

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

Luis Carlos Silva y Pedro Ordúñez

RESUMEN

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

LAS HIPÓTESIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Plausibilidad y recomendaciones de investigaciones	Factor causal
Altamente probable, alta prioridad para investigación ulterior	<ul style="list-style-type: none"> estrés por calor y deshidratación (incluidos desbalances electrolíticos) sobreconsumo de AINES
Posible, alta prioridad para investigación ulterior	<ul style="list-style-type: none"> arsénico ingestión de fructosa medicamentos nefrotóxicos, incluidos medicamentos homeopáticos leptospirosis y otras infecciones endémicas
Posible, alta prioridad pero logísticamente difícil en este momento	<ul style="list-style-type: none"> susceptibilidad genética y epigenética bajo peso al nacer, y otras exposiciones prenatales, perinatales y de la infancia que incrementan la susceptibilidad
Improbable pero fuertemente creída, prioridad mediana para investigación ulterior	<ul style="list-style-type: none"> pesticidas enfermedades del tractus urinario y enfermedades de transmisión sexual
Poca información, prioridad mediana para investigación ulterior	<ul style="list-style-type: none"> calcio en el agua de tomar (‘dureza del agua’) medicamentos contaminados y consumo de medicinas homeopáticas y drogas no aprobadas
Improbable, baja prioridad para investigación ulterior	<ul style="list-style-type: none"> plomo mercurio cadmio uranio ácido aristolóquico

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

DEL CONOCIMIENTO A LA ACCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los conflictos de intereses y la construcción de la duda

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

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

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

LA NECESIDAD DE MÉTODOS MÁS RIGUROSOS

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

Perspectiva

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LA SALUD PÚBLICA: TOMANDO LA INICIATIVA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERENCIAS

- García R, Aguilar R, Reyes C, Ortiz M, Leiva R. Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Rev Panam Salud Pública*. 2002;12(3):202-6.
- Pan American Health Organization. Resolución CD52.R1. Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; 2013 [cited 2013 Jun 13]. 2 p. Disponible en: www.paho.org/hq/index.php?option=comocman&task=doc_download&gid=23222&Itemid=270&lang=en
- Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder CG, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis*. 2010 Mar;55(3):485-96.
- Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic Kidney Disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study. *MEDICC Rev*. 2011 Apr;13(4):14-22.
- Brooks DR, Ramirez O, Amador JJ. CKD in Central America: A hot issue. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):481-4.
- Correa R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2014 Mar;63(3):506-20.
- Pan American Health Organization [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization; c2014. Visualizing renal failure and chronic kidney diseases age-standardized mortality rate in countries of the Americas, 2000-2009. Non-communicable Diseases and Mental Health; 2014 [cited 2014 Mar 13]; [about 1 screen]. Disponible en: http://ais.paho.org/phis/viz/nmh_renalfailure_ckd_visualization.asp
- Institute of Health Metrics and Evaluation 2012. Global Burden of Diseases [Internet]. Seattle: Institute of Health Metric and Evaluation; 2013 Mar [cited 2013 Oct 20]; [about 1 screen]. Disponible en: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd/visualizations/gbd-arrow-diagram>
- International Consortium of Investigative Journalists [Internet]. Washington, DC: Center for Public Integrity; c2012-2014. Thousands of sugar cane workers die as wealthy nations stall on solutions; 2011 Dec 12 [cited 2014 Mar 14]; [about 5 screens]. Disponible en: <http://www.icij.org/project/island-widows/thousands-sugar-cane-workers-die-wealthy-nations-stall-solutions>
- Salinas C. La muerte acecha a los cañeros. *Periódico El País (Spain)* [Internet]. 2012 Feb 11 [cited 2014 Mar 2]; Portada: [about 3 p.]. Disponible en: http://internacional.elpais.com/internacional/2012/02/11/actualidad/1328991118_487033.html
- Sheehy K. Mystery kidney disease in Central America. *BBC News* [Internet]. 2011 Dec 13 [cited 2014 Mar 4]; Home: [about 3 p.]. Disponible en: <http://www.bbc.co.uk/news/magazine-16007129>
- Declaración de San Salvador. Abordaje integral de la enfermedad renal túbulo-intersticial crónica de Centroamérica (ERTCC) que afecta predominantemente a las comunidades agrícolas [Internet]. San Salvador: Ministry of Health of El Salvador; 2013 Apr [cited 2014 Mar 2]. 6 p. Disponible en: http://www.salud.gob.sv/archivos/comunicaciones/archivos_comunicaciones2013/pdf/Declaracion_San%20Salvador_ERCnT_26042013.pdf
- Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D, editors. Mesoamerican Nephropathy. Report from the First International Research Workshop on MeN [Internet]. San Jose (CR): SALTRA; 2012 [cited 2014 Mar 2]. 255 p. Disponible en: <http://www.regionalnephropathy.org/wp-content/uploads/2013/04/Technical-Report-for-Website-Final.pdf>
- Crowe J, Moya JM, Román B, Robles A. Heat exposure in sugarcane workers in Costa Rica during the non-harvest season. *Glob Health Action*. 2010 Nov 29;3.
- Peraza S, Wesseling C, Aragón A, Leiva R, García RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis*. 2012 Apr;59(4):531-40.
- Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umaña MP, Ramírez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med*. 2013 Oct;56(10):1157-64.
- Roncal CA, Ishimoto T, 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. [Epub ahead of print]
- Aragón A, Aragón C, Thörn Å. Pests, peasants, and pesticides on the Northern Nicaraguan Pacific Plain. *Int J Occup Environ Health*. 2001 Oct-Dec;7(4):295-302.
- McConnell R, Pacheco AF, Magnotti R. Crop duster aviation mechanics: high risk for pesticide poisoning. *Am J Public Health*. 1990 Oct;80(10):1236-9.
- Morgan DP, Roan CC. Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. *Arch Environ Health*. 1969 Nov;19(5):633-6.
- Jayatilake N, Mendis S, Maheepala P, Mehta FR; CKDu National Research Project Team. Chronic kidney disease of uncertain aetiology: prevalence and causative factors in a developing country. *BMC Nephrol*. 2013 Aug 27;14:180.
- Jayasumana MACS, Paranagama PA, Amarasinghe MD, Wijewardane KMRC, Dahanayake KS, Fonseka SI, et al. Possible link of chronic arsenic toxicity with chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka. *J Nat Sci Res*. 2013;3(1):64-73.
- Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. *BMC Public Health*. 2010 Jun 3;10:304.
- Botti C, Comba P, Forastiere F, Settini L. Causal inference in environmental epidemiology: the role of implicit values. *Sci Total Environ*. 1996; 84:97-101.
- Morabia A, editor. *Epidemiology: an epistemological perspective*. In: A history of epidemiologic methods and concepts. Basel (CH): Birkhauser-Verlag; 2004.
- Hill AB. The environment and disease. Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965 May;58(5):295-300.
- Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):248-52.
- Michaels D. *Doubt is their product. How industry's assault on science threatens your health*. Oxford: Oxford University Press; 2008 May. 388 p.
- Ramírez M. Nefrólogos no apoyan tesis de tóxicos y mal renal. Estudios sobre exposición de pesticidas no han encontrado relación entre los tóxicos con la insuficiencia renal crónica. *Periódico El diario de hoy (San Salvador)*. 2013 Aug 29.
- Rodríguez CA. La salud de los trabajadores: entre la ciencia y la ética. *Salud Colectiva*. 2013;9(2):133-7.
- Smith R. Conflict of interest and the BMJ. Time to take it more seriously. *Br Med J*. 1994; 308(6920):4-5.
- Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. *New York: Random House*; 2005 Aug 9. 319 p.
- Gøtzsche PC. *Deadly medicines and organized crime: how big pharma has corrupted healthcare*. London: Radcliffe Medical Press; 2013 Aug 31. 310 p.
- Salsburg D. *The lady tasting tea: how statistics revolutionized science in the twentieth century*. New York: Henry Holt & Co.; 2002 May. p. 38.
- Doll RA, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J*. 1950 Sep 30;2(4682):739-48.
- Fisher RA. Cigarettes, cancer and statistics. *Centen Rev*. 1958;2:151-66.
- Silva LC, Benavides A. Causalidad e inobservancia de la premisa de precedencia temporal. *Revista Metodológica*. 1999;7:1-14.
- Kassirer JP, Cecil JS. Inconsistency in evidentiary standards for medical testimony: disorder in the courts. *JAMA*. 2002 Sep 18;288(11):1382-7.
- Pearce NA. *Short Introduction to Epidemiology*. Occasional Report Series No 2. Wellington (NZ): Centre for Public Health Research Massey University; 2003. 130 p.
- Denzin NK, Lincoln YS. *Handbook of qualitative research*. 2nd ed. London: Sage; 2000 Mar 18. 1143 p.
- Morgenstern H. Ecologic studies in epidemiology: concepts, principles, and methods. *Ann Rev Public Health*. 1995;16:61-81.
- Nuzzo R. P values, the 'gold standard' of statistical validity, are not as reliable as many scientists assume. *Nature*. 2014 Feb 12;506(7487):150-2.
- Silva LC. Una ceremonia estadística para identificar factores de riesgo. *Revista Salud Colectiva*. 2005;1(3):309-22.
- Höfler M. Causal inference based on counterfactuals. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Sep 13;5:28.
- Diez AV. Next steps in understanding the multilevel determinants of health. *J Epidemiol Community Health*. 2008 Nov;62(11):957-9.
- Williamson J. Bayesian nets and causality. *Philosophical and Computational Foundations*. Oxford: Oxford University Press; 2005 Feb 24. 250 p.
- Shrier I, Platt RW. Reducing bias through directed acyclic graphs. *BMC Med Res Methodol*. 2008 Oct 30;8:70.
- Kaur B, Khera A, Sandhir R. Attenuation of cellular antioxidant defense mechanisms in kidney of rats intoxicated with carbafuran. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012 Oct;26(10):393-8.
- Li Q, Peng X, Yang H, Wang H, Shu Y. Deficiency of multidrug and toxin extrusion 1 enhances renal accumulation of Paraquat and deteriorates kidney injury in mice. *Mol Pharm*. 2011 Dec 5;8(6):2476-83.
- Siddharth M, Datta SK, Bansal S, Mustafa M, Banerjee BD, Kalra OP, et al. Study on organochlorine pesticide levels in chronic kidney disease patients: association with estimated glomerular filtration rate and oxidative stress. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012 Jun;26(6):241-7.
- Carson R. *Silent Spring*. Boston: Houghton Mifflin; 1962.
- Raffensperger C, Tickner J, editors. *Public health and the environment: implementing the precautionary principle*. Washington, DC: Island Press; 1999.
- United Nations Environment Program. Agenda 21, Rio Declaration on environment and development, and the statement of principles for the sustainable management of forests. United Nations Conference on Environment and Development (UNCED) [Internet]. Rio de Janeiro: United Nations Environment Program; 1992 Jun [cited 2014 Feb 6]; [about 4 p.]. Disponible en: <http://www.unep.org/Documents.Multilingual/Default.asp?documentid=78&articleid=1163>

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

LOS AUTORES

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

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

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

Recibido: 8 de noviembre, 2013

Aprobado: 23 de marzo, 2014

Declaración de conflicto de intereses: ninguno.

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