

Enfermedad renal crónica de causa desconocida: investigaciones en Guatemala y oportunidades para su prevención

Chronic kidney disease of unknown cause: investigations in Guatemala and opportunities for its prevention

Lyndsay K. Krisher^{1,2*}, Jaime Butler-Dawson^{1,2}, Miranda Dally^{1,2},
Diana Jaramillo^{1,2}, Lee S. Newman^{1,2,3,4}

¹Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional, Centro para la Salud, el Trabajo y el Ambiente (CHWE), Escuela de Salud Pública de Colorado, ²Consortio de Colorado sobre el Cambio Climático y Salud Humana,

³Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional, Escuela de Salud Pública de Colorado, y

⁴División de Medicina Pulmonar y de Atención Crítica, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Colorado, Campus Médico de Anschutz, Aurora, Estados Unidos.

*Autor al que se dirige la correspondencia: lyndsay.krisher@cuanschutz.edu

Recibido: 3 de enero 2020 / Revisión: 05 de marzo 2020 / Aceptado: 16 de marzo 2020

Resumen

El Centro para la Salud, el Trabajo y el Ambiente (CHWE por sus siglas en inglés) inició un proyecto de colaboración con Pantaleon, una empresa agrícola de caña de azúcar en Guatemala, para hacer frente a una epidemia de enfermedad renal crónica (ERC) de causa no tradicional (ERCnT) que afecta a las comunidades agrícolas en Centroamérica y otros lugares. Este artículo describe el conocimiento actual de la epidemia en Centroamérica, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el manejo; las hipótesis actuales de su etiología, la colaboración y el enfoque de CHWE-Pantaleon. Nuestro enfoque de *Total Worker Health*® (TWH) para abordar la salud renal en Guatemala incluye múltiples estudios de investigación con trabajadores de caña de azúcar, para evaluar la prevalencia, incidencia y factores de riesgo de la lesión renal aguda y la ERC; se incluye también el desarrollo e implementación de medidas de prevención mejoradas e intervenciones para proteger a los trabajadores abordando los factores de riesgo ya conocidos. Se examinan también las necesidades futuras de investigación y las implicaciones globales de la ERCnT, al igual que la producción de bienes y la economía, así como las recomendaciones actuales para las estrategias de prevención ocupacional y comunitaria.

Palabras claves: Nefropatía mesoamericana, lesión renal, trabajadores agrícolas, salud total del trabajador

Abstract

The Center for Health, Work and Environment (CHWE) began a collaborative project with Pantaleon, a Guatemalan sugarcane agribusiness, to address an epidemic of chronic kidney disease of unknown cause (CKDu) that affects agricultural communities in Central America and elsewhere. This paper describes the current knowledge of the epidemic in Central America including clinical manifestations, course, and management, current etiology hypotheses, and the CHWE-Pantaleon collaboration and approach. Our *Total Worker Health*® (TWH) approach to addressing kidney health in Guatemala has included multiple research studies with sugarcane workers to assess prevalence, incidence and risk factors for acute kidney injury and chronic kidney disease, as well as development and implementation of enhanced prevention measures and interventions to protect workers by addressing known risk factors. Future research needs and the global implications of CKDu including for economy and commodity production are discussed, as well as current recommendations for occupational and community prevention strategies.

Keywords: Mesoamerican nephropathy, Kidney injury, Agricultural workers, Total Worker Health



Introducción

La nefropatía mesoamericana, también conocida como enfermedad renal crónica (ERC) de causa no tradicional (ERCnT) surgió en la década de 1970. La epidemia fue descrita por primera vez en Costa Rica, donde los investigadores observaron que los hombres que vivían en la región costera de Guanacaste eran mucho más propensos a desarrollar la ERC en comparación con las mujeres y con el resto de la población de Costa Rica (Cerdas, 2005; Wesseling et al., 2015). Además, observaron un aumento en la incidencia de la enfermedad con el paso del tiempo.

Desde entonces, se han publicado numerosos estudios que confirman que este problema de ERC y, en algunos casos de insuficiencia renal, están presentes a nivel mundial. Durante las últimas dos décadas se han reportado aglomeraciones y áreas críticas (*hotspots*), que incluyen a toda América Latina, Sri Lanka, India y otras naciones (Garica-Trabanino 2002, Abraham et al., 2016; García-Trabanino et al., 2015; Gifford, Gifford, Eddleston, & Dhaun, 2017; Glaser et al., 2016; Laux, Barnoya, Guerrero, & Rothstein, 2015; Mix et al., 2018; Moyce et al., 2017; Orantes-Navarro et al., 2017; Wanigasuriya, 2014; Wesseling et al., 2016). Por definición, esta enfermedad no está relacionada con las causas tradicionales de la insuficiencia renal, como la diabetes y la hipertensión.

La mayor incidencia se ha registrado en hombres de entre 20 y 50 años que ejercen labores agrícolas en las regiones costeras, en condiciones de mucho calor y humedad (Johnson, Wesseling, & Newman, 2019; Peraza et al., 2012; Torres et al., 2010; Wesseling et al., 2015). Sin embargo, nueva evidencia demuestra que esta enfermedad puede tener sus raíces en las comunidades tanto agrícolas como tipotambién en otras comunidades; puesto que también se presenta en las mujeres y los niños, y no exclusivamente en empleados de empresas agrícolas.

Aunque gran parte de las primeras publicaciones se centran en los trabajadores de caña de azúcar, en Centro América se ha reportado que la prevalencia o incidencia de la ERCnT es también elevada en trabajadores de algodón, agricultores del maíz, trabajadores de la construcción, trabajadores portuarios, mineros, trabajadores de la industria pesquera y del camarón, y los alfareros que elaboran ladrillos (Gallo-Ruiz et al., 2019; Peraza et al., 2012; Wesseling et al., 2015, 2016). Nuestra reciente investigación también detectó casos

entre los trabajadores operarios de las fabricas de azúcar que no trabajan en el campo (datos no publicados).

Un análisis minucioso, hecho por Orantes-Navarro y colaboradores (2017), coloca esta enfermedad en el contexto de los determinantes sociales de la salud y las condiciones de pobreza, con la hipótesis de que la unión de la contaminación ambiental a las condiciones insalubres de trabajo y vida contribuye al riesgo en ciertas poblaciones, tanto en los trabajadores agrícolas como en aquellos que desempeñan otros tipos de trabajo, pero viven en comunidades dedicadas al trabajo agrícola. La hipótesis también mantiene que las raíces de esta enfermedad pueden comenzar en el período prenatal (factores genéticos, antecedentes familiares, comunidad agrícola), ocasionando bajo peso al nacer empeora con la exposición a factores de riesgo, desde la infancia hasta la edad adulta; tanto para la ERCnT como las formas tradicionales de la ERC.

Características clínicas

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad se han descrito con detalle (Johnson et al., 2019) al igual que los criterios de diagnóstico actualizados y presentados por *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) (Khwaja, 2012). A pesar de que no es el enfoque de este documento, es importante señalar que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y otros han desarrollado definiciones de casos útiles de la ERCnT, con fines de vigilancia (Caplin et al., 2017, 2019; Lozier, Turcios-Ruiz, Noonan, & Ordunez, 2016). Estos se fundamentan en una tasa estimada de filtración glomerular (TFG) y en la presencia de albuminuria persistente según las guías de KDIGO (Khwaja, 2012).

La ERCnT comienza con un aumento asintomático en la creatinina sérica con proteinuria variable, pero generalmente de grado bajo o ausente. En ocasiones, se ha presentado en forma de fatiga, fiebre y síntomas agudos. Por definición, la presión arterial y las pruebas de laboratorio para la diabetes son normales. En ocasiones, cuando los individuos han progresado a la fase sintomática, el ultrasonido ha demostrado áreas de hiperlucencia y, en etapas posteriores, riñones pequeños. Las biopsias renales demuestran un proceso tubulointersticial con atrofia tubular, inflamación, fibrosis y grados variables de glomeruloesclerosis y arrugamiento

de la membrana basal glomerular, sugestivo de un proceso isquémico.

En una reciente revisión (Johnson et al., 2019), se resumen los posibles mecanismos para el desarrollo de la nefropatía mesoamericana. Tomando en cuenta el conocimiento que se tiene en la actualidad, la enfermedad parece presentarse, en parte, debido a la exposición a condiciones de mucho calor que pueden dar lugar a la deshidratación y pérdida de volumen extracelular, así como a un aumento en la temperatura corporal. Como consecuencia, los individuos que desarrollan la ERCnT serán más propensos a padecer hiperosmolaridad, cristaturia, rhabdomiólisis, inflamación renal y daño tubular. Así mismo, las hipótesis predominantes analizan el papel que juegan las toxinas y los agentes tóxicos; incluso los pesticidas, metales pesados, sílice y los agentes infecciosos tales como la leptospira, el hantavirus y otros agentes en combinación a la exposición al calor, la cual provoca una deshidratación recurrente.

Un factor significativo puede involucrar un episodio frecuente o diario de lesión renal aguda (LRA) (Sorensen et al., 2019). Existe, hasta el momento, poca evidencia que apoye la noción de que la LRA recurrente pueda, con el paso del tiempo, conducir a la ERCnT; sin embargo, en la actualidad, es objeto de un análisis más detallado por varios grupos de investigación.

Trayectoria clínica

La trayectoria clínica y la historia natural de esta enfermedad siguen siendo escasamente conocidas. Se han efectuado muy pocos estudios longitudinales que sigan la trayectoria de la enfermedad y, la mayoría de los que comienzan el seguimiento de la trayectoria clínica, lo hacen después de que los pacientes ya padecen de insuficiencia renal significativa. Al principio, cuando descubrieron esta epidemia, los nefrólogos diagnosticaban las formas más graves de la enfermedad, lo que resultaba en la necesidad de diálisis, trasplante renal cuando estaba disponible, o muerte (García-Trabanino, Aguilar, Reyes-Silva, Ortiz-Mercado, & Leiva-Merino, 2002). Esta situación dio a lugar a la percepción de que esta enfermedad es mortal. Los estudios también han comenzado a demostrar que, aunque los casos fueron descritos originalmente en hombres que trabajan con la caña de azúcar y otros empleos agrícolas, existen pruebas que muestran una mayor prevalencia de la ERCnT en las comunidades, especialmente en estas mismas áreas endémicas, tales como en Nicaragua (González-Quiroz et al., 2018; Raines et al., 2014; Torres et al., 2010).

Por consiguiente, resulta útil pensar en la historia natural de esta enfermedad en tres marcos cronológicos. El primero abarca desde el período prenatal hasta antes de obtener el primer empleo. El segundo, desde el momento en que se comienza a trabajar, cuando supuestamente las personas están más intensamente expuestas a los agentes toxicológicos y a las condiciones de alto esfuerzo en altas temperaturas. Y el tercero, desde el momento en que los médicos ven casos de progresión clínica y diagnostican la enfermedad en fase terminal.

Ahora se hace evidente que la enfermedad subclínica existe; sin embargo, la duración de esta fase no se comprende bien. Es probable que algunas personas la desarrollen de una forma lenta y progresiva; algunos se pueden estabilizar, y otros pueden mejorar cuando se eliminan las condiciones de exposición ocupacional o ambiental. Dicho esto, está claramente demostrado que la enfermedad puede resultar en enfermedad renal terminal y que, sin tratamiento, en las etapas posteriores, puede ser mortal. La importancia que tiene la detección de la enfermedad subclínica es que, si se detecta temprano, este padecimiento puede ser prevenible. Se necesitan más estudios de su historia natural y trayectoria clínica.

Ahora se hace evidente que la enfermedad subclínica existe; sin embargo, la duración de esta fase no se comprende bien. Es probable que algunas personas la desarrollen de una forma lenta y progresiva; algunos se pueden estabilizar, y otros pueden mejorar cuando se eliminan las condiciones de exposición ocupacional o ambiental. Dicho esto, está claramente demostrado que la enfermedad puede resultar en enfermedad renal terminal y que, sin tratamiento, en las etapas posteriores, puede ser mortal. La importancia que tiene la detección de la enfermedad subclínica es que, si se detecta temprano, este padecimiento puede ser prevenible. Se necesitan más estudios de su historia natural y trayectoria clínica.

Gestión Clínica

Cuando se detecta la enfermedad, ya sea a través de programas de evaluación preventiva en el lugar de trabajo o a través del desarrollo de síntomas, los médicos deben supervisar periódicamente el índice de disminución de la TFG, a igual que la insuficiencia y la aparición de los síntomas clínicos. Las pruebas de laboratorio pueden incluir la creatinina sérica, (en algunos casos la cistatina C sérica), el cálculo de TFG, los electrolitos, el calcio, el magnesio, el ácido úrico, y la creatina quinasa junto con un análisis de orina para evaluar el grado de proteinuria.

Los médicos clínicos deben obtener una historia ocupacional y ambiental detallada que tome en cuenta los agentes infecciosos, el consumo de tabaco, el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aínes), suplementos herbarios y el uso de pesticidas en el hogar o en el trabajo. Deben descartar cualquier causa conocida de lesión renal dada la creciente prevalencia de ERC en todo el mundo, incluso la diabetes tipo 2, la hipertensión, enfermedad renal poliquística, los cálculos renales recurrentes, las secuelas renales de

leptospirosis y otras causas conocidas de insuficiencia renal crónica. El ultrasonido, si está disponible, puede ayudar a descartar algunas de las causas conocidas de la enfermedad crónica. Una biopsia de riñón, siempre que esto sea posible, puede ser útil para confirmar que existe un proceso patológico consistente con la ERCnT. Dado que se trata de un diagnóstico por exclusión, se deben hacer esfuerzos para descartar primero las causas conocidas. Hasta que hayamos examinado a los trabajadores que padecen la ERC en busca de evidencia de causas conocidas y tratables no debemos suponer que todos tienen nefropatía mesoamericana. De hecho, la exclusión de la diabetes y la hipertensión se consideran parte de la definición del caso de la ERCnT (Lozier et al., 2016).

Adicionalmente, los médicos deben asesorar a los pacientes acerca de la realización de ciertas actividades dañinas en ese ambiente. En algunos casos, pueden ser necesarias restricciones temporales o permanentes de trabajos pesados en ambientes calurosos. Se debe ofrecer recomendaciones específicas sobre la importancia de la hidratación y del reemplazo de electrolitos, especialmente dado el riesgo de hiperpotasemia a medida

que progresa la insuficiencia renal. El tratamiento de esta enfermedad es de apoyo. En las etapas finales, es necesario diálisis o trasplante. Ha existido un uso no aprobado de los inhibidores de renina angiotensina, aunque no hay evidencia firme que demuestre algún beneficio. Debido a una alta prevalencia de hiperuricemia en los pacientes con la ERCnT, se ha analizado el uso anecdótico de alopurinol u otros medicamentos para reducir los niveles de ácido úrico en la sangre (Roncal-Jiménez et al., 2018), pero tampoco se ha establecido evidencia definitiva de algún beneficio. Se necesitan ensayos clínicos.

Hipótesis sobre la etiología de la ERCnT

Las hipótesis predominantes pueden agruparse en tres categorías (Tabla 1). En algunos casos están relacionadas con exposiciones ocupacionales tales como: el estrés por calor, la deshidratación repetitiva; la LRA repetitiva con isquemia renal el desempeño del trabajo físicamente doloroso, que resulta en la dependencia excesiva de aines, y las exposiciones nefrotóxicas a

Tabla 1
Hipótesis de los factores de riesgo para la epidemia de la ERCnT

Tipo de exposición	Factores potenciales de riesgo
Ocupacional	Estrés por calor
	Deshidratación repetitiva
	Lesión renal aguda repetitiva (isquemia)
	Trabajo físicamente doloroso que resulta en la dependencia excesiva de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (aines)
	Sílice y la contaminación del aire por material particulado
	Otros nefrotóxicos
Ambiental	Metales pesados nefrotóxicos
	Uso de agroquímicos en el trabajo y el hogar
	Agentes infecciosos
	Contaminación del aire por material particulado
	Bioacumulación por baja exposición crónica
	Efectos combinados
Individual	Consumo de tabaco y de alcohol
	Azúcar (fructosa) y bebidas con fosfato
	Factores genéticos y antecedentes familiares
	Otros determinantes sociales

elementos presentes en el ambiente de trabajo, como sílice y productos agroquímicos. Pocos estudios etiológicos publicados han sido sometidos a una rigurosa reproducción de manera independiente en otros lugares de trabajo. Las exposiciones ambientales fuera del trabajo pueden incluir metales pesados nefrotóxicos, agroquímicos usados en el hogar, agentes infecciosos y baja exposición crónica a tóxicos y toxinas ambientales, que debido a deshidratación recurrente, podría dar lugar a bioacumulación y lesión renal. Los efectos combinados también son posibles.

Los factores de riesgo individuales incluyen el consumo de tabaco y alcohol. Se ha encontrado que los cigarrillos contienen altos niveles de metales pesados que pueden ser inhalados. La rehidratación con bebidas azucaradas también se ha implicado en modelos animales (García-Arroyo et al., 2016), aunque se carece de evidencia de estudios epidemiológicos en América Latina. También se ha propuesto el papel que tiene la genética y otros determinantes sociales de la salud (Orantes-Navarro et al., 2017).

La ERCnT en Guatemala

La ERC, cualquiera que sea su causa, está aumentando en todo el mundo, incluso en Guatemala (GBD, 2016). Se ha citado que Guatemala tiene altas tasas de ERC y mortalidad por insuficiencia renal: en 2013, 14.7 por 100,000, de los cuales, 39 % se presentaron en individuos menores de 60 años (OPS, 2017). Es importante señalar que en este momento no conocemos en Guatemala la prevalencia e incidencia de la ERCnT en la comunidad en general o en la mayoría de los trabajadores. Laux y colaboradores (2015), al examinar los patrones de registro para diálisis reportaron algunas de las primeras pruebas publicadas sobre la elevada prevalencia de la ERC, posiblemente algunas de las cuales fueron de ERCnT. Por ejemplo, demostraron que las tasas de registro para diálisis eran más altas en la parte suroeste del país, en donde se encuentran muchas agroindustrias, incluso la de caña de azúcar.

Desde 2016, en nuestra investigación en colaboración con Pantaleon, un importante productor de azúcar en el país, trabajamos con cortadores de caña de azúcar y trabajadores de campo (v.gr. sembradores y cortadores de semillas) quienes realizan trabajo físico pesado en condiciones de humedad y estrés térmico, similares a los observados en otras áreas productoras de caña de azúcar de la región (Crowe, Nilsson, Kjellstrom, &

Wesseling, 2015; Crowe et al., 2013; García-Trabanino et al., 2015; Wesseling et al., 2016). Por ejemplo, durante un estudio que se realizó con agricultores de caña de azúcar en el transcurso de tres períodos de una semana en febrero, marzo y abril de 2017, se efectuó un muestreo de campo de temperatura de globo y bulbo húmedo (TGBH) (Butler-Dawson et al., 2019; Sorensen et al., 2019).

La TGBH es una medida de temperatura que se estima para medir la carga total térmica que un trabajador experimenta; toma en cuenta la temperatura del aire seco, la humedad, la velocidad del viento y la radiación visible e infrarroja (es decir, la luz solar directa). El promedio de la TGBH que se registró en nuestro estudio de 2017 osciló entre 28 °C y más de 33 °C. La TGBH máxima osciló desde 31 °C hasta más de 36 °C. Dentro de este contexto, las guías de la Administración de seguridad y Salud Ocupacional (OSHA, s.f.) de los EE.UU. recomiendan que si la TGBH supera los 30 °C, los trabajadores que realizan trabajo físico pesado, como el corte de caña de azúcar, no deberían trabajar más de 15 min (25 %) de cada hora y deberían descansar los otros 45 min. En la mayor parte de América Latina, estas recomendaciones se considerarían no prácticas e insostenibles desde el punto de vista económico.

Por ejemplo, en nuestra experiencia, los cortadores guatemaltecos de caña de azúcar trabajan normalmente la zafra (temporada de recolección de la caña de azúcar) seis meses: de noviembre a mayo, cortando caña seis días a la semana con un día de descanso. Laboran entre ocho y nueve horas por día, con tres lapsos de descanso de 20 min y un período de almuerzo/descanso de una hora. Registran un consumo promedio de energía de entre 2,600 y 3,600 kcal por turno de trabajo, asociado con frecuencia cardíaca mínima de 90 lpm y máxima de 140 lpm, en promedio. De modo que estos agricultores pueden compararse a los atletas de élite, en términos de consumo de energía.

Colaboración CHWE/Pantaleon: Planteamiento de un enfoque para la salud integral del trabajador

En 2016, Pantaleon, una empresa agroindustrial con sede en Guatemala, y la Universidad de Colorado, en Aurora, Colorado, EE.UU., celebraron un acuerdo de colaboración con el fin de evaluar y mejorar la salud, la seguridad y el bienestar de la fuerza laboral de Pantaleon. El Centro para la Salud, el Trabajo y el Am-

biente (CHWE, por sus siglas en inglés) de la Escuela de Salud Pública de Colorado es uno de los seis centros de excelencia en *Total Worker Health*® (TWH) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) del Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH, por sus siglas en inglés) de los EE.UU.

La TWH se define como las políticas, los programas y las prácticas que integran la seguridad de los trabajadores con la promoción de la salud, con el objetivo de promover el bienestar general de los trabajadores. Nuestra visión ha sido aplicar estos conceptos para reducir los riesgos de seguridad y salud para los trabajadores de Pantaleon. Nos hemos centrado en la ERCnT, como una de las varias iniciativas prioritarias, desde una perspectiva más amplia de salud, seguridad y bienestar. Basados en la evidencia de que la fuente de este problema es multifactorial y en que es probable que incluya tanto factores de riesgo relacionados con el trabajo como no relacionados, el paradigma de la TWH es especialmente adecuado para abordar el problema de la ERCnT. Para obtener más información sobre la TWH y el CHWE consulte los siguientes enlaces: (<https://www.cdc.gov/niosh/twh/letsgetstarted.html> y <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/PublicHealth/research/centers/CHWE/Pages/TheCenter.aspx#>)

Nuestro enfoque general para la colaboración en la investigación de la salud renal se detalla en el Recuadro 1. En particular, el objetivo ha sido no solo llevar a cabo investigaciones, sino también producir intervenciones prácticas y factibles que pueden beneficiar a los trabajadores en la actualidad, aun cuando se están recolectando nuevas pruebas para que sirvan de base a la práctica futura. Hemos adoptado varias estrategias para lograr el objetivo de reducir la carga, tanto de la LRA como de la ERCnT y al mismo tiempo contribuir al conocimiento médico y de salud pública.

Se han llevado a cabo varios estudios comparativos de efectividad pragmática: intervenciones diseñadas para determinar si las medidas para optimizar las condiciones de trabajo modifican los resultados (Chang & Winkelmayr, 2012; Patsopoulos, 2011). Muchos de estos se han centrado inicialmente en los resultados a corto plazo, como la disminución de la LRA y la mejora de los biomarcadores de la salud renal, tanto en los turnos de trabajo como en diferentes momentos durante la temporada de la zafra. En el trabajo que se está desarrollando, se evalúa si se puede reducir la incidencia de la disminución de la función renal y la ERCnT a lo largo de la zafra y a lo largo de varias temporadas.

En segundo lugar, se evalúa una serie de biomarcadores prometedoros y técnicas prácticas para evaluar la función renal en el ambiente agrícola, que puedan ser utilizados en programas representativos de detección, con el objetivo de mejorar la detección temprana de la enfermedad en etapas potencialmente reversibles. En tercer lugar, con el financiamiento del Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambientales (NIEHS, por sus siglas en inglés), una rama de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), se estudian las vías biológicas de la lesión y se evalúan posibles agentes etiológicos por medio de la recolección y análisis del agua, el suelo, el aire y la orina. En la siguiente sección, se resumen algunos de estos estudios recientes y la aplicabilidad de los resultados para la salud pública, la salud ocupacional y la práctica médica.

Prevalencia, incidencia y factores de riesgo de lesión renal en cortadores de caña

Cuando comenzamos nuestra colaboración, Pantaleón terminaba la zafra 2015-16. En ese entonces, la práctica habitual que tenía la empresa para proteger a los trabajadores incluía lo siguiente: (1) evaluación médica previa al empleo estacional, consistente en un examen físico y una venopunción para evaluar la creatinina sérica; (2) provisión de agua purificada y orientación para que los trabajadores beban entre 15 y 16 L de agua por turno, más 2.5 L de una solución de electrolitos (suero) (composición por litro: 4.6 g de NaCl, 34 g de carbohidratos 26 g de sacarosa) y 2 g de KCl; (3) períodos de descanso a la sombra de 20 min, tres veces durante el día de trabajo más una hora de receso para almorzar; (4) asistentes de salud en el campo para supervisar que se mantengan hidratados, que cumplan con el descanso a la sombra y proveer educación en salud; (5) médicos en los campos para tratar lesiones y enfermedades; (6) clínicas médicas gratuitas en el lugar para la atención de los problemas de salud más graves, así como proveer atención preventiva; (7) entrega de machetes de diseño ergonómico para cortar la caña, un recipiente de 5 L que puede volver a llenarse para el agua y equipo de protección personal, que incluye gafas protectoras, sombrero, camisa de manga larga, guantes, muñequeras, espinilleras y botas; (8) comidas y alojamiento en residencias para los trabajadores agrícolas migratorios que viven en el sitio la mayor parte de la zafra. Los trabajadores también reciben un período de aclimatación de una semana al comienzo de

Recuadro 1*Nuestro enfoque general para la colaboración en la investigación de la salud renal*

1. Evaluar la función renal en el lugar de trabajo; seguimiento de la incidencia, prevalencia.
2. Mejorar los métodos de detección para poder identificar a los trabajadores que están en riesgo, cuando la lesión es todavía reversible.
3. Identificar factores en el trabajo, hogar y personales que contribuyen a la disminución de la función renal.
 - a. La lesión renal aguda; a través del turno y a través de la zafra.
 - b. La lesión renal crónica; en el transcurso de meses o años.
4. Desarrollar, implementar y evaluar soluciones prácticas.
5. Capacitar a los líderes para que mejoren la cultura de la seguridad y de la salud.
6. Investigación por parte de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE.UU. para descubrir mejores pruebas de diagnóstico, fuentes de contaminantes ambientales.

la cosecha. Se describen en otro lugar los detalles de las prácticas de trabajo que existían cuando dio inicio esta colaboración (Butler-Dawson et al., 2018).

Uno de los primeros objetivos convenidos fue determinar si el cumplimiento de estas “mejores prácticas” realmente protegieron y produjeron los efectos beneficiosos deseados en la salud de los trabajadores. Para abordar esta pregunta, la empresa proporcionó datos de 330 cortadores de caña que habían sido inicialmente examinados por la función renal en noviembre de 2015, al iniciar la zafra y al finalizar, en mayo de 2016 (Butler-Dawson et al., 2018). Se evaluó prospectivamente la función renal en este grupo de trabajadores, que eran empleados de uno de los dos ingenios propiedad de la empresa: los ingenios A y B, que se encuentran a unos 33 km de distancia entre sí. Al final de la zafra se analizaron varios factores de riesgo potenciales para la reducción de la función renal, al igual que el estado de hidratación.

Nuestra hipótesis planteó que la reducción de la función renal seguiría ocurriendo a pesar de las medidas de protección establecidas por el empleador y que múltiples factores de riesgo pueden contribuir con ella a lo largo de la zafra. Al final de la zafra, a los participantes se les extrajo una muestra de sangre, respondieron a una encuesta administrada por el entrevistador y se les efectuó un examen médico. La mayoría de los encuestados reportaron que bebieron 14 L o más de agua al día (79 %) y al menos dos latas/vasos de jugo o refresco por día (79 %). Los trabajadores reportaron que, en promedio, bebieron cinco bolsas de 500 mL de solución de electrolitos al día. Al final de la cosecha,

el 10 % de los participantes tenían una función renal levemente reducida (TFG entre 60 y 89 mL/min/1.73 m²) y 11 tenían una función renal moderadamente reducida (TFG < 60 mL/min/1.73 m²), para una prevalencia puntual del 3 %. Diez trabajadores desarrollaron una función renal moderadamente reducida durante la zafra (incidencia de 6 meses, un 3 %, con un rango: 45 a 59 mL/min/1.73 m²). Durante la zafra de 6 meses, el 63 % de la TFG se mantuvo estable o mejoró (mediana: 10.52 mL/min/1.73 m², rango intercuartílico (RIQ): 3.90 a 17.86). Sin embargo, en el 37 % de los trabajadores, el TFG disminuyó; de estos, el 6 % tuvo una disminución de más del 20 % desde el preempleo hasta el final de la zafra (mediana: -7.29 mL/min/1.73 m², RIQ: -15.36 a -2.02). Se hace notar que una cuarta parte de la mano de obra (26 %) dejó de trabajar antes de finalizar la zafra. No sabemos las razones específicas por las que estos individuos dejaron de trabajar, pero es posible que entre los motivos para esto estuviesen la insuficiencia renal u otras preocupaciones de salud. Esto podría indicar una subestimación de la función renal reducida al final de la zafra, también conocida como un “efecto del trabajador sano”.

La disminución de la función renal fue significativamente más probable entre los trabajadores de las comunidades locales (en comparación con los trabajadores migratorios del altiplano de Guatemala), los trabajadores del ingenio A, los que trabajaron menos días en la zafra, y los que no reportaron hacer agricultura de subsistencia durante la temporada baja, fuera de la zafra. Los fumadores actuales eran más propensos a tener una disminución de la función renal en compara-

ción con los exfumadores y los que nunca han fumado. En términos de cambio porcentual en la TFG a lo largo de la zafra, los trabajadores del altiplano tuvieron más probabilidades de mostrar una mejoría en la función renal. En el modelo multivariable, las probabilidades de padecer una disminución de la función renal se vieron influenciadas significativamente al trabajar en el ingenio A (razón de momios [RM]: 2.60, intervalo de confianza IC 95 % [1.39, -4.80], al ser un trabajador local (vs. trabajador del altiplano) RM: 2.15, IC 95 % [1.28, 3.60] y ser un fumador RM: 2.33, IC 95 % [1.17, -4.63]. También se examinaron aquellos con una importante disminución en la función renal (en comparación con una leve o ninguna disminución) y se encontró que tener una TFG preempleo < 90 RM: 4.23, IC 95 % [1.12, 15.99], siendo un trabajador local RM: 4.37, IC 95 % [1.41, 13.52], y ser un fumador RM: 5.27, IC 95 % [1.54, 17.99] fueron factores de riesgo significativos para una importante disminución de la función renal durante la zafra. No obstante, si bien la deshidratación puede ser un importante contribuyente a la disminución de la función renal en los trabajadores de caña, como sugieren algunas publicaciones (García-Trabanino et al., 2015; Glaser et al., 2016; Wegman et al., 2018), nuestros resultados no muestran una asociación entre la función renal y la ingesta de agua. Estos hallazgos sugieren que los esfuerzos para prevenir la lesión renal enfocándose solo en la hidratación podrían no ser suficientes.

Evaluación a lo largo de la zafra de la incidencia acumulada de LRA y estrés por calor

Recientemente, para entender de mejor forma los factores de riesgo y los mecanismos que subyacen en las disminuciones de cambio transversal en la función renal y, para evaluar el estrés térmico y la incidencia acumulada de la LRA (Butler-Dawson et al., 2019; Sorensen et al., 2019), se han publicado dos artículos que se basan en un estudio llevado a cabo en el período 2016-2017. Se da una descripción general del diseño del estudio, donde se midió la función renal al inicio y al final del turno de trabajo en tres meses (febrero-abril) en 517 trabajadores de caña de azúcar, incluyendo tanto cortadores de caña como trabajadores de campo (sembradores y cortadores de semillas). Definimos la LRA como un aumento de la creatinina sérica de 26.5 $\mu\text{mol/L}$ o del 50 % o más del valor previo al inicio del turno según las guías de KDIGO descritas anteriormente. Se examinaron las asociaciones entre la LRA y los posi-

bles factores de riesgo, incluidas las interacciones con el estado de hidratación al principio y al final del turno de trabajo. Habiendo demostrado en nuestro estudio anterior que la adherencia a las prácticas recomendadas de hidratación no eran completamente eficaces en la prevención de la disminución de la función renal en el cambio de estación para todos los trabajadores, decidimos examinar a estos trabajadores prospectivamente en condiciones en las que se había optimizado el cumplimiento de las recomendaciones de agua/reposo/sombra para evaluar el efecto de la mejora de la hidratación en la incidencia acumulada de LRA y para determinar el papel de otros factores de riesgo. Se ha llevado a cabo muy poca investigación para evaluar el efecto de las intervenciones para reducir la deshidratación y el estrés por calor en los trabajadores de la caña de azúcar (Bodin et al., 2016; Wegman et al., 2018).

La hipótesis de este estudio asevera que la lesión renal estaría asociada con factores de riesgo como la deshidratación, la carga de trabajo físico, el uso de medicamentos nefrotóxicos como los aines, el consumo de tabaco y bebidas azucaradas (Correa-Rotter, Wesseling, & Johnson, 2014; García-Arroyo et al., 2016; Speckaert, Delanghe, & Vanholder, 2013; Weiner, McClean, Kaufman, & Brooks, 2013). Para comprobar esta hipótesis, pusimos a disposición de los trabajadores una versión mejorada del programa de hidratación/descanso/sombra que la empresa estaba proporcionando actualmente. La intervención consistió en dos componentes principales: (1) un programa de educación para los trabajadores; dar mayor importancia a la hidratación, el descanso y la sombra, y (2) proporcionar un “incentivo de bienestar” basado en el estado de hidratación de los trabajadores al comienzo y al final del turno de trabajo. En el momento del consentimiento informado y a lo largo del estudio, el personal y asistentes de enfermería de Pantaleon, brindaron educación adicional a través de comunicación personal, afiches y gráficos de bolsillo con el color de orina para la autoevaluación del estado de hidratación. (Human Hydration, LLC, Hampton, Virginia). Estos se tradujeron al español y se adaptaron para una audiencia con bajo nivel de alfabetización. Para el incentivo de bienestar, a todos los participantes del estudio se les ofrecieron incentivos durante los tres días de estudio. El trabajador recibió un boleto de rifa si iniciaba el turno de trabajo hidratado (con densidad de la orina antes del turno ≤ 1.020) (Perrier, Bottin, Vecchio, & Lemetals, 2017) o si mantenía o mejoraba su estado de hidratación durante el turno de trabajo (< 1 % de peso corporal perdido) (Webb, Salandy, &

Beckford, 2016). Si a un trabajador no se le consideraba hidratado, recibía educación adicional para beber más agua y descansar más. Al final de la jornada de trabajo, los trabajadores introducían sus boletos de rifa para tener la oportunidad de ganar pequeños premios (v.gr. jabón, toallas, calcetines, pelotas de fútbol, recipientes reutilizables de plástico para alimentos y botellas de agua).

La intervención tuvo éxito en la mejora de la hidratación entre los trabajadores; en particular, en los trabajadores de producción de campo que estaban menos hidratados que los cortadores de caña al inicio del estudio. La mayoría de los trabajadores estaban en promedio bien hidratados, tanto antes como después del turno de trabajo tomando como base la densidad de la orina (por la mañana) y teniendo menos del 1 % de cambio de peso a través del turno (por la tarde). En algunos casos, los individuos mostraron orina muy diluida y tenían niveles de electrolitos muy bajos en la sangre (hiponatremia, hipopotasemia). A pesar de una hidratación adecuada en el campo, había evidencia de inflamación renal, tanto aguda como crónica. Observamos una alta incidencia (81 %) de LRA a lo largo del turno. Se encontró que la mayor ingesta de solución de electrolitos era parcialmente protectora contra la LRA.

Como se trató en el estudio de Butler-Dawson y colaboradores (2019), los riesgos elevados de la LRA se relacionaron con las características iniciales, tales como la edad y una TFG preempleo relativamente más baja; la hidratación y el estado de los electrolitos, incluyendo la densidad de orina antes y después del turno y la ingesta autoreportada de la solución de electrolitos; la intensidad del trabajo físico, incluso el número de descansos autoreportados, las horas del turno de trabajo, y una medida independiente de productividad (Tm del corte de caña por el trabajador en el día del estudio); la exposición al calor, incluso el promedio y el máximo de la TGBH; y los comportamientos del día de estudio. Es importante destacar que este estudio mostró una interacción significativa entre el estado de hidratación al final del turno de un trabajador y la cantidad de medicamentos aines tomados ese día.

En el estudio de Sorensen y colaboradores (2019), examinamos los predictores clínicos de esta disminución en la función renal en un subconjunto de 105 participantes en la misma población base que recibió la intervención. En el modelo multivariable, los factores que contribuyeron a la disminución del cambio transversal incluyen indicadores de estrés por calor e hipoperfusión renal, congruentes con hipótesis de que el estrés por ca-

lor y la isquemia pueden ser importantes vías para una lesión. Por ejemplo, los contribuyentes independientes a la LRA fueron la hiperuricemia, la disminución del pH en la orina, hiperosmolaridad sérica, presencia de esterasa leucocitaria urinaria y mayor TGBH medida en los campos.

Se pueden derivar varias conclusiones valiosas de este estudio. Más importante aún, hay factores de riesgo que se pueden abordar para reducir la lesión renal. Si bien los protocolos de agua/descanso/sombra son absolutamente necesarios y beneficiosos, sólo protegen parcialmente.

Se determinó que las soluciones de electrolitos ofrecen una buena protección y que deberían usarse más abundantemente en cualquier protocolo de hidratación. Actualmente se recomienda la solución desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (2.5 g de NaCl/L, 13.5 g de glucosa/L y 2 g de KCl/L). Estos trabajadores están perdiendo altas cantidades de sodio y potasio al sudar durante la jornada laboral que el agua por sí sola no puede reemplazar.

En un estudio realizado en trabajadores de caña de azúcar en Brasil, los investigadores encontraron que los cambios en la creatinina sérica y el sodio sérico durante el cambio de turno estaban correlacionados negativamente, lo que significa que, a niveles más bajos de sodio sérico, los niveles de creatinina sérica aumentaban (Paula Santos, Zanetta, Terra-Filho, & Burdmann, 2015). Se necesita más investigación sobre el efecto protector que tienen las soluciones electrolíticas en la prevención de lesiones renales en esta población. Además, otros factores parecen contribuir al riesgo de la LRA en aquellos que están menos hidratados, incluyendo el uso de aines. Por lo tanto, el estado de hidratación puede influenciar el efecto de los nefrotóxicos en el riesgo de LRA.

Cabe señalar que la medición de la TGBH era superior a los 30 °C en la mayoría de los días de estudio. Como en la mayoría de otros estudios sobre este tema, no medimos directamente las implicaciones fisiológicas del estrés térmico en estos trabajadores. Aparte de un par de otros estudios realizados en los Estados Unidos que han llevado a cabo la biomonitorización directa del estrés por calor entre los trabajadores de campo (Mac et al., 2017; Moyce et al., 2017), la mayoría de los otros estudios para evaluar el peligro que ocasiona el calor y los efectos en la salud que tiene en trabajadores de caña de azúcar y otras poblaciones de trabajadores agrícolas han dependido principalmente de la TGBH, junto con las encuestas de los trabajadores de síntomas

autoreportados relacionados con el calor (Arcury et al., 2015; Bethel & Harger, 2014; Crowe et al., 2015; Fleischer et al., 2013; Kearney, Hu, Xu, Hall, & Balanay, 2016; Mirabelli et al., 2010; Wesseling et al., 2016). Estos métodos son útiles y, lo que es más importante, son fácilmente realizables en el entorno del campo; sin embargo, no son capaces de evaluar el verdadero nivel de exposición al calor y la respuesta fisiológica subsiguiente del aumento de la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca (conocida como “golpe de calor por esfuerzo [*heat strain*]”) que experimentan los trabajadores agrícolas (Mac et al., 2017). Además, algunas personas podrían responder de manera diferente a otras al mismo nivel de exposición; es necesario investigar más a fondo los factores de riesgo de estrés por calor y deshidratación que resultan en enfermedades relacionadas con el calor (Mac & McCauley, 2017; Orantes-Navarro et al., 2017).

Evaluación de protocolos de detección

Evaluación preempleo. Todos los trabajadores de campo en las operaciones de Pantaleon en Guatemala se someten a un examen médico y una evaluación de la función renal, para ser considerados como empleados durante la zafra. Pantaleon, al igual que otras agroindustrias de caña de azúcar en América Latina, utiliza un límite en la medida de la función renal para asegurar que los trabajadores estén saludables trabajar. Las personas que tienen la TFG y la creatinina sérica elevada o en el rango más bajo aceptado en el proceso de precontratación se vuelven a examinar antes de tomar una decisión final sobre la selección y la ubicación laboral. Los investigadores del CHWE evaluaron los datos clínicos preempleo al igual que los obtenidos a la mitad de la zafra, para determinar el límite de la TFG apropiado para ser utilizado por el personal clínico al tomar decisiones de contratación basadas en la función renal. Por medio de la investigación anterior, se determinó que los trabajadores que fueron empleados con función renal anormal experimentaron peores efectos de salud durante la zafra, incluyendo mayores disminuciones en la función renal, productividad más baja y una mayor probabilidad de no completar la época de zafra (Butler-Dawson et al., 2018; Dally et al., 2018).

Durante la zafra 2016-17 se contrataron a los trabajadores que pasaron el examen médico y tenían una TFG de 60 mL/min/1.73 m² o mayor. Utilizando datos de una muestra aleatoria de unos 500 trabajadores del campo de la misma zafra, se compararon los

valores de la creatinina de la evaluación pre-empleo con los valores de creatinina de los puntos de atención (PDA) ajustados correspondientes, medidos en febrero de 2017. Se calculó el promedio de cambio porcentual en la TFG entre los que estaban por debajo y por encima de un rango de valores límite de la TFG. Se calcularon los límites de 85, 90, 95, 100, y 110 mL/min/1.73 m². Teniendo en cuenta estos datos, se determinó que el límite adecuado para su uso es de 90 mL/min/1.73 m². En promedio, los que tenían una TFG inferior a 90 en el pre-empleo habían disminuido en febrero (mediados de la zafra) un 21.57 % (Tabla 2). Comparativamente, al mirar a aquellos con una TFG menor de 95 en pre-empleo, la disminución promedio se reduce dramáticamente al 6 %. Esto sugiere que las personas que tenían una TFG en pre-empleo entre 90 y 95 mL/min/1.73 m² disminuyeron a una tasa diferente que aquellos que tenían una TFG de 90 o menos en pre-empleo. Por lo tanto, el propósito de la recomendación de utilizar un límite de 90 mL/min /1.73 m² es no dañar a aquellos con función renal ya disminuida, y en su lugar contratar a trabajadores cuya salud renal probablemente no se verá tan afectada de forma negativa durante la temporada o colocar a los trabajadores que tienen función renal en el rango más bajo aceptado en trabajos menos pesados. A los trabajadores de Pantaleon se les da también una segunda oportunidad de evaluación si su resultado inicial es inferior al límite de 90 mL/min/1.73 m².

Evaluación a la mitad de la zafra y seguimiento clínico. Además de los exámenes de pre-empleo, el CHWE recomendó que Pantaleón realizara exámenes de salud renal a media zafra durante la cosecha 2017-18 como parte de su programa de vigilancia de salud ocupacional. El propósito de efectuar una evaluación a media cosecha es detectar a individuos en las primeras etapas de la disminución de la función renal, enfermedad subclínica o posiblemente revertir la lesión renal. A media zafra, Pantaleon llevó a cabo la evaluación entre 5,173 trabajadores utilizando los medidores de creatinina en el punto de atención. CHWE analizó los datos de la detección que se hizo a mitad de la zafra para evaluar los cambios en la salud renal mostrados desde el pre-empleo y para comparar los datos similares recogidos a media zafra como parte de la investigación realizada en 2016-17 anteriormente descrita (Butler-Dawson et al., 2019; Sorensen et al., 2019). Se tenían datos disponibles, tanto del preempleo como de la mitad de la zafra, de 2,769 trabajadores de campo (605 trabajadores de producción y 2,164 cortadores de caña). A la mitad de

Tabla 2

Promedio del cambio en la tasa estimada de filtración glomerular (TFG) a la mitad de la temporada al variar los límites de la TFG preempleo (zafra 2016-17)

TFG preempleo (mL/min/1.73 m ²)	Promedio del cambio de la TFG a la mitad de la zafra (en %)
< 85	-21.72 (29.4)
≥ 85	0.34 (12.8)
< 90	-21.57 (26.0)
≥ 90	0.49 (12.7)
< 95	-5.71 (25.9)
≥ 95	0.29 (12.6)
< 100	-6.84 (24.5)
≥ 100	0.44 (12.4)
< 110	-3.89 (23.0)
≥ 110	0.47 (11.9)

la zafra 2017-18, a comparación con la mitad de la zafra 2016-17, observamos que se obtuvo una tasa más baja de trabajadores que tuvieron disminuciones severas en la función renal. Entre los cortadores de caña en 2016-17, la proporción de aquellos con una disminución ≥ 20 % fue de 3.4 %, comparado con un 1.2 % del año siguiente. Además, el promedio general de la TFG mejoró, tanto en el período preempleo como a la mitad de 2017-18, en comparación con 2016-17.

Estos datos sugieren que las acciones llevadas a cabo por la empresa, ya sea implementando una contratación más conservadora tomando en cuenta el límite de la TFG de 90 en comparación con 60 mL/min/1.73 m², u otras mejoras en las intervenciones, tales como la hidratación, el descanso y la sombra o una combinación de estos, tuvieron un impacto positivo en la salud renal de los trabajadores. Un paso siguiente es evaluar los datos de la media zafra de la cosecha más reciente, 2018-19, para poder determinar si las mismas tendencias se mantienen y para entender mejor las medidas preventivas que se pueden tomar con el 1 % de los trabajadores que siguen teniendo una rápida disminución de la función renal durante la primera mitad de la zafra.

Por ahora, la compañía sigue los procedimientos de seguimiento clínico estandarizado y de referencia para supervisar de cerca a estos trabajadores con disminuciones significativas con el fin de ayudar a prevenir más daño renal. Estos procedimientos incluyen pruebas periódicas de la función renal, educación para que el trabajador conozca las formas de ayudar a mantener o

mejorar su salud renal; tales como, la hidratación, el descanso y la nutrición, así como el traslado temporal del trabajador a un puesto de trabajo menos pesado (o fuera del campo), si su médico tratante lo considera clínicamente necesario. La empresa compensa económicamente a los trabajadores si deben ser despedidos del trabajo por esta razón. La evaluación de final de temporada también se lleva a cabo para evaluar la incidencia de la disminución de la función renal durante toda la temporada, así como la cantidad de trabajadores que abandonan su puesto de trabajo (Butler-Dawson et al., 2018). El CHWE está en el proceso de evaluar los datos de final de la zafra de 2018 y 2019 para compararlos con los resultados descritos anteriormente en 2018 y para evaluar las tendencias a lo largo de la zafra en la función renal y los factores de riesgo de las disminuciones a través del tiempo.

Uso de dispositivos de punto de atención manual para supervisar la salud renal. Desde el inicio de la colaboración, el equipo de investigación de CHWE-Pantaleon ha utilizado un dispositivo de punto de atención manual (PDA) para medir la creatinina en la sangre completa, el Nova Stats Conexas (StatSensor Xpress, Nova Biomedical). El dispositivo proporciona resultados en el campo en 30 segundos utilizando una gota de sangre de un pinchazo al dedo, y por lo tanto es muy útil en el entorno del campo para proporcionar rápidamente resultados y comentarios a los trabajadores,

así como también con el propósito de controlar la salud renal con programas de vigilancia a gran escala. Para validar el instrumento con la práctica clínica estándar de una extracción de sangre para medir la creatinina sérica, los investigadores del CHWE analizaron la concordancia entre las muestras después del turno y las del PDA, y encontraron que las mediciones capilares del PDA tendían a sobreestimar la medida venosa de la creatinina (Griffin et al., 2018).

Se realizaron análisis estadísticos para obtener un factor de corrección que pudiera utilizarse para estandarizar las mediciones de PDA. Se encontró un factor de corrección de 0.7775 * de la creatinina del PDA el cual estimaba mejor el valor venoso de la creatinina para las medidas de la tarde (después del turno). Posteriormente se determinó que no se necesita ningún factor de corrección si los valores de creatinina del PDA se miden en la mañana, antes del turno (Griffin et al., 2018). Se recomienda el uso continuo del PDA en programas de salud ocupacional por su practicidad y capacidad de proporcionar información útil que permite a los médicos la oportunidad de detectar signos tempranos de daño renal e intervenir dando la educación y el tratamiento cuando la lesión todavía puede ser reversible. Dado que los resultados del StatScan muestran cierta variabilidad en comparación con los métodos de medición estándar de laboratorio, todavía se requiere una prueba de confirmación para establecer el valor exacto de la creatinina cuando los resultados del PDA son cercanos a los valores límite establecidos, en base a la especificidad modesta del dispositivo.

Resumen de las evaluaciones de los protocolos de detección. En conclusión, la detección de salud renal de amplio alcance es factible y debe ser incluida como parte de las prácticas estándar de operación en toda la industria de la caña de azúcar. También se debe considerar implementación en otras industrias agrícolas de alto esfuerzo y alta exposición al calor. Todos los trabajadores deben someterse a un examen médico preempleo (ej. los trabajadores del campo y de la fábrica, los conductores y los empleados de los talleres, quienes están expuestos a altas temperaturas). A efectos de contratación, un límite de detección de menos de 90 mL/min/1.73 m² es adecuado para preempleo, si el empleador no puede garantizar que todos los trabajadores puedan estar igualmente protegidos de lesiones renales durante la jornada laboral y a través de toda la zafra. Se debe ofrecer a los trabajadores una segunda prueba de detección si los resultados iniciales de la prueba mues-

tran < 90 en la TFG. Los trabajadores que se encuentran en la segunda etapa (TFG de 60-89) o con una función renal reducida en la segunda detección deben colocarse en un puesto de menor esfuerzo (que el corte de caña).

Una detección adicional a mediados y finales de la zafra permite la detección temprana de aquellos trabajadores que han experimentado una rápida disminución en la función renal, lo cual ofrece una oportunidad importante para la intervención temprana por parte de los médicos para desacelerar el progreso de la enfermedad. Para evaluar si las intervenciones actuales en el campo tienen los efectos de protección previstos, también es importante hacer los exámenes de detección de lesiones agudas, en lugar de solo hacer los exámenes de detección de la incidencia de la ERCnT durante toda la zafra. Por último, el alcance y la viabilidad de un examen de detección amplio de la salud renal mejora considerablemente con el uso de dispositivos de punto de atención manual en el campo.

Repercusiones para la economía y la seguridad alimentaria

La comunidad investigadora ha centrado adecuadamente su atención en la prevención primaria, secundaria y terciaria de la ERCnT. Sin embargo, creemos que las implicaciones de la ERCnT, y de hecho cualquier forma de la ERC, se extienden más allá del impacto puramente médico en el trabajador/paciente. Ante el cambio climático y la creciente incidencia y prevalencia de la ERC, se buscó determinar el impacto potencial que tiene el aumento de las temperaturas sobre la producción de los cortadores de caña. Se formuló la hipótesis que los individuos que inician la zafra, aunque sea con una TGF ligeramente anormal, serían más afectados significativamente por el calor, de tal manera que podrían cortar menos caña de azúcar y tendrían mayor probabilidad de abandonar su puesto de trabajo antes que termine la zafra.

Para analizar esta pregunta, Dally y colaboradores (2018) volvieron a los datos de la zafra 2015-16 de Pantaleon para comparar los resultados con la información meteorológica disponible. Se evaluó en 4,095 cortadores de caña guatemaltecos, en la zafra de 6 meses, la relación entre la exposición a la temperatura, insuficiencia renal y dos medidas de productividad: (1) la cantidad de toneladas de caña de azúcar cortadas por día por trabajador y, (2) la deserción laboral durante la zafra. Se usaron modelos no lineales de retardos esca-

lonados (DLNM, por sus siglas en inglés) para evaluar las asociaciones entre la TGBH y la productividad de los trabajadores con función renal normal o con insuficiencia renal.

Este estudio encontró que la producción de caña de azúcar bajó un 3 % por cada grado centígrado de aumento en la TGBH. Además, en los días en que la TGBH fue < 31 °C, los trabajadores con insuficiencia renal cortaron en promedio 1.28 T menos en el transcurso de cinco días en comparación con días con una TGBH de 27 °C. Los que no tenían insuficiencia renal lograron cortar 1.13 Tm menos en promedio en días de calor. Con relación al abandono del puesto de trabajo, si un trabajador comienza la zafra con una TFG < 60 mL/min/1.73 m², es tres veces más probable que abandone su puesto de trabajo antes de finalizar la zafra que los que comienzan la temporada sin insuficiencia renal. Entre los trabajadores que dejaron la zafra antes de su finalización, producían un 10 % menos de caña de azúcar cortada por día que los trabajadores que completaron la zafra, incluso después de ajustar por edad.

Las inferencias de este grupo de observaciones son preocupantes (Figura 1). A medida que el clima cambia, las temperaturas máximas y medias también se elevan, con días más frecuentes de calor y fenómenos meteorológicos extremos. Las consecuencias incluirán un mayor riesgo de estrés por calor. Si la hipótesis prevaliente para la ERCnT es correcta, el estrés por calor con exposiciones nefrotóxicas significará que más

miembros de la comunidad y más trabajadores padecerán consecuencias para la salud incluyendo la LRA y la ERCnT. Como se muestra en este artículo, si los trabajadores agrícolas ingresan a la fuerza de trabajo con una función renal ya disminuida, Guatemala verá una reducción en la productividad agrícola y un mayor riesgo de pérdida de empleos. A su vez, esto significará una pérdida económica para el individuo, con los problemas asociados de agravamiento de la pobreza; una pérdida económica para las empresas y las comunidades y una reducción de la producción de productos básicos que podría dar lugar a la inseguridad alimentaria a largo plazo.

Estrategias de prevención primaria y secundaria

Aunque todavía hay muchas lagunas en nuestro conocimiento de la ERCnT, estudios publicados, inclusive el trabajo realizado en Guatemala por el equipo CHWE-Pantaleon, demuestran que hay tanto una necesidad como evidencia suficiente para proponer estrategias de prevención primaria y secundaria que ayuden a reducir la incidencia de la enfermedad. En la Tabla 3 se resumen las recomendaciones basadas en las pruebas. Estas recomendaciones pueden cambiar a medida que se adquieran más conocimientos sobre

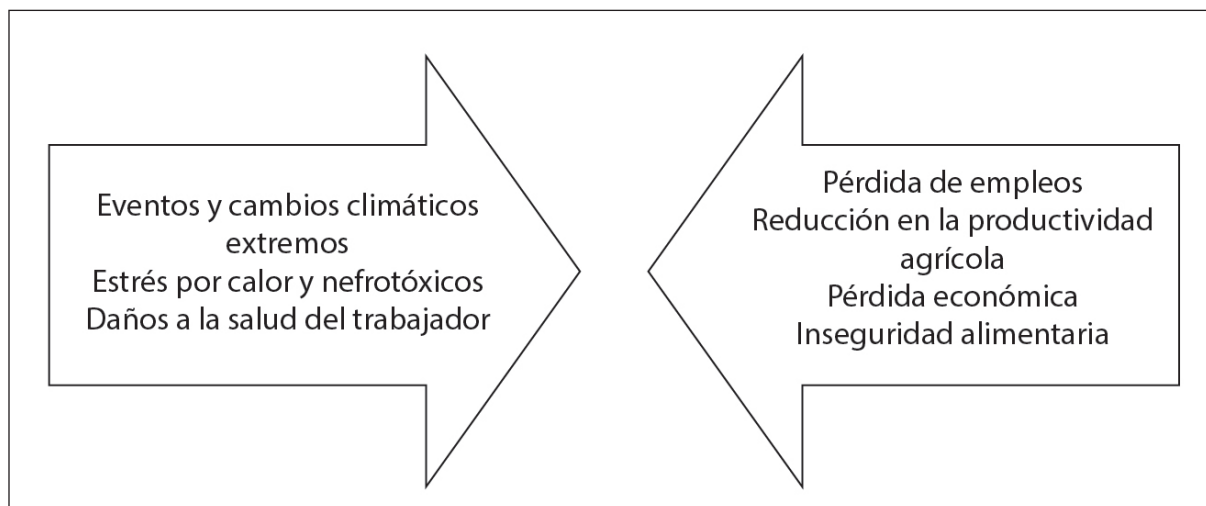


Figura 1. Implicaciones globales de la ERCnT.

Tabla 3

Recomendaciones y estrategias de prevención para hacer frente a la ERCnT

Recomendaciones	Estrategias de prevención
Gestión de los riesgos para la salud derivados del calor	<ul style="list-style-type: none"> - Supervisar el nivel de exposición al calor en el campo, los ingenios y otros lugares de trabajo. - Cumplimiento con las políticas de beber agua purificada, electrolitos, descanso y sombra para todos los trabajadores. - Establecer protocolos para disminuir o detener el trabajo en períodos de exposición a calor extremo. - Evitar los incentivos económicos que alientan a los trabajadores a sobrecederse.
Aplicar el “Principio precautorio”	<ul style="list-style-type: none"> - Reducir, cuando sea posible, la exposición potencial a nefrotoxinas (v. gr. por medio del aire, el agua, la comida, la tierra).
Llevar a cabo supervisión médica ocupacional y de la comunidad, y seguimiento clínico estándar	<ul style="list-style-type: none"> - Efectuar evaluaciones periódicamente para la detección de lesión renal aguda y crónica. - Modificar las obligaciones de trabajo y supervisar a individuos que muestran deterioro. - Efectuar referencias médicas y tratamientos tempranos.
Educar a los trabajadores y la comunidad	<ul style="list-style-type: none"> - La importancia de la hidratación, el descanso y estar a la sombra, incluso los días de descanso. - Limitar el consumo de tabaco y alcohol. - Alternativas analgésicas (en lugar de los aines) - Exposiciones ocupacionales y domésticas.

este tema. También tendrán que adaptarse a diferentes ambientes, ya que las condiciones del trabajo y de la comunidad variarán. En particular, es necesario que los responsables de la formulación de políticas y las empresas identifiquen a las personas que tienen mayor riesgo de padecer la ERCnT e implementen estrategias para reducir el riesgo con base en conocimientos actuales.

Para lograr esto, es necesario que existan políticas de financiación y que obliguen a que haya supervisión médica, tanto en el lugar de trabajo como en la comunidad. Por el momento, el argumento más fuerte es la supervisión en el lugar de trabajo, tanto en el preempleo como en los puntos medios y finales de cada zafra, o a un intervalo regular programado para otras industrias que no son estacionales. El objetivo es identificar la enfermedad en sus etapas subclínicas y clínicas tempranas cuando la reversibilidad puede ser posible y cuando una supervisión médica más cuidadosa, obligaciones de trabajo modificadas y una educación para el paciente pueden frenar el avance de la enfermedad. Debido a la alta probabilidad de que la deshidratación, LRA e isquemia recurrentes sean factores que contribuyen a la ERCnT, las estrategias de prevención primaria de-

ben centrarse tanto en la LRA como en la crónica. Es importante añadir que si se lleva a cabo una supervisión médica, se debe combinar con oportunidades para disposiciones tales como la referencia médica, y no se debe utilizar para excluir a los trabajadores calificados de un trabajo remunerado. Los asuntos éticos y de logística relacionados con lo que debería suceder cuando se identifica un caso posible de la ERCnT mediante un examen de detección deben considerarse antes de iniciar programas representativos de detección.

Cuando se identifican las áreas críticas (*hotspots*) de LRA y crónica en el lugar de trabajo y la comunidad, es necesario formular políticas, que exista una aplicación de las mejores prácticas, efectuar auditorías constantes y realizar una evaluación de las intervenciones. En particular, la gestión de riesgos para la salud derivados del calor debe ser una prioridad. Esto incluye proveer acceso a agua segura, suficiente reemplazo de electrolitos, descanso y sombra para todos los trabajadores que realizan trabajo físico en condiciones de mucha humedad y calor. La educación de los trabajadores y de las comunidades es de vital importancia. Los empleadores deben modificar las condiciones de trabajo

para ayudar a compensar los riesgos potenciales para la salud asociados al calor, inclusive la insolación, el estrés por calor, la nefrolitiasis, la LRA y la ERCnT. Los empleadores deben evitar los incentivos directos o indirectos que alienten a los trabajadores a excederse durante las épocas y horas más calurosas del año. Las guías y recomendaciones actuales deben reexaminarse ante el cambio climático.

Debido a que existe cierta cantidad de posibles nefrotoxinas que contribuyen al riesgo de la ERCnT, se recomienda que los responsables de la formulación de políticas, las empresas y las organizaciones comunitarias apliquen el principio precautorio (Kriebel et al., 2001). Siempre que sea posible, deben reducirse las exposiciones potenciales a las nefrotoxinas. Esto debe incluir, pero no limitarse al uso de los aines, el tabaco, ciertos antibióticos nefrotóxicos, agroquímicos nefrotóxicos, metales pesados y otros. A medida que aprendemos más sobre la contribución de las nefrotoxinas al riesgo de la enfermedad, se deben desarrollar los enfoques para mitigar la exposición y estos evolucionarán con el tiempo.

Necesidades de investigación

Aunque recientemente se han realizado grandes avances, tanto en la investigación como en la práctica de la salud pública, en lo que se refiere a la ERCnT, se siguen teniendo muchas lagunas en el conocimiento. Es necesario realizar más investigaciones sobre las definiciones de los casos que se aplican tanto en los exámenes de detección médica como en los casos clínicos. Se necesitan investigaciones más longitudinales en poblaciones que se sabe que están en alto riesgo. Existe una gran necesidad de estudios de la historia natural de esta enfermedad a partir del período prenatal y a lo largo de la vida laboral. También existe una gran necesidad de hacer estudios del curso subclínico de esta enfermedad, con el fin de determinar si se pueden desarrollar intervenciones que prevengan la progresión de la enfermedad de subclínica a crítica. De igual forma, hay una necesidad de investigación clínica para entender la tasa de progresión hacia la insuficiencia renal terminal, y averiguar si las terapias farmacológicas son eficaces. Sería importante establecer si al mitigar los episodios diarios de la LRA, se es capaz de prevenir el desarrollo de la ERC. Existe la necesidad de realizar más investigaciones para refinar los programas de supervisión de la salud ocupacional y evaluar si pueden mejorar la

detección, la referencia médica y los resultados clínicos.

Existe, sin lugar a duda, una necesidad de entender de una mejor forma los factores etiológicos que contribuyen a la ERCnT. En un contexto más amplio, es necesario realizar investigaciones sobre políticas y realizar mayores esfuerzos para analizar las formas en que las condiciones de pobreza y otros determinantes sociales y estructurales de la salud se relacionan con el riesgo de la ERCnT y los resultados clínicos. Se deben realizar estudios basados en la comunidad para evaluar los factores ambientales que contribuyen a la enfermedad. Los lugares de trabajo donde se conoce que se producen condiciones de temperatura elevada, humedad y trabajo físico deben ser una prioridad para la investigación. Las raíces de una exposición a posibles nefrotoxinas, incluso el agua, el suelo, el alimento y el aire, deben ser investigadas más a fondo.

Agradecimientos

Queremos agradecer a todos nuestros colaboradores: Claudia Asensio, Alex Cruz, Daniel Pilloni, Hillary Yoder, Stephen Brindley, Nicholas Smith, y a todos los trabajadores que han hecho posible este trabajo. Se recibió, en parte, el apoyo financiero de Pantaleon, de la Rectoría de la Universidad de Colorado, Anschutz, de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH), del Instituto Nacional de las Ciencias de Salud del Ambiente (NIEHS) (R21 ES028826), de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)/Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) (U19 OH01127), y de Mountain and Plains Education and Research Center (T42 OH009229). El contenido de este trabajo es responsabilidad exclusiva de los autores y no representa necesariamente las opiniones oficiales de los CDC o del Departamento de Salud y servicios Humanos.

Referencias

- Abraham, G., Varughese, S., Thandavan, T., Iyengar, A., Fernando, E., Naqvi, S. A. J., ... Kafle, R. K. (2016). Chronic kidney disease hotspots in developing countries in South Asia. *Clinical Kidney Journal*, 9(1), 135-141. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfv109>
- Arcury, T. A., Summers, P., Talton, J. W., Chen, H.,

- Sandberg, J. C., Spears Johnson, C. R., & Quandt, S. A. (2015). Heat illness among north carolina latino farmworkers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57(12), 1299-1304. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000552>
- Bethel, J. W., & Harger, R. (2014). Heat-related illness among Oregon farmworkers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(9), 9273-9285. <https://doi.org/10.3390/ijerph110909273>
- Bodin, T., García-Trabanino, R., Weiss, I., Jarquín, E., Glaser, J., Jakobsson, K., ... WE Program Working Group. (2016). Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador: Phase 1. *Occupational and Environmental Medicine*, 73(6), 409-416. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103555>
- Butler-Dawson, J., Krisher, L., Asensio, C., Cruz, A., Tenney, L., Weitzenkamp, D., ... Newman, L. S. (2018). Risk factors for declines in kidney function in sugarcane workers in guatemala. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 60(6), 548-558. <http://dx.doi.org/10.1097/JOM.0000000000001284>
- Butler-Dawson, J., Krisher, L., Yoder, H., Dally, M., Sorensen, C., Johnson, R. J., ... Newman, L. S. (2019). Evaluation of heat stress and cumulative incidence of acute kidney injury in sugarcane workers in Guatemala. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001284>
- Caplin, B., Jakobsson, K., Glaser, J., Nitsch, D., Jha, V., Singh, A., ... Pearce, N. (2017). International Collaboration for the Epidemiology of eGFR in low and middle income populations - Rationale and core protocol for the Disadvantaged Populations eGFR Epidemiology Study (DEGREE). *BMC Nephrology*, 18(1) <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0417-1>
- Caplin, B., Yang, C.-W., Anand, S., Levin, A., Madero, M., Saran, R., ... International Society of Nephrology's International Consortium of Collaborators on Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology (i3C). (2019). The International Society of Nephrology's International Consortium of Collaborators on Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: report of the working group on approaches to population-level detection strategies and recommendations for a minimum dataset. *Kidney International*, 95(1), 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.019>
- Cerdas, M. (2005). Chronic kidney disease in Costa Rica. *Kidney International. Supplement*, (97), S31-S33. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.09705.x>
- Chang, T. I., & Winkelmayer, W. C. (2012). Comparative effectiveness research: what is it and why do we need it in nephrology? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 27(6), 2156-2161. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs154>
- Correa-Rotter, R., Wesseling, C., & Johnson, R. J. (2014). CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(3), 506-520. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.062>
- Crowe, J., Nilsson, M., Kjellstrom, T., & Wesseling, C. (2015). Heat-related symptoms in sugarcane harvesters. *American Journal of Industrial Medicine*, 58(5), 541-548. <https://doi.org/10.1002/ajim.22450>
- Crowe, J., Wesseling, C., Solano, B. R., Umaña, M. P., Ramírez, A. R., Kjellstrom, T., ... Nilsson, M. (2013). Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *American Journal of Industrial Medicine*, 56(10), 1157-1164. <https://doi.org/10.1002/ajim.22204>
- Dally, M., Butler-Dawson, J., Krisher, L., Monaghan, A., Weitzenkamp, D., Sorensen, C., ... Newman, L. S. (2018). The impact of heat and impaired kidney function on productivity of Guatemalan sugarcane workers. *Plos One*, 13(10), 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205181>
- Fischer, R. S. B., Mandayam, S., Chavarria, D., Vangala, C., Nolan, M. S., Garcia, L. L., ... Murray, K. O. (2017). Clinical evidence of acute mesoamerican nephropathy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 97(4), 1247-1256. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0260>
- Fischer, R. S. B., Vangala, C., Mandayam, S., Chavarria, D., García-Trabanino, R., Garcia, F., ... Murray, K. O. (2018). Clinical markers to predict progression from acute to chronic kidney disease in Mesoamerican nephropathy. *Kidney*

- International*, 94(6), 1205-1216. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.020>
- Fleischer, N. L., Tiesman, H. M., Sumitani, J., Mize, T., Amarnath, K. K., Bayakly, A. R., & Murphy, M. W. (2013). Public health impact of heat-related illness among migrant farmworkers. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(3), 199-206. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.10.020>
- Gallo-Ruiz, L., Sennett, C. M., Sánchez-Delgado, M., García-Urbina, A., Gámez-Altamirano, T., Basra, K., ... Scammell, M. K. (2019). Prevalence and risk factors for CKD among brickmaking workers in La Paz Centro, Nicaragua. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(2), 239-247. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.017>
- García-Arroyo, F. E., Cristóbal, M., Arellano-Buendía, A. S., Osorio, H., Tapia, E., Soto, V., ... Sánchez-Lozada, L.-G. (2016). Rehydration with soft drink-like beverages exacerbates dehydration and worsens dehydration-associated renal injury. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 311(1), R57-R65. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00354.2015>
- García-Trabanino, R., Aguilar, R., Reyes-Silva, C., Ortiz-Mercado, M., & Leiva-Merino, R. (2002). Nefropatía terminal en pacientes de un hospital de referencia en El Salvador. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 12(3), 202-206. <https://doi.org/10.1590/s1020-49892002000900009>
- García-Trabanino, R., Jarquín, E., Wesseling, C., Johnson, R. J., González-Quiroz, M., Weiss, I., ... Barregard, L. (2015). Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador--A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environmental Research*, 142, 746-755. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.007>
- GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390(10100), 1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Gifford, F. J., Gifford, R. M., Eddleston, M., & Dhaun, N. (2017). Endemic nephropathy around the world. *Kidney International Reports*, 2(2), 282-292. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2016.11.003>
- Glaser, J., Lemery, J., Rajagopalan, B., Diaz, H. F., García-Trabanino, R., Taduri, G., ... Johnson, R. J. (2016). Climate change and the emergent epidemic of CKD from heat stress in rural communities: The case for heat stress nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(8), 1472-1483. <https://doi.org/10.2215/CJN.13841215>
- Gonzalez-Quiroz, M., Smpokou, E.-T., Silverwood, R. J., Camacho, A., Faber, D., Garcia, B. L. R., ... Caplin, B. (2018). Decline in kidney function among apparently healthy young adults at risk of Mesoamerican nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(8), 2200-2212. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018020151>
- Griffin, B. R., Butler-Dawson, J., Dally, M., Krisher, L., Cruz, A., Weitzenkamp, D., ... Newman, L. S. (2018). Unadjusted point of care creatinine results overestimate acute kidney injury incidence during field testing in Guatemala. *Plos One*, 13(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204614>
- Johnson, R. J., Wesseling, C., & Newman, L. S. (2019). Chronic kidney disease of unknown cause in agricultural communities. *New England Journal of Medicine*, 380(19), 1843-1852. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813869>
- Kearney, G. D., Hu, H., Xu, X., Hall, M. B., & Balanay, J. A. G. (2016). Estimating the prevalence of heat-related symptoms and sun safety-related behavior among Latino farmworkers in Eastern North Carolina. *Journal of Agromedicine*, 21(1), 15-23. <https://doi.org/10.1080/1059924X.2015.1106377>
- Khwaja, A. (2012). KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron. Clinical Practice*, 120(4), c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- Kriebel, D., Tickner, J., Epstein, P., Lemons, J., Levins, R., Loechler, E. L., ... Stoto, M. (2001). The precautionary principle in environmental science. *Environmental Health Perspectives*, 109(9), 871-876. <https://doi.org/10.1289/ehp.01109871>
- Laux, T. S., Barnoya, J., Guerrero, D. R., & Rothstein, M. (2015). Dialysis enrollment patterns in Guatemala: evidence of the chronic kidney

- disease of non-traditional causes epidemic in Mesoamerica. *BMC Nephrology*, 16, 54. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0049-x>
- Lozier, M., Turcios-Ruiz, R. M., Noonan, G., & Ordunez, P. (2016). Chronic kidney disease of nontraditional etiology in Central America: a provisional epidemiologic case definition for surveillance and epidemiologic studies. *Pan American Journal of Public Health*, 40(5), 294-300.
- Mac, V. V. T., & McCauley, L. A. (2017). Farmworker vulnerability to heat hazards: A conceptual framework. *Journal of Nursing Scholarship*, 49(6), 617-624. <https://doi.org/10.1111/jnu.12327>
- Mac, V. V. T., Tovar-Aguilar, J. A., Flocks, J., Economos, E., Hertzberg, V. S., & McCauley, L. A. (2017). Heat exposure in central florida fernery workers: results of a feasibility study. *Journal of Agromedicine*, 22(2), 89-99. <https://doi.org/10.1080/1059924X.2017.1282906>
- Mirabelli, M. C., Quandt, S. A., Crain, R., Grzywacz, J. G., Robinson, E. N., Vallejos, Q. M., & Arcury, T. A. (2010). Symptoms of heat illness among Latino farm workers in North Carolina. *American Journal of Preventive Medicine*, 39(5), 468-471. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2010.07.008>
- Mix, J., Elon, L., Vi Thien Mac, V., Flocks, J., Economos, E., Tovar-Aguilar, A. J., ... McCauley, L. A. (2018). Hydration status, kidney function, and kidney injury in florida agricultural workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 60(5), e253-e260. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001261>
- Moyce, S., Mitchell, D., Armitage, T., Tancredi, D., Joseph, J., & Schenker, M. (2017). Heat strain, volume depletion and kidney function in California agricultural workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 74(6), 402-409. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-103848>
- Orantes-Navarro, C. M., Herrera-Valdés, R., Almaguer-López, M., López-Marín, L., Vela-Parada, X. F., Hernandez-Cuchillas, M., & Barba, L. M. (2017). Toward a comprehensive hypothesis of chronic interstitial nephritis in agricultural communities. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 24(2), 101-106. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.01.001>
- OSHA Technical Manual (OTM) (s.f.). Section III: Chapter 4 - Heat Stress | Occupational Safety and Health Administration. Recuperado de https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_iii/otm_iii_4.html
- Pan American Health Organization. (2017). *Epidemic of chronic kidney disease in agricultural communities in Central America. Case definitions, methodological basis and approaches for public health surveillance*. Recuperado de <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34132>
- Patsopoulos, N. A. (2011). A pragmatic view on pragmatic trials. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(2), 217-224.
- Paula Santos, U., Zanetta, D. M. T., Terra-Filho, M., & Burdman, E. A. (2015). Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney International*, 87(4), 792-799. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.306>
- Peraza, S., Wesseling, C., Aragon, A., Leiva, R., García-Trabanino, R. A., Torres, C., ... Hogstedt, C. (2012). Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *American Journal of Kidney Diseases*, 59(4), 531-540. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.11.039>
- Perrier, E. T., Bottin, J. H., Vecchio, M., & Lemetais, G. (2017). Criterion values for urine-specific gravity and urine color representing adequate water intake in healthy adults. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(4), 561-563. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.269>
- Raines, N., González, M., Wyatt, C., Kurzrok, M., Pool, C., Lemma, T., ... Sheffield, P. (2014). Risk factors for reduced glomerular filtration rate in a Nicaraguan community affected by Mesoamerican nephropathy. *MEDICC Review*, 16(2), 16-22.
- Roncal-Jimenez, C. A., Sato, Y., Milagres, T., Andres Hernando, A., García, G., Bjornstad, P., ... Johnson, R. J. (2018). Experimental heat stress nephropathy and liver injury are improved by allopurinol. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 315(3), F726-F733. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00543.2017>
- Sorensen, C. J., Butler-Dawson, J., Dally, M., Krisher, L., Griffin, B. R., Johnson, R. J., ... Newman, L. S. (2019). Risk factors and mechanisms underlying cross-shift decline in kidney function

- in Guatemalan sugarcane workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 61(3), 239-250. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001529>
- Speeckaert, M. M., Delanghe, J. R., & Vanholder, R. C. (2013). Chronic nicotine exposure and acute kidney injury: new concepts and experimental evidence. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 28(6), 1329-1331. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft019>
- Torres, C., Aragón, A., González, M., López, I., Jakobsson, K., Elinder, C.-G., ... Wesseling, C. (2010). Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *American Journal of Kidney Diseases*, 55(3), 485-496. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.012>
- Wanigasuriya, K. (2014). Update on uncertain etiology of chronic kidney disease in Sri Lanka's north-central dry zone. *MEDICC Review*, 16(2), 61-65.
- Webb, M. C., Salandy, S. T., & Beckford, S. E. (2016). Monitoring hydration status pre- and post-training among university athletes using urine color and weight loss indicators. *Journal of American College Health*, 64(6), 448-455. <https://doi.org/10.1080/07448481.2016.1179195>
- Wegman, D. H., Apelqvist, J., Bottai, M., Ekström, U., García-Trabanino, R., Glaser, J., ... Work Health and Efficiency (WE) Program Working Group. (2018). Intervention to diminish dehydration and kidney damage among sugarcane workers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 44(1), 16-24. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3659>
- Weiner, D. E., McClean, M. D., Kaufman, J. S., & Brooks, D. R. (2013). The Central American epidemic of CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(3), 504-511. <https://doi.org/10.2215/CJN.05050512>
- Wesseling, C., Aragón, A., González, M., Weiss, I., Glaser, J., Rivard, C. J., ... Johnson, R. J. (2016). Heat stress, hydration and uric acid: a cross-sectional study in workers of three occupations in a hotspot of Mesoamerican nephropathy in Nicaragua. *BMJ Open*, 6(12), e011034. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011034>
- Wesseling, C., van Wendel de Joode, B., Crowe, J., Rittner, R., Sanati, N. A., Hogstedt, C., & Jakobsson, K. (2015). Mesoamerican nephropathy: geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occupational and Environmental Medicine*, 72(10), 714-721. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102799>