North Central Province of Sri Lanka: an environmentally induced disease. *Trans Royal Soc Trop Med & Hygiene*. 2007 Oct;101(10):1013–7.
- Nanayakkara S, Senevirathna ST, Karunaratne U, Chandrajith R, Harada KH, Hitomi T, et al. Evidence of tubular damage in the very early stage of chronic kidney disease of uncertain etiology in the North Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2012 Mar;17(2):109–17.
- Senevirathna L, Abeysekera T, Nanayakkara S, Chandrajith R, Ratnatunga N, Harada KH, et al. Risk factors associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease of uncertain etiology: a cohort study in Medawachchiya, Sri Lanka. *Environ Health Prev Med*. 2012 May;17(3):191–8.
- 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.
- Athuraliya TN, Abeysekera DT, Amerasinghe PH, Kumarasiri PV, Dissanayake V. Prevalence of chronic kidney disease in two tertiary care hospitals: high proportion of cases with uncertain aetiology. *Ceylon Med J*. 2009 Mar;54(1):23–5.
- Wijetunge S, Ratnatunga NV, Abeysekera DT, Wazil AW, Selvarajah M, Ratnatunga CN. Retrospective analysis of renal histology in asymptomatic patients with probable chronic kidney disease of unknown aetiology in Sri Lanka. *Ceylon Med J*. 2013 Dec;58(4):142–7.
- Pimentel D. Green revolution agriculture and chemical hazards. *Sci Total Environ*. 1996 Sep;188 Suppl 1:S86–98.
- Konradsen F, van der Hoek W, Cole DC, Hutchinson G, Daisley H, Singh S, et al. Reducing acute poisoning in developing countries—options for restricting the availability of pesticides. *Toxicol*. 2003 Nov 5;192(2–3):249–61.
- Ruess J, Dooley HL, Griffic W. Plant uptake of cadmium from phosphate fertilizer. Oregon: US Environment Protection Agency; 1976.
- Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: Trojan horse of the green revolution. *Toxicol Lett*. 2010 Sep 15;198(1):33–9.
- 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.
- Chandrajith R, Dissanayake CB, Ariyaratna T, Herath HM, Padmasiri JP. Dose-dependent Na and Ca in fluoride-rich drinking water – another major cause of chronic renal failure in tropical arid regions. *Sci Total Environ*. 2011 Jan 15;409(4):671–5.
- Shah MD, Iqbal M. Diazinon-induced oxidative stress and renal dysfunction in rats. *Food Chem Toxicol*. 2010 Dec;48(12):3345–53.
- Tripathi S, Srivastav AK. Nephrotoxicity induced by long-term oral administration of different doses of chlorpyrifos. *Toxicol Ind Health*. 2010 Aug;26(7):439–47.
- Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. Effects of exposure to low levels of environmental Cd on renal biomarkers. *Env Health Perspect*. 2002 Feb;110(2):151–5.
- Rankin GO, Racine C, Sweeney A, Kraynie A, Anestis DK, Barnett JB. In vitro nephrotoxicity induced by propanil. *Environ Toxicol*. 2008 Aug;23(4):435–42.
- Atan L, Andreoni C, Ortiz V, Pitta R, Atan F, Srougi M. High kidney stone risk in men working in steel industry at hot temperatures. *Urology*. 2005 May;65(5):858–61.
- Abdel-Rahman EM, Moorthy AV. End-stage renal disease (ESRD) in patients with eating disorders. *Clin Nephrol*. 1997 Feb;47(2):106–11.
- Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central American Epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;8(3):504–11.
- Delahunt CS, Kiss NP. Analgesic Nephropathy. *Lancet*. 1965 Aug 7;2(7406):299–300.

THE AUTHOR

Saroj Jayasinghe (sarojoffice@yahoo.com), internist. Professor, Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka.

Submitted: October 16, 2013

Disclosures: This paper was written with no external sources of funding.

Approved for publication: March 4, 2014