

Factores de riesgo para la reducción de la tasa de filtración glomerular en una comunidad nicaragüense afectada por la nefropatía mesoamericana

Nathan Raines, Marvin González, Christina Wyatt, Mark Kurzrok, Christopher Pool, Tiziana Lemma, Ilana Weiss, Carlos Marín, Valerio Prado, Eugenia Marcas, Karina Mayorga, Jean Franco Morales, Aurora Aragón, Perry Sheffield

RESUMEN

INTRODUCCIÓN La nefropatía mesoamericana, también conocida como enfermedad renal crónica de causa desconocida, está extendida en la costa del Pacífico de América Central. La causa de esta epidemia es desconocida, pero la enfermedad puede estar asociada a múltiples factores, incluida la dieta, así como, exposiciones ocupacionales y del medio ambiente. En algunas comunidades, hasta el 50% de los hombres padecen la nefropatía mesoamericana.

OBJETIVO Describir la prevalencia de la tasa de filtración glomerular disminuida en una región de Nicaragua con muy elevadas tasas de nefropatía mesoamericana, e investigar los factores de riesgo potenciales para esta reducción asociada con el trabajo agrícola (tales como exposición a pesticidas y tareas agrícolas asociadas con el incremento del estrés de calor), el consumo de azúcar, y factores tradicionales como edad, sexo, diabetes, hipertensión y uso de medicamentos nefrotóxicos.

MÉTODOS Este estudio empleó un diseño de corte transversal con un análisis anidado de casos y controles. Los casos fueron individuos con tasa de filtración glomerular estimada $<60\text{ mL/min/1.73m}^2$ y los controles fueron individuos con una tasa $>90\text{ mL/min/1.73m}^2$ estimada a partir de la creatinina sérica. Desde junio hasta agosto de 2012 en un cuestionario médico se colectaron datos sobre nutrición, antecedentes patológicos, consumo de medicamentos y de sustancias tóxicas, y sobre los patrones de conducta, el trabajo agrícola, así como las exposiciones a agentes tóxicos. Se recolectaron muestras de sangre y de orina para determinar hemoglobina A1c, y proteinuria por tira reactiva, respectivamente; se realizaron medidas antropométricas y mediciones de presión arterial por las técnicas tradicionales. Los datos se analizaron con el uso de chi cuadrado, y regresiones logísticas univariada y múltiple.

RESULTADOS De 424 individuos en el estudio, 151 tenían una historia ocupacional en la agricultura. La prevalencia de la tasa de filtración glomerular $<60\text{ mL/min/1.73m}^2$ fue de 9.8% entre las mujeres y 41.9% entre los hombres (la relación hombre a mujer = 4.3, $p<0.0001$). Se observó proteinuria $\geq 300\text{ mg/dL}$ en menos del 10% de los participantes con una tasa de filtración glomerular disminuida. La hemoglobina A1c y el uso de AINES no estuvieron asociados con la disminución de la tasa de filtración glomerular. Aunque las presiones arteriales sistólica y diastólica fueron más elevadas entre los participantes con disminución de la tasa de filtración glomerular ($p<0.001$), la hipertensión fue poco común. Se observaron factores de riesgo significativos para la tasa de filtración glomerular reducida: la duración de la jornada laboral cortando caña de azúcar durante la estación de seca (OR 5.86, 95% CI 2.45–14.01), la inhalación no deliberada de pesticidas (OR 3.31, 95% CI 1.32–8.31), y masticar caña de azúcar (OR 3.24, 95% CI 1.39–7.58).

CONCLUSIONES Nuestros resultados demostraron una alta prevalencia de enfermedad renal crónica no relacionada con factores de riesgo tradicionales, y sugieren su posible asociación con la exposición a estrés por calor en combinación con la inhalación de pesticidas, el masticar caña de azúcar y el consumo de azúcar durante el trabajo diario.

PALABRAS CLAVE enfermedad renal crónica, salud agrícola, salud ocupacional, epidemiología, Nicaragua

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud global, que contribuye a la enfermedad cardiovascular y a la enfermedad renal terminal.[1–4] La prevalencia global estimada de ERC es aproximadamente 8–16%, con una significativa variabilidad entre las diferentes regiones geográficas.[1] A nivel mundial la mortalidad anual por ERC fue 16.3 por 100 000 en 2010.[5] Los factores de riesgo tradicionales para la ERC en los países de bajo ingreso son similares a aquellos en los países de ingreso elevado: envejecimiento, diabetes, hipertensión y uso de medicamentos nefrotóxicos.[1,4,6] Otros factores —incluyendo infecciones (como la leptospirosis), pesticidas y otras exposiciones químicas, medicinas herbolarias y aditivos alimentarios— pueden jugar un papel de mayor predominio en escenarios de recursos limitados.[6,7]

Desde inicios de la década del 2000, se ha descrito un patrón único de ERC en las tierras bajas del Pacífico en América Central, que afecta predominantemente a hombres agricultores, algunos en edades entre finales de los 20 años y principio de los 30 años.[8–14] Al final del año 2012, los participantes en el Primer Taller de Investigación en Nefropatía Mesoamericana

[FIRWMN —acrónimo en inglés, Eds.] elaboraron una definición de consenso de “Nefropatía Mesoamericana” (NMe), que incluyó la documentación de una función renal anormal, aceptada por criterios internacionales, relacionada con una ERC de causa desconocida.[8] Una pequeña serie de biopsias renales realizadas a casos sospechosos de NMe en El Salvador demostró un daño tubulointersticial predominante y glomerulosclerosis con cambios vasculares mínimos.[15]

Los estudios realizados en hombres que viven en las regiones afectadas de América Central reportan una elevada prevalencia de función renal disminuida, con tasa de filtración glomerular (TFG) estimada $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ observada en 15–35% de los hombres.[10–13] En un estudio del año 2008 en Chichigalpa, Nicaragua, donde la actual investigación se llevó a cabo, 31% de los hombres participantes tuvieron una TFG estimada $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$. [16]

Varias hipótesis acerca de la etiología de la NMe en la región del Pacífico de América Central enfatizan el estrés por calor y la deshidratación como potenciales factores de riesgo.[17] El estrés por calor se ha vinculado a la ERC en Tailandia; [18] y a ocupaciones desproporcionadamente afectadas por la enfermedad en América

Artículo Original

Central, tales como la minería y el trabajo agrícola, que conllevan elevados niveles de estrés por calor.[19–21] Un estudio reciente en animales mostró que el estrés por calor puede producir daño renal consistente con lo que se encontró en Nicaragua.[22] Sin embargo, debido a que el estrés por calor no es exclusivo de la región del Pacífico en América Central, y los incrementos en la temperatura ambiental durante las pasadas dos décadas resultan probablemente insuficientes para que sean los únicos responsables de la epidemia, es posible que otros factores estén involucrados. Los cofactores propuestos incluyen la exposición a agroquímicos como el 2,4 D y el dlorato de paraquat, que han estado asociados con el daño renal agudo,[23] el consumo de AINEs y de antibióticos nefrotóxicos,[24] las infecciones como la leptospirosis,[25] y la exposición a metales pesados.[20] Sobre la base de trabajos realizados en modelos animales, también se ha propuesto que la ingestión de elevadas cantidades de fructosa puede provocar un daño renal inflamatorio inducido metabólicamente.[22,26,27]

En estudios anteriores se demostró que los trabajadores agrícolas tienen un riesgo incrementado de padecer la NMe.[8–14] Este estudio describe la prevalencia de una TFG reducida en una región de Nicaragua donde se sospecha la existencia de tasas elevadas de NMe e investiga los factores de riesgo potenciales. Los autores investigan a mayor profundidad conductas específicas y exposiciones al trabajo agrícola y su asociación con una TFG disminuida en la región, así como la asociación entre la TFG reducida y los factores de riesgo tradicionales tales como diabetes e hipertensión.

MÉTODOS

Diseño, escenario y reclutamiento de los participantes Se empleó un diseño de corte transversal con un análisis anidado de casos y controles por su eficacia para explorar rápidamente las características y los factores de riesgo de un amplio número de población. El estudio fue conducido en una comunidad cercana al pueblo de Chichigalpa, Nicaragua, donde anteriormente se identificó una alta prevalencia de ERC.[16] El reclutamiento inicial se realizó por la vía del censo, con criterio de inclusión que comprendía todas las personas en edades entre 15 y 69 años que vivían permanentemente en una comunidad (identificados: 684 individuos); las mujeres embarazadas fueron excluidas.

Los participantes fueron reclutados por visitas puerta a puerta en mayo–junio, 2012. Durante el reclutamiento se suministraron encuestas demográficas a un representante del hogar —generalmente la mujer cabeza del hogar, debido a su mayor accesibilidad— quien reportó la información demográfica de todos los integrantes. Todos los miembros del hogar elegibles fueron invitados a visitar un local centralizado para realizar un único estudio que comprendió una entrevista y mediciones físicas.

Estudio de variables La variable dependiente en este estudio fue la TFG reducida, estimada a partir de la creatinina por la ecuación CKD-EPI 2009.[28] La “TFG reducida” fue definida como una medición única TFG <60 mL/min/1.73 m², que concuerda con el criterio cuantitativo de TFG para los estadios de ERC 3–5, pero sin tener en consideración el criterio de tiempo >3 meses para la confirmación de la ERC.[29] El valor de corte se seleccionó para disminuir el número de falsos positivos por valores ligeramente elevados de forma transitoria de creatinina debido a la dieta o la actividad física. Las variables independientes aparecen en la Tabla 1.

Tabla 1: Variables independientes

Variable	Definición
Ocupación	Respuesta libre autorreportada
Edad (años)	Variable continua autorreportada
Sexo	Masculino, femenino
Índice de masa corporal (kg/m ²)	Calculado por las medidas de la talla (m) y el peso (kg) expresado como kg/m ²
Presión arterial sistólica (mmHg)	Media de dos lecturas repetidas seguidas de 5 minutos de descanso sentado
Presión arterial diastólica (mmHg)	
Hipertensión	PA sistólica ≥140 mmHg o PA diastólica ≥ 90 mmHg
Hiper glucemia	Hemoglobina A1c >6.5%
Proteinuria por tira reactiva	≥30 mg/dL
Hábito de fumar	Tabaquismo actual y pasado autorreportado
Consumo de alcohol	Consumo de alcohol actual y pasado autorreportado, categórico
Ingestión diaria de fructosa(g)	Según autorreporte de la ingestión de 60 alimentos diferentes, promediados durante un año y a tener en cuenta la variación estacional, por un calculador de la ingestión de fructosa de la FDA[30]
Consumo de AINES (siempre o diariamente por >1 mes)	Frecuencia autorreportada del consumo de AINES durante los 10 años previos
Trabajador agrícola	Antecedente autorreportado de haber trabajado siempre en la agricultura, basado en la propia definición de los participantes
Actividades agrícolas	Autorreporte de días/semana, semanas/año y total en las siguientes actividades: corte o cosecha de algún cultivo, corte o cosecha de todos los cultivos, corte o cosecha de caña de azúcar, corte o cosecha de caña de azúcar de mediados noviembre hasta mediados mayo (estación seca), plantar o sembrar algún cultivo, regar o irrigar algún cultivo, mezclar pesticidas, aplicar pesticidas, trabajar en áreas donde los pesticidas fueron aplicados o han sido aplicados recientemente.
Pesticidas inhalados	Antecedente autorreportado de inhalación accidental de pesticidas
Masticar caña de azúcar	Antecedente autorreportado de masticar caña de azúcar durante el día de trabajo
Trabajar cerca de caña quemada	Antecedente autorreportado de trabajar dentro de los 100m de donde la caña de azúcar fue quemada o ha sido quemada recientemente
Bolis* diarios durante el trabajo	Autorreporte del número consumido en un día típico de trabajo
Ingestión de bebidas azucaradas (L/día de trabajo)	Autorreporte, por un día de trabajo típico
Ingestión de agua (L)	Autorreporte, por un día de trabajo típico
Índice del uso de equipo de protección personal	Autorreporte del uso de equipo protector durante el trabajo con pesticidas divididos en 3 categorías interrelacionadas: 0: no protección 1: protección que no incluía protección respiratoria 2: protección que incluía protección respiratoria
Índice de exposición	Autorreporte del contacto con pesticidas, en 3 categorías interrelacionadas: 0: no exposición 1: piel solamente 2: cara, pulmones o membranas mucosas

*paquete azucarado de rehidratación

Recolección de datos Se realizó durante ocho fines de semana en los meses de julio y agosto del 2012. Cada participante asistió a una sesión única que incluyó cuestionarios administrados por los investigadores, examen físico detallado, y toma de muestras de sangre y orina. El examen físico incluyó medición de talla, peso y presión arterial —esta última, medida en el brazo derecho con un esfigmomanómetro automático (Omron, Japón), con un tamaño de brazalete ajustado a la circunferencia del brazo.

A cada participante que reportó una historia de trabajo agrícola se le suministró una encuesta adicional sobre condiciones del trabajo agrícola, adaptada a partir de encuestas validadas, desarrolladas por el Estudio de Salud Agrícola de EE. UU.[31] Las preguntas de la encuesta se adaptaron para reflejar aspectos del trabajo agrícola específico de Nicaragua.

A los agricultores se les solicitó informar los diferentes trabajos que ellos habían realizado en la agricultura durante toda su vida laboral precisando años, horas por día, días por semana y semanas por año trabajadas. Se les preguntó si siempre tenían la información de que iban a trabajar en (o cerca de) áreas donde los pesticidas fueron aplicados, a qué distancia trabajaron de las zonas fumigadas, y qué tiempo ellos esperaron para entrar en las áreas fumigadas. Se preguntó qué pesticidas utilizaban a los trabajadores cuya tarea era aplicarlos.

A los participantes que reportaron mezclar, aplicar o trabajar cerca de pesticidas se les preguntó cuántos días al año estuvieron expuestos, qué tipo de equipo de protección personal usaron, la sistematicidad con que usaron los equipos protectores y qué áreas de su cuerpo estaban generalmente expuestas a los agroquímicos.

Colección y procesamiento de la muestra Cada participante entregó una muestra del chorro medio de la primera orina matutina, recogida en un colector de orina BD Vacutainer.

Se tomaron las muestras de sangre venosa con un equipo colector BD Vacutainer y se depositaron en dos tubos de 5 mL con EDTA (con tapón rosado) y en un tubo de 5-mL con tapón amarillo (sin EDTA) para separar suero (Becton, Dickinson & Co., EE. UU.). A los participantes menores de 25 años solo se les colectó la muestra en los tubos con EDTA porque no medimos su HbA1c.

Dentro de los 30 minutos después de la colección, las muestras de sangre se centrifugaron durante 5 min a 3 500 rpm por medio de una centrífuga portátil Hettich EBA20 (Hettich, Alemania[32] y 1 mL de suero se separó para determinación de creatinina sérica. Las muestras de suero y sangre total se transportaron en hielo y se guardaron a -25°C en el laboratorio del Centro de Investigación en Salud, Trabajo y Ambiente (CISTA) en la Universidad Autónoma de Nicaragua (UNAN) en León. En el transcurso de los siguientes siete días, las muestras se transportaron al Centro Médico León-UNAN, donde se procesaron por el método de Jaffé compensado [31] en un sistema Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics, EE. UU.). Se determinó HgA1c en las muestras de sangre total dentro de las 24 horas siguientes a su colección, con la utilización de un equipo Stanbio Glycohemoglobin Direct Test (Stanbio Laboratory, EE. UU. Las muestras de orina se analizaron *in situ* dentro de los 30 minutos siguientes a la colección, por medio de tiras reactivas de Bayer Clinitek 50 Urine Chemistry Analyzer with Multistix 10SG (Siemens Diagnostics, Alemania).

Análisis de datos Los datos de la filtración glomerular se utilizaron para calcular la prevalencia de la TFG reducida. Sobre la base de los resultados de la TFG, se seleccionó un subgrupo de participantes para un análisis comparativo de casos y controles, con la finalidad de evaluar factores de riesgo para una TFG reducida. Los casos tuvieron una única TFG calculada $<60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ y los controles se definieron con una TFG $>90\text{ mL/min/1.73 m}^2$. Las personas con TFG entre 60 y $90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ se excluyeron del análisis de factores de riesgo porque la ecuación CKD-EPI no ha sido validada para esta población. La exclusión de estos individuos también aseguraba una adecuada diferenciación entre grupos de TFG.

La regresión logística se prefirió sobre el análisis lineal debido a que la ecuación CKD-EPI no está validada en esta población, porque se consideró que la regresión logística pudiera minimizar el error resultante de pequeñas fluctuaciones que puedan existir en la aplicación de la CKD-EPI. Para las comparaciones de la prevalencia de la enfermedad con la cohorte del estudio realizado en 1999–2004 conocido como *US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*[33] se utilizó el análisis de chi-cuadrado con corrección de Yates debido al tamaño de la n del estudio NHANES. Las comparaciones de prevalencia entre los hombres y las mujeres participantes en el estudio se realizaron con la prueba exacta de Fisher. La asociación entre riesgos potenciales y TFG reducida se determinó por regresión logística múltiple y bivariada. Las variables significativas o marginalmente significativas a una $p < 0.05$ en el análisis univariado se incluyeron en los modelos de regresión múltiple y se excluyeron en el modelo de regresión reversa con un valor de corte de $p > 0.1$.

Para el análisis multivariado entre agricultores, cada variable se evaluó independientemente con el uso de modelos que consideraron solamente la edad y el sexo como covariantes, debido al pequeño tamaño de la muestra en comparación con la población total.

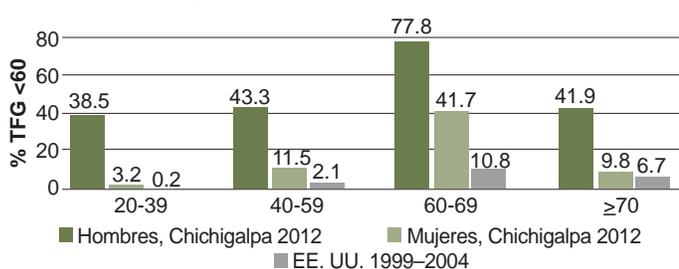
Los análisis de sensibilidad se realizaron con el empleo de la regresión lineal, con la TFG como variable de respuesta continua. Los análisis lineales incluyeron toda la población estudiada, y no solo aquellos seleccionados como casos y controles. Todos los análisis se efectuaron con el programa SPSS v. 20.

Consideraciones éticas Los participantes dieron su consentimiento informado firmado, para los menores de 18 años el consentimiento lo brindaron sus padres. Los protocolos se aprobaron por el *Mount Sinai Institutional Review Board* y el Comité de Ética de la UNAN-León.

RESULTADOS

En total, participaron 424 personas (166 hombres, 258 mujeres), que representaron el 62% de la población elegida (50.5% de 329 hombres elegidos y 72.7% de 355 mujeres elegidas). Los participantes tuvieron una edad media ligeramente mayor que la edad media de la población total de la comunidad, pero la diferencia fue pequeña y no alcanzó significación estadística para los hombres (edad media 32.1 vs. 29.9 años, $p = 0.07$) o para las mujeres (34.8 vs. 33.0 años, $p = 0.11$). Entre los participantes, 72% de los hombres y 12% de las mujeres trabajaban o previamente trabajaron en la agricultura de la caña de azúcar, valores cercanos a reportados en el censo de la población total (69% de los hombres y 12% de las mujeres). Respondieron 151

Figura 1: Prevalencia de la TFG reducida* por sexo y edad en una comunidad nicaragüense (2012) y en EE. UU. (1999-2004)



*Tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1.73m² de área de superficie corporal
Fuente: Los datos de los EE. UU. son de la cohorte 1999-2004 US NHANES [33]

participantes con historia ocupacional en alguna forma de agricultura, lo que representó el 58% de los trabajadores agrícolas identificados en el censo de población.

Prevalencia de TFG reducida y proteinuria Entre los 401 participantes que proveyeron muestras de sangre, antes de la exclusión de los individuos con TFG entre 60 y 90 mL/min/1.73 m², la TFG media fue 87.5 ± 30.7 mL/min/1.73 m² (77.9 ± 37.3 entre los hombres, 94.0 ± 23.1 entre las mujeres, p <0.001). La prevalencia de TFG <60 mL/min/1.73 m² fue 22.6%, y fue mayor en los hombres (41.9% vs. 9.8% en mujeres, p <0.001). Cuando se estratificó por grupos de edades, la prevalencia de la TFG reducida fue significativamente mayor en los hombres de todos los grupos en edades <60 años, y fue mayor entre los hombres en edades entre 60 y 69 años, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 1). La prevalencia estimada reportada por US NHANES fue considerada como valor de referencia.[33] En el análisis univariado (Tabla 2), la mayor edad, el sexo masculino, la historia de trabajo en la agricultura, y el consumo de tabaco y alcohol, estuvieron asociados con una TFG reducida. La proteinuria por tira reactiva se evaluó en 389 participantes (92%), entre los que la proteinuria ≥30mg/dL estuvo presente en 15%. Entre los participantes con GFR <60 mL/min/1.73 m², 44% tuvieron proteinuria ≥30mg/dL y solo 7 participantes (9%) tuvieron proteinuria ≥300 mg/dL.

Asociación con factores de riesgo tradicionales de ERC Entre los 327 participantes en quienes se realizó medición de la presión arterial normalizada, las presiones arteriales sistólica y diastólica fueron significativamente elevadas en los participantes con TFG reducida. La hipertensión fue más prevalente entre los casos que entre los controles (p = 0.002), aunque en conjunto la prevalencia de hipertensión fue solo 8.6%. La prevalencia de HbA1c >6.5% fue 3.7% en el grupo de casos y 3.2% en el grupo control, este resultado es consistente con una prevalencia de diabetes auto reportada de 3.4% en el conjunto de la población censada, y no difirió entre los grupos (p = 0.88). El uso de AINES fue común (>70% en ambos casos y controles), pero el uso diario fue raro (13% en los casos y 13.3% en los controles) y no hubo diferencias significativas entre casos y controles (p = 0.44). El uso de medicamentos nefrotóxicos fue <1%. En el análisis multivariado —que incluyó todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariado (p <0.05) y utilizando la regresión logística reversa (con criterio de exclusión: p >0.1)— solo la edad avanzada y el sexo masculino se mantuvieron asociados significativamente con la TFG reducida (Tabla 3, los datos presentados muestran todas las variables incluidas en el modelo). En el análisis de sensibilidad con el empleo de la regresión lineal con la TFG como varia-

Tabla 2: Análisis univariado^a de factores de riesgo para la TFG reducida en una comunidad nicaragüense

Variable	TFGe reducida (TFGe <60) (n = 78)	TFGe no reducida (TFGe >90) (n = 205)	Valor de p
Edad (años)	38.5 (27.0, 55.0)	26.0 (19.0, 34.5)	<0.001
Sexo masculino	74%	31%	<0.001
Trabajador agrícola	77%	44%	<0.001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	23.8 (21.2, 28.6)	25.0 (21.9, 29.4)	0.36
Presión arterial sistólica (mmHg)	122.0 (113.0, 134.6)	114.5 (103.6, 124.0)	<0.001
Presión arterial diastólica (mmHg)	73.25 (66.0, 84.1)	68.0 (61.1, 75.5)	<0.001
Hipertensión ^b	17.9%	5.4%	0.002
Hiperglicemia (hemoglobina A1c >6.5%)	3.7%	3.2%	0.88
Años con hábito de fumar	0.25 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.0)	0.010
Consumo de alcohol pasado o presente	56%	26%	<0.001
Ingestión diaria de fructosa (g)	53.1 (38.5, 68.2)	53.4 (38.1, 79.9)	0.55
Consumo de AINES, siempre	57.4%	61.5%	0.63
Consumo de AINES, diariamente por > 1 mes	13.0%	13.3%	0.63

^aRegresión logística binomial; media (1er cuartil, 3er cuartil) para variables continuas; porcentajes por variables categóricas

^bHipertensión: presión sistólica ≥140 mmHg o diastólica ≥90 mmHg

ble de respuesta continua, los resultados fueron cualitativamente similares (datos disponibles a petición). Las variables significativas identificadas en el análisis de sensibilidad fueron idénticas a las encontradas en el análisis de casos y controles.

Exposiciones agrícolas específicas y TFG reducida La prevalencia de TFG reducida entre los trabajadores agrícolas fue 31.4%. En el análisis univariado, los factores de riesgo para la TFG reducida identificados en el conjunto de población fueron similares a aquellos identificados en los trabajadores agrícolas, con la notable excepción de la presión arterial sistólica. Los tra-

Tabla 3: Análisis de casos y controles de factores de riesgo para la TFG^a reducida en una comunidad nicaragüense

Variable	Odds ratio univariado (95% IC)	Odds ratio multivariado ^b (95% IC)
Edad (por 10 años)	1.81 (1.45–2.26)	2.48 (1.670–3.63)
Sexo masculino	6.39 (3.55–11.50)	8.04 (2.09–30.77)
Trabajador agrícola	4.37 (2.23–8.58)	2.05 (0.61–6.90)
Presión arterial sistólica (por 10 mmHg)	1.43 (1.19–1.71)	1.04 (0.80–1.37)
Años con hábito de fumar (por 10 años)	1.76 (1.14–2.71)	0.70 (0.38–1.29)
Hábito de fumar pasado o actual	3.73 (1.84–7.54)	1.03 (0.38–3.08)

^aCaso: tasa de filtración glomerular <60 mL/min/1.73 m²
Control: TFG >90 mL/min/1.73 m²

^bRegresión logística múltiple con todas las variables incluidas

bajadores agrícolas trabajaban predominantemente en la caña de azúcar (83%), aunque algunos de ellos reportaron que adicionalmente en el pasado habían realizado labores agrícolas de subsistencia en parcelas privadas u otras actividades agrícolas. Los participantes reportaron diversas actividades ocupacionales, incluidas el corte de caña y la cosecha de otros cultivos, la siembra, la mezcla y la aplicación de pesticidas, y el riego. Dentro de las labores agrícolas, solo el tiempo total trabajado en la cosecha o en el cultivo, y específicamente el tiempo trabajado en el corte o en el cultivo de la caña se asociaron significativamente con la TFG reducida (Tabla 4).

El consumo de *bolis* (paquetes azucarados de rehidratación entregados a los trabajadores) se asoció marginalmente con la TFG reducida. La ingestión de agua o de otras bebidas azucaradas durante la jornada laboral y el trabajo en cañaverales quemados o cerca de cañaverales quemados no estuvieron asociados con la TFG reducida (Tabla 4).

El nivel del equipo de protección utilizado no se asoció significativamente con la TFG reducida ($p = 0.35$). La ruta de exposición personal (cara/pulmones/membranas mucosas vs. piel vs. no exposición) se asoció significativamente con la TFG reducida entre individuos que mezclaban y aplicaban pesticidas ($p = 0.03$) pero no entre los individuos que reportaron exposición mientras realizaban otras labores ($p = 0.51$). La inhalación de pesticidas en el pasado y masticar caña de azúcar durante la jornada de trabajo se asociaron también significativamente con la TFG reducida. Los pesticidas más comúnmente utilizados fueron Henda (2,4 D), Roundup (glifosato) y Gramoxone (paraquat).

En modelos ajustados para edad y sexo, el corte de caña de azúcar en la estación seca mostró la más fuerte asociación con la TFG reducida. Las historias de masticar caña de azúcar y de inhalar pesticidas también retuvieron su significación después de efectuar ajustes para edad y sexo, mientras que el consumo diario de *bolis* se hizo significativo (Tabla 5). En los modelos ajustados para el total de horas cortando caña de azúcar durante la estación seca, el consumo de *bolis* (OR 1.39, 95% CI 0.99–1.95) y la inhalación de pesticidas fueron marginalmente significativos (OR 2.61, 95% CI 0.99–6.90) y el masticar caña de azúcar fue todavía significativo (OR 2.74, 95% CI 1.11–6.77), el total de horas cortando caña de azúcar durante la estación seca retuvo la significación en todos los modelos ($p < 0.002$).

En los análisis de sensibilidad en que se usó la regresión lineal multivariada, con control para edad y sexo, solo el tiempo acumulado dedicado al corte de caña en la estación seca, la inhalación accidental de pesticidas, y la presión arterial diastólica se mantuvieron como predictores de TFG reducida entre los trabajadores agrícolas (datos disponibles a petición). El sexo masculino no se asoció significativamente con la TFG reducida en el modelo de tiempo acumulado cortando caña de azúcar en la estación de seca.

DISCUSIÓN

En esta investigación poblacional transversal se identificó una alta prevalencia de TFG reducida, basada en una única medición de la TFG calculada $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Nuestro trabajo demuestra que los factores tradicionales para una

TFG reducida tales como diabetes, hipertensión y el uso de medicamentos nefrotóxicos no son los principales contribuyentes a la enfermedad en esta población, mientras que las tareas agrícolas específicas y las exposiciones a sustancias tóxicas pueden ser determinantes de importancia. Nuestros resultados son consistentes con los patrones de la NMe identificados en otros estudios en América Central.[10–13]

La prevalencia de una TFG disminuida observada en nuestro estudio fue tres veces mayor que la reportada por NHANES después de estratificar por edad, y fue cinco veces superior entre los hombres.[33] Debido a que la mayoría de las personas con

Tabla 4: Análisis univariado^a de factores de riesgo para la TFG^b reducida en trabajadores agrícolas actuales o en el pasado en una comunidad nicaragüense

Variable	TFG reducida (GFR <60) n = 48	TFG no reducida (TFG >90) n = 69	Valor de p
Edad (años)	36.5 (27.0, 45.8)	28.0 (20.0, 36.5)	0.007
Sexo masculino (%)	90	57	<0.001
Presión arterial sistólica (mmHg)	121.5 (111.0, 132.0)	116.5 (107.0, 125.5)	0.039
Presión arterial diastólica (mmHg)	73.0 (63.0, 83.0)	68.5 (64.0, 73.0)	0.006
Años con hábito de fumar	2.0 (0.0, 5.0)	0.0 (0.0, 0.8)	0.09
Consumo de alcohol presente o pasado (%)	67	38	0.008
Días de permanencia en el corte o cosecha de todos los cultivos	1320 (555, 3195)	210 (0, 1200)	0.004
Días de permanencia en el corte de caña o cosecha de otros cultivos	0 (0, 0)	6 (0, 360)	0.95
Días de permanencia en el corte o cosecha de caña de azúcar	990 (0, 2610)	0 (0, 180)	0.005
Horas de permanencia en el corte o cosecha de caña de azúcar en la estación seca	8400 (0, 30940)	0 (0, 4032)	0.001
Días de permanencia en la siembra	254 (0, 825)	225 (15, 1058)	0.45
Días de permanencia en el riego	0 (0, 79)	0 (0, 6)	0.70
Días de permanencia en la mezcla de pesticidas	0 (0, 4)	0 (0, 0)	0.13
Días de permanencia en la aplicación de pesticidas	0 (0, 266)	0 (0, 18)	0.39
Días de permanencia en campos con el uso de pesticidas	1440 (65, 4050)	145 (0, 1072)	0.21
Pesticidas inhalados (%)	79	54	0.011
Masticar caña de azúcar	69	41	0.007
Trabajar cerca de caña de azúcar quemada (%)	83	69	0.13
Bolis ^c en el trabajo (paquetes)	2 (2, 4)	2 (1, 3)	0.07
Ingestión de bebidas azucaradas (L/día de trabajo)	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.0, 1.0)	0.56
Ingestión de agua durante el día de trabajo (L)	6.0 (4.0, 8.0)	6.0 (3.4, 8.0)	0.57

^aRegresión logística binomial; media (1er cuartil, 3er cuartil) para variables continuas; variables; porcentajes para categorías variables

^bTasa de filtración glomerular $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

^cBolis: paquetes azucarados de rehidratación

Tabla 5: Análisis ajustado^a por edad y sexo de los factores de riesgo para la TFG^b reducida en una comunidad nicaragüense

Variable	Odds ratio univariado (95%CI)	Odds ratio ajustado por edad y sexo (95%CI)
Edad	1.50 (1.12–2.02)	—
Sexo masculino	6.61 (2.34–18.74)	—
Presión arterial sistólica (por 10 mmHg)	1.05 (1.01–1.09)	1.13 (0.88–1.47)
Consumo de alcohol presente o pasado	3.26 (1.36–7.85)	1.61 (0.56–4.65)
>365 días de permanencia en la cosecha de cualquier cultivo	4.31 (1.76–10.52)	2.29 (0.85–6.20)
Cualquier antecedente de haber cortado caña de azúcar en la estación seca	5.86 (2.45–14.01)	4.07 (1.32–12.58)
Masticar caña	3.24 (1.39–7.58)	3.12 (1.21–8.04)
Pesticidas inhalados	3.31 (1.32–8.31)	3.14 (1.12–8.78)
Bolis ^c diarios en el trabajo	1.30 (0.98–1.74)	1.48 (1.02–2.14)

^aRegresión logística binomial con variables significativas o marginalmente significativas en el análisis univariado ($p < 0.01$)

^bTasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m² de área de superficie corporal

^cBolis: paquete azucarado de rehidratación

ERC avanzada en esta región de Nicaragua no recibe tratamiento por diálisis.[34] es probable que la duración de la enfermedad, por la menor supervivencia, sea más corta en esta comunidad comparada con la de EE. UU. Esto sugiere que la diferencia en la incidencia entre las dos poblaciones probablemente sea mayor que la diferencia en la prevalencia.

Aunque no disponemos de biopsias para confirmar los cambios patológicos, nuestros hallazgos son consistentes con todas las otras características de la NMe propuesta por el FIRWMN. La TFG reducida en esta comunidad se presentó principalmente sin proteinuria o con mínima proteinuria, y los factores de riesgo tradicionales para la ERC no resultaron contribuyentes importantes. El uso de AINES fue relativamente común en esta población pero no estuvo asociado con riesgo para la TFG reducida, lo que hace poco probable que sea un factor etiológico único. El uso de otros medicamentos nefrotóxicos fue esporádico y no puede considerarse responsable de una epidemia de esta magnitud. La diabetes no controlada fue rara en esta población, sin diferencia significativa entre los participantes con TFG reducida y sin TFG reducida.

Aunque la presión arterial estuvo significativamente elevada entre los participantes con TFG disminuida y se encontró también significativamente elevada entre los trabajadores agrícolas con la TFG disminuida, las medias de las presiones sistólicas y diastólicas estuvieron dentro de los valores normales tanto en los casos como en los controles y la hipertensión estuvo presente en $< 10\%$ del conjunto poblacional. Adicionalmente, la enfermedad renal puede causar presión arterial elevada, así que la asociación encontrada puede reflejar una consecuencia más que la causa de la ERC. La hipertensión puede contribuir en algunos casos de TFG reducida en esta población, pero es improbable que sea el principal factor causal responsable de la NMe.

Nuestros hallazgos tienen importantes implicaciones para la hipótesis de que el estrés por calor es un factor de riesgo para la NMe. Aparte de la edad y del sexo masculino, la asociación independiente más fuerte observada fue entre la TFG reducida y el tiempo total acumulado cortando caña de azúcar, particularmente durante la estación seca. Es conocido que en el corte de caña los trabajadores se someten a niveles extremos de estrés por calor; un estudio realizado en la zafra de la caña en Costa Rica mostró que los trabajadores debían estar ocupados en el corte de caña solo durante 15 minutos de cada hora para cumplir las normas de riesgo por calor para la salud establecidas por la *US Occupational Safety and Health Association* (OSHA).[19] En el área abarcada por nuestro estudio, la mayoría de los trabajadores cañeros reportaron tomar pocos descansos durante las 8–12 horas de trabajo de la jornada (datos disponibles a petición), un resultado corroborado por estudios en trabajadores de la caña de azúcar en otros países.[19,35]

Mientras que el tiempo cortando caña de azúcar tiene una relación lineal con la edad —un factor de riesgo conocido para la ERC—, su significación se mantiene al corregir por la edad y se pierde la asociación encontrada con las horas acumuladas; esto indica que su efecto no puede ser consecuencia exclusiva de la edad, y apoya el papel del estrés por calor en la etiología de la NMe en esta población. Constituye una preocupación que los modelos de cambio climático predicen para las próximas décadas un probable incremento de 15% de los días con elevado estrés por calor para los trabajadores en Nicaragua.[36]

En esta región, algunos estudios previos sugirieron que la deshidratación puede contribuir a la NMe[19,34] Nuestros resultados no mostraron una asociación entre la ingestión de agua y el estado de la enfermedad pues la ingestión de agua en ambos grupos estuvo cerca de los niveles sugeridos por la OSHA.[37] Sin embargo, la ingestión de agua puede no ser un parámetro efectivo para el estado de hidratación, considerando las condiciones de trabajo extenuante y el elevado nivel de estrés por calor a que estos trabajadores están sometidos. Para poder dilucidar el papel específico de la deshidratación, los estudios futuros deberán utilizar métodos más sensibles para determinar el estado de hidratación de los trabajadores durante la jornada laboral.

Los tres pesticidas más usados en las plantaciones de caña (2-4D, glifosato y paraquat) son nefrotóxicos bien conocidos.[23] La inhalación accidental de pesticida, así como masticar caña de azúcar durante la jornada laboral (que puede representar una fuente de ingestión oral de pesticida) estuvieron asociados con la TFG reducida en el análisis logístico univariado y multivariado. Adicionalmente, en el análisis lineal univariado el tiempo acumulado de trabajo auto reportado dedicado a la mezcla, la aplicación o en la cercanía pesticidas fueron predictores significativos de la TFG. Sin embargo, esta relación no fue observada en el análisis logístico binomial, que en nuestra opinión es la prueba más apropiada porque la ecuación CKD-EPI utilizada para calcular la TFG no ha sido validada en esta población.

Algunos estudios precedentes sugirieron que el consumo de alcohol, particularmente el manufacturado en casa, pudiera estar asociado a la NMe.[12] En ese estudio, el consumo de alcohol estuvo asociado con la TFG reducida tanto en la población general como en los trabajadores agrícolas en el análisis univariado, pero no

apareció asociado significativamente con la TFG reducida en el análisis multivariado. Ese estudio no pudo excluir al consumo de alcohol como un factor contribuyente a la NMe.

La elevada ingestión de fructosa puede interactuar con la depleción de volumen y el estrés por calor produciendo un daño inflamatorio de los riñones, según una hipótesis identificada por el FIRWMN.[22,26,27] Nuestros hallazgos demostraron que la ingesta elevada de fructosa no está asociada con la TFG reducida ni tampoco lo está el consumo de bebidas azucaradas durante la jornada laboral. Sin embargo, el consumo de bolis y el masticar caña de azúcar en el trabajo estuvieron asociados con un incremento en el riesgo. El masticar caña de azúcar y el consumo de bolis son vías para un ingreso sustancial de azúcar cuando las personas están trabajando activamente en los campos, mientras que la soda es consumida más habitualmente solo durante el almuerzo. Sin embargo, nuestros hallazgos apoyan la hipótesis de que la ingestión de fructosa combinada con actividades que producen estrés por calor contribuye al daño renal. El masticar caña de azúcar puede representar también una ruta oral para la exposición a pesticidas o a leptospirosis. Cuando se controlaron las horas totales de trabajo cortando caña de azúcar durante la estación seca, el consumo de bolis, el masticar la caña de azúcar y el antecedente de inhalación de pesticida, todos mantuvieron la significación marginal, lo que sugiere que el consumo incrementado de azúcar durante la jornada laboral y la exposición a pesticidas pueden ser factores de riesgo por sí solos para la NMe, más que variables comunes entre individuos que han trabajado el mayor tiempo o trabajan en ciertos trabajos agrícolas.

Aunque este estudio provee información novedosa y detallada sobre las actividades agrícolas y las exposiciones nocivas a las que están sometidos los trabajadores, que son contribuciones al estudio de la epidemia de la NMe, varias limitaciones deben ser reconocidas. Nuestra tasa de respuesta fue solo 62%, y no todos los participantes tomaron parte en todos los aspectos de la recolección de datos. La principal razón de la no participación fue el desinterés, posiblemente debido a la fatiga del estudio, dado que en esta comunidad se habían realizado varios de los estudios anteriores. A pesar de ello, la población estudiada fue similar demográficamente a la población en su conjunto, fue obtenida a partir de la toda la población y no fue una muestra seleccionada al azar.

Nuestro estudio empleó un diseño de corte transversal, un método capaz de evaluar exposiciones pasadas pero cuya capacidad para determinar causalidad es limitada. Se realizó solo una determinación de creatinina para calcular la TFG, pero el valor de corte se fijó al nivel correspondiente al estadio 3 o superior con la intención de descartar falsos positivos. A casi todos los participantes se les tomaron las muestras al menos 12 horas después de su última jornada de trabajo y 8 horas después de haber ingerido su última comida. Las preguntas se adaptaron de cuestionarios utilizados en estudios validados, sin embargo, no fueron validadas por sí mismas en la población estudiada, y también están sujetas a sesgo. Finalmente, nosotros utilizamos modelos simples para explicar una enfermedad que es considerada de etiología multifactorial; en consecuencia, las interacciones no lineales o no binarias entre los factores estudiados y la TFG reducida pudieron escapar a la detección. No obstante, la validez de nuestros resultados está sustentada por el hecho de que la sensibilidad del análisis con el uso de la regresión lineal generalmente corroboró los hallazgos de la regresión logística.

CONCLUSIONES

Este estudio proporciona nuevas evidencias de una epidemia de ERC que no está asociada con factores de riesgo tradicionales como la diabetes, la hipertensión o el consumo de AINES. Nuestros resultados sugieren que el corte y el cultivo de la caña de azúcar son factores importantes de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, que parece estar conducida por una combinación multifactorial de estrés por calor y consumo de azúcar concomitante, con posible contribución de la exposición a pesticidas. Es necesario realizar estudios adicionales para evaluar más profundamente los mecanismos de esta enfermedad.

RECONOCIMIENTOS

Los autores agradecen a las siguientes personas por su ayuda en este proyecto: Martha Aragón y el resto del equipo de CISTA; Jason Glaser, Eugenia y Juan Salgado, Christian Velásquez, Viola Cassetti, Aleksandra Peresic, Dorien Faber, Katie Stark, Maya Scherr-Wilson, Marissa Ocampo y los otros miembros y voluntarios de La Isla Foundation; Nubia González, Hector Paniagua, Soadth Meyuonni, Denise Pérez y Ana Chávez de la UNAN-León; y lo más importante, la participación de la comunidad en Chichigalpa, Nicaragua. Los fondos fueron suministrados por la *Icahn School of Medicine at Mount Sinai Global Health Department* y la rama de investigaciones de *La Isla Foundation* (Nicaragua). 

REFERENCIAS

- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors—United States, 1999–2004. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep*. 2007 Mar 2;56(8):161–5.
- Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1310–4.
- El Nahas MA, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005 Jan 22–28;365(9456):331–40.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
- Ayodele OE, Alebiosu CO. Burden of chronic kidney disease: an international perspective. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 May;17(3):215–24.
- Jha V. End-stage renal care in developing countries: the India experience. *Ren Fail*. 2004 May;26(3):201–8.
- Leiva R, Turcios R, Gonzalez M, Vanegas R, Lundberg I, Trujillo Z, et al. Defining the disease, what is Mesoamerican Nephropathy (MeN). In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. *Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN*. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 165.
- Cerdas M. Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney Int*. 2005 Aug;(Suppl 97):S31–3.
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485–96.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernandez 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 Oct;13(4):14–22.
- 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*. 2011 Sep;26(9):2798–805.
- Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531–40.
- 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. *Ren Fail*. 2010;32(7):766–77.
- 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. *Am J Kidney Dis.* 2013 Nov;62(5):908–18.
16. González MA. Enfermedad Renal Crónica: prevalencia y factores de riesgo ocupacionales en la Municipalidad de Chichigalpa [thesis]. [Managua]: CISTA-UNAN-León; 2010.
17. Elinder CG, Raines NH, Laws R, Wegman D. Limiting the hypotheses regarding the etiology of MeN: Summary of recommendations. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 181–2.
18. Tawatsupa B, Lim LL, Kjellstrom T, Seubsmann SA, Sleigh 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;22(3):251–60.
19. Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umana MP, Ramirez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med.* 2013 Oct;56(10):1157–64.
20. 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.
21. Cuadra S, Jakobsson K, Hogstedt C, Wesseling C. Chronic kidney disease: assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America. Heredia (CR): SALTRA Technical Series on Work & Health 2; 2006.
22. Roncal CA, Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2013 Dec 11. DOI 10.1038/ki.2013.492.
23. McClean MD, Laws R, Ramirez O, Brooks D. Industrial Hygiene/Occupational Health Assessment: Evaluating Potential Hazards Associated with Chemicals and Work Practices at the Ingenio San Antonio (Chichigalpa, Nicaragua) Final Report [Internet]. Boston: Boston University School of Public Health; 2010 Aug 30 [cited 2013 Jun 6]. 148 p. Disponible en: <http://www.cao-ombudsman.org/cases/document-links/documents/FINALIHRreport-AUG302010-ENGLISH.pdf>
24. Ramirez O, Brooks DR, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK. Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health.* 2013 Apr 16;13:350–9.
25. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic Kidney Disease Associated With Environmental Toxins and Exposures. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 May;17(3):254–64.
26. Johnson RJ, Roncal C, Wesseling C, Sánchez G, Aragón A, Glaser J. Fructose and kidney disease. In: Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican nephropathy: Report from the First International Research Workshop on MeN 2013. Heredia (CR): SALTRA Technical Series; 2013. p. 117–8.
27. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketohexokinase-dependent metabolism of fructose induces proinflammatory mediators in proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Mar;20(3):545–53.
28. Levey AS, Stevens LA, Schmidt CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604–12.
29. KDIGO. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1–150.
30. National Nutrient Database for Standard Reference Release 26 [Internet]. Washington, DC: United States Department of Agriculture; [date unknown] – [modified 2014 Mar 28; cited 2013 Jul 25]. Disponible en: <http://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list>
31. Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, Zahm SH, McDonnell CJ, Lynch CF, et al. The Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect.* 1996 Apr;104(4):362–9.
32. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000 Jul;80(3):1107–213.
33. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038–47.
34. Jiron N, Amador JJ, Pastora M, Silver D, Gongora I. Medical needs assessment of the Chichigalpa community health center and dialysis options for chronic renal insufficiency patients. In: Ramirez Rubio O, Scammell MK, editors. Independent consultant report to the Office of the Compliance Advisor/Ombudsman of the International Finance Corporation and Multilateral Investment Guarantee Agency. Chinandega (NI): Compliance Advisor Ombudsman (CAO); 2011 May. 57 p.
35. Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: a hot issue. *Am J Kidney Dis.* 2012 Apr;59(4):481–4.
36. Sheffield PE, Herrera JG, Lemke B, Kjellstrom T, Romero LE. Current and future heat stress in Nicaraguan work places under a changing climate. *Ind Health.* 2013;51(1):123–7.
37. United States Department of Labor [Internet]. Washington, DC: United States Department of Labor; c2014. Occupational Safety and Health Administration. About Work Rest Schedules; 2013 [cited 2013 Jul 25]; [about 2 p.]. Disponible en: https://www.osha.gov/SLTC/heatillness/heat_index/work_rest_schedules.html
- Ambiente (CISTA), Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua en León (UNAN León), Nicaragua.
- Christina Wyatt**, médica nefróloga con una maestría en bioestadística y métodos de investigación clínica, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.
- Mark Kurzrok**, estudiante de medicina, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.
- Christopher Pool**, estudiante de medicina, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.
- Tiziana Lemma**, candidata a maestría en salud pública, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.
- Ilana Weiss**, analista de política, directora superior de política y salud pública de La Isla Foundation, León, Nicaragua.
- Carlos Marín**, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.
- Valerio Prado**, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.
- Eugenia Marcas Castillo**, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.
- Karina Mayorga**, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.
- Jean Franco Morales Ortuño**, estudiante de medicina, UNAN-León, Nicaragua.
- Aurora Aragón**, médica especializada en salud ocupacional y medicina con un doctorado en medicina ocupacional, CISTA, UNAN-León, Nicaragua.
- Perry Sheffield**, médico pediatra con una maestría en salud pública y una beca de entrenamiento en salud ambiental en pediatría, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, EE. UU.

Recibido: 2 de noviembre, 2013

Aprobado: 1 de abril, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno

Citación sugerida: Raines N, González M, Wyatt C, Kurzrok M, Pool C, Lemma T, et al. Factores de riesgo para la reducción de la tasa de filtración glomerular en una comunidad nicaragüense afectada por la nefropatía mesoamericana. *Traducido de MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):16–22 Disponible en: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?lang=es&id=350>