

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

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

RESUMEN

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

OBJETIVOS

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

MÉTODOS

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

RESULTADOS

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

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

CONCLUSIONES

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MÉTODOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESULTADOS

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

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

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

Artículo Original

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

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

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

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

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

np: número de los parámetros en el modelo

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

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

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

ERCne: enfermedad renal crónica no especificada

ERTnd: enfermedad renal terminal no diabética

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

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

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

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

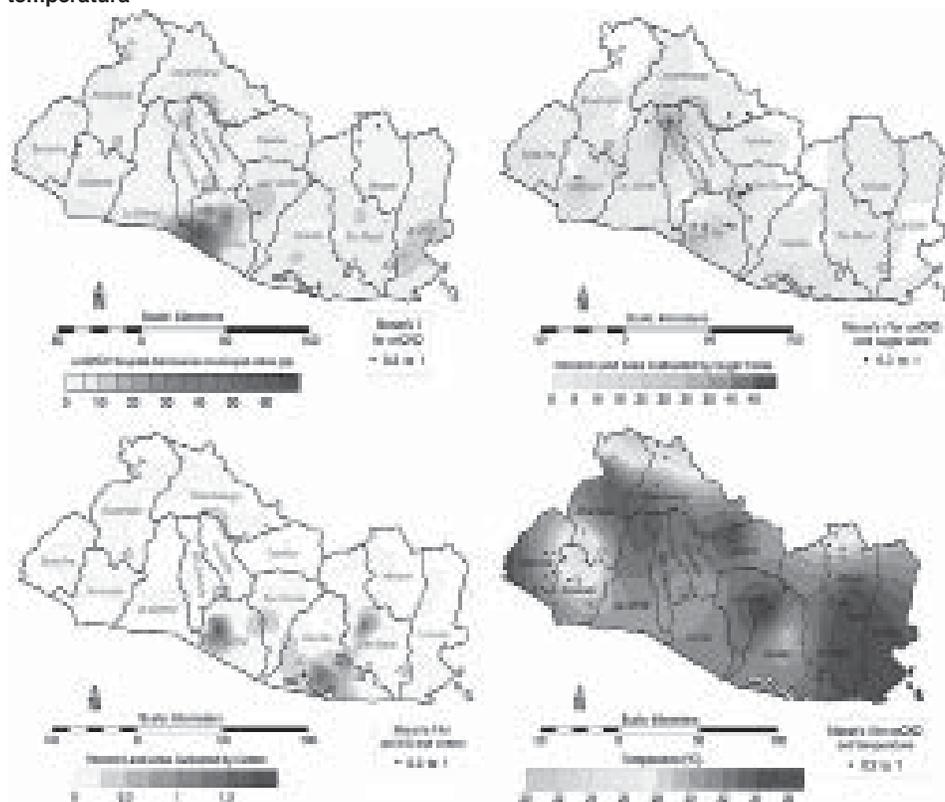
El índice de Moran univariado global fue 0.20 para la ERCne y 0.33 para la ERTnd, lo cual indica algún grado de agrupamiento. El índice de Moran bivariado global para la asociación de la ERCne con el porcentaje de área cultivada de la caña de azúcar, el algodón y el maíz; y la temperatura media máxima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

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

DISCUSIÓN

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

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



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

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

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

^d temperatura máxima promedio del ambiente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

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

RECONOCIMIENTOS

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

REFERENCIAS

- Jha V, Wang AY, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Oct [cited 2013 Nov 25];27 Suppl 3:iii32–8. Disponible en: http://www.academia.edu/2070987/The_impact_of_CKD_identification_in_large_countries_the_burden_of_illness#
- World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2014. Classification of Diseases, 1986–2011. List of Official ICD-10 updates. Vol. 1; [cited 2013 Nov 11]. 164 p. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/icd10updates/en/>
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.; 2009 Jun 11. Chapter 20, The Kidney.
- Chandrajith R, Nanayakkara S, Itai K, Aturaliya TNC, Dissanayake CB, Abeysekera T, et al. Chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka: geographic distribution and environmental implications. *Environ Geochem Health* [Internet]. 2011 Sep 18 [cited 2013 Aug 18];33(3):267–78. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10653-010-9339-1>
- Rajapurkar MM, John GT, Kirpalani AL, Abraham G, Agarwal SK, Almeida AF, et al. What do we know about chronic kidney disease in India: first report of the Indian CKD registry. *BMC Nephrol* [Internet]. 2012 Mar 6 [cited 2013 Nov 11];13:1–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3350459/>
- Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. 2002 Sep [cited 2013 Aug 18];12(3):202–6. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v12n3/12875.pdf>
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Mar [cited 2013 Aug 18];55(3):485–96. Disponible en: http://www.nicaragua-forum.de/bioethanol/quellen/studien/Torres_2010_American-Journal-of-Kidney-Diseases%5B1%5D.pdf
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Aug [cited 2013 Aug 18];(97):S31–3. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v68/n97s/pdf/4496413a.pdf>
- Pan American Health Organization. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America, 152nd Session of the Executive Committee. Washington, DC: Pan American Health Organization; World Health Organization; 2013 Jun 17–21. 20 p.
- Solini A, Ferrannini E. Pathophysiology, prevention and management of chronic kidney disease in the hypertensive patient with diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Aug 18];13(4):252–57. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-7176.2011.00446.x/pdf>
- Ministry of Health (NI). Norma y protocolo para el abordaje de la enfermedad renal crónica. Regulation No. 016. Ministerial Agreement No.: 84-2009 [Internet]. Managua: Ministry of Health (NI); 2009 Mar [cited 2013 Aug 18]. 63 p. [http://www.scribd.com/doc/133044337/Norma-y-Protocolo-Para-La-Enfermedad-Renal-Cronica-Orantes-CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study 2009. MEDICC Rev \[Internet\]. 2011 Oct \[cited 2013 Aug 18\];13\(4\):14–22. Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=en&id=221>](http://www.scribd.com/doc/133044337/Norma-y-Protocolo-Para-La-Enfermedad-Renal-Cronica-Orantes-CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study 2009. MEDICC Rev [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Aug 18];13(4):14–22. Disponible en: http://www.medicc.org/mediccreview/pdf.php?lang=en&id=221)
- Athuraliya NTC, Abeysekera TDJ, Amerasinghe PH, Kumarasiri R, Bandara P, Karunaratne U, et al. Uncertain etiologies of proteinuric-chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2013 Aug 18];80(11):1212–21. Disponible en: <http://www.nature.com/ki/journal/v80/n11/full/ki2011258a.html>
- Wijkström J, Leiva R, Elinder CG, Leiva S, Trujillo Z, Trujillo L, et al. Clinical and pathological characterization of Mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America [Internet]. 2013 Nov [cited 2013 Nov 22];62(5):908–18. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638613009153>
- Peraza S, Wesseling C, Aragon A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 18];59(4):531–40. Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638611017859.pdf>
- O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 Sep [cited 2013 Aug 18];26(9):2798–805. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/contnt/26/9/2798.full.pdf+html>
- The World Bank. Data catalog: Population (total) [Internet]. New York: The World Bank Group; 2014 [cited 2014 Apr 12]. Disponible en: <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>
- Orantes CM. Enfermedad Renal Crónica y factores de riesgo en el Bajo Lempa, El Salvador: Estudio Nefrolempa. San Salvador: Ministry of Health (SV); 2010 Jul. 154 p.
- Brooks DR, Ramírez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Apr [cited 2013 Aug 18];59(4):481–4. Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0272-6386/PIIS0272638612000297.pdf>
- Hernández JR, López CE, Avila JE, Hernández KE. Prevalencia, factores y agentes de riesgo de la enfermedad renal crónica en cuatro localidades de El Salvador [Internet]. San Salvador: University "Doctor Andrés Bello", Department of Research and Social Outreach; 2010 [cited 2013 Aug 18]. 102 p. Disponible en: http://www.google.com.cu/url?sa=t&rc=1&ecr=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCqQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.paho.org%2Fels%2Findex.php%3Fopcion%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D502%26Itemid%3D99999999&ei=AQY_7XODPHUaTATXjYG4AQ&usq=AFQjCNHu4-BxlCFpU16xRwxDfrW2sXpGzw&vm=bv.64125504.d.cWc
- Tawatsupa B, Lim LL, Kjellstrom T, Seubsmann S, Sleight A; Thai Cohort Study Team. Association between occupational heat stress and kidney disease among 37 816 workers in the Thai cohort study (TCS). *J Epidemiol*. 2012 May;22(3):251–60.
- Sanoff SL, Callejas L, Alonso CD, Hu Y, Colindres RE, Chin H, et al. Positive association of renal insufficiency with agriculture employment and unregulated alcohol consumption in Nicaragua. *Renal Fail* [Internet]. 2010 [cited Aug 18];32(7):766–77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699859/>
- Subiros JF. The effect of applying glyphosate as ripener in three sugar cane varieties. *Turrialba*. 1990;40(4):57–34.
- El-Shenawy NS. Oxidative stress responses of rats exposed to roundup and its active ingredient glyphosate. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2013 Aug 18];28(3):379–85. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1382668909001100>
- Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin Nephrol* [Internet]. 2003 Sep [cited 2013 Aug 18];23(5):500–8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0270929503000949>
- Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, hard water and nephrotoxic metals: are they the culprits behind the epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2014 Feb 23];11(2):2125–47. Disponible en: <http://www.mdpi.com/1660-4601/11/2/2125>
- Alexander BH, Mandel JS, Baker BA, Burns CJ, Bartels MJ, Acquavella JF, et al. Biomonitoring of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid exposure and dose in farm families. *Env Health Perspect* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Aug 18];115(3):370–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1849924/pdf/ehp0115-000370.pdf>
- Troudi A, Soudani N, Mahjoubi Samet A, Ben Amara I, Zeghal N. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid effects on nephrotoxicity in rats during late pregnancy and early postnatal periods. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2011 Nov [cited 2013 Aug 18];74(8):2316–23. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651311002193>
- Garabrant DH, Philibert MA. Review of 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Critic Revs Toxicol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2013 Aug 18];32(4):233–57. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/20024091064237>
- United States Environmental Protection Agency [Internet]. Washington DC: United States Environmental Protection Agency; c2014. Integrated Risk Information System: Paraquat (CASRN 1910-42-5); [updated 2012 Aug 9; cited 2014 Mar 7]; [about 3 p.]. Disponible en: <http://www.epa.gov/iris/subst/0183.htm>
- Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxic Letters* [Internet]. 2000 Dec [cited 2013 Aug 13];118(1–2):53–9. Disponible en: <http://ac.els-cdn.com.ezproxy2.library.arizona.edu/S037842740002642/>

- 1-s2.0-S0378427400002642-main.pdf?_tid=d7df5d90-0abb-11e3-bacd-0000aabb0f26&acdnat=1377128944_b5d2bc4718a947d945f031f264e39343
32. Kim S, Gil H, Yang J, Lee E, Hong S. The clinical features of Acute Kidney Injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephro Dial Transplant* [Internet]. 2009 [cited 2013 Aug 18];24(4):1226–32. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/24/4/1226.full.pdf+html>
 33. Kim JH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Serum uric acid level as a marker for mortality and Acute Kidney Injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephro Dial Transplant* [Internet]. 2011 Jun [cited 2013 Aug 18];26(6):1846–52. Disponible en: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/26/6/1846.full.pdf+html>
 34. Dada H, Sevilla M. IV censo agropecuario 2007-2008. Resumen de Resultados [Internet]. San Salvador: Ministry of Economy, Vice-ministry of Industry (SV); 2009 Dec [cited 2013 Aug 18]. 74 p. Disponible en: http://www.fao.org/fileadmin/templates/ess/ess_test_folder/World_Census_Agriculture/Country_info_2010/Reports/ESV_SPA_RES.REP_2008.pdf
 35. Statistics and Census General Division (SV). VI Censo de población y V de vivienda 2007. San Salvador: Ministry of Economy (SV); 2008 Apr [cited 2012 Feb 15]. 659 p. Disponible en: <http://www.censos.gob.sv/util/datos/Resultados%20VI%20Censo%20de%20Poblaci%F3n%20V%20de%20Vivienda%202007.pdf>
 36. Nakaya T. GWR4 User Manual, Windows Application for Geographically Weighted Regression Modelling [Internet]. Kyoto: Ritsumeikan University, Department of Geography (JP); 2012 Nov 20 [cited 2014 Feb 18]. Disponible en: http://www.st-andrews.ac.uk/geoinformatics/wp-content/uploads/GWR4manual_201311.pdf
 37. Fotheringham AS, Brunsdon C, Charlton M. Geographically Weighted Regression: The Analysis of Spatially Varying Relationships. New York: John Wiley & Sons Ltd; 2002. p. 282.
 38. Swan ARH, Sandilands M. Introduction to geological data analysis. Cambridge (MA): Blackwell Science; 1995 Mar 29. 464 p.
 39. Moran PAP. The interpretation of statistical maps. *J Royal Stat Soc Series B*. 1948;10:243–51.
 40. Gruebner O, Khan MM, Lautenbach S, Müller D, Kraemer A, Lakes T, et al. A spatial epidemiological analysis of self-rated mental health in the slums of Dhaka. *Int J Health Geogr* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2014 Feb 18];10:36. Disponible en: <http://www.ij-healthgeographics.com/content/10/1/36>
 41. Anselin L. GeoDa™ 0.9 User's Guide [Internet]. Illinois: University of Illinois, Spatial Analysis Laboratory. Department of Agricultural and Consumer Economics; Center for Spatially Integrated
 42. Schabenberger O, Gotway CA. *Statistical Methods for Spatial Data Analyses*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2004 Dec 20. 512 p.
 43. United States Environmental Protection Agency. Restricted use products (RUP) report: updated list [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Feb 18]. 18 p. Disponible en: <http://www.epa.gov/oppr001/rup/rupreport.pdf>
 44. López JA, Mejía JR, Quinteros ER. Manejo de agroquímicos que realizan los agricultores mayores o igual a 18 años, con enfermedad renal crónica, no diabéticos, ni hipertensos, en las comunidades Nueva Esperanza, Ciudad Romero y Octavio Ortiz, de municipio de Jiquilisco, departamento de Usulután, en el período de enero a junio de 2011 [thesis]. [San Salvador]: University of El Salvador; 2011. 186 p.
 45. Navas A, Tellez M, Guallar E, Muntner P, Silbergeld E, Jaar B, et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2013 Aug 21];170(9):1156–64. Disponible en: <http://aje.oxfordjournals.org/content/170/9/1156.full.pdf+html>
 46. Kobayashi E, Suwazono Y, Dochi M, Honda R, Kido T. Association of lifetime cadmium intake or drinking Jinzu River water with the occurrence of renal tubular dysfunction. *Environ Toxicol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Aug 21];24(5):421–8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tox.20444/abstract;jsessionid=F86971B6ED57E3E1E2E6A9065E5C50AB.f02t01>
 47. Gobe G, Crane D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol Letters* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2013 Aug 21];198(1):49–55. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410014554>
 48. Bandara JM, Wijewardena HV, Liyanage J, Upul MA, Bandara JM. Chronic renal failure in Sri Lanka caused by elevated dietary cadmium: trojan horse of the green revolution. *Toxicol Letters* [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2013 Aug 21];198(1):33–9. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410014682>
 49. Bandara JM, Senevirathna DM, Dasanayake DM, Herath V, Bandara JM, Abeysekara T, et al. Chronic renal failure among farm families in cascade irrigation systems in Sri Lanka associated with elevated dietary cadmium levels in rice and freshwater fish (Tilapia). *Environ Geochem Health* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Aug 21];30(5):465–78. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10653-007-9129-6>
 50. Pérez AL, Anderson KA. DGT estimates cadmium accumulation in wheat and potato from phosphate fertilizer applications. *Sci Total Environ* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2013 Aug 21];407(18):5096–103. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969709005221>
 51. Jayasumana MACS, Paranagama PA, Amarasinghe MD, Wijewardane KMRC, Dahanayake KS, Fonseka SI, et al. Possible link of chronic arsenic toxicity with chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka. *J Nat Sci Res* [Internet]. 2013 [cited 2013 Aug 21];3(1):64–73. Disponible en: <http://www.iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/view/4193/4246>
 52. Weather Forecasts and Reports [Internet]. San Francisco, CA (US): Weather Underground; c2014. Maps and Radars. Weather for Central America; [updated 2014 Apr 8; cited 2013 Nov 25]; [about 1 screen]. Disponible en: <http://www.wunderground.com/global/Region/CA/2xTemperature.html>
 53. Institute of Social Security (SV). Memoria de Labores 2007–2008 [Internet]. San Salvador: Ministry of Health (SV); 2009 [cited 2013 Aug 18]. 45 p. Disponible en: <http://www.salud.gob.sv/servicios/descargas/documentos/Documentaci%C3%B3n-Institucional/Memorias-de-Labores/>

LOS AUTORES

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

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

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

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

Recibido: 9 de marzo, 2014

Aprobado: 15 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

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