

**INFORME DE MUESTREO BIOLÓGICO:
Marcadores biológicos de daño renal e insuficiencia renal crónica en trabajadores del
Occidente de Nicaragua**

26 de abril de 2012

Realizado por:

Michael McClean
Juan José Amador
Rebecca Laws
James S. Kaufman
Daniel E. Weiner
José Marcell Sánchez Rodríguez
Oriana Ramírez Rubio
Daniel Brooks

Traducido por:

Amai Varela González
Oriana Ramírez Rubio

Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston
715 Albany St - Boston, MA 021

I. INTRODUCCIÓN

Entre octubre de 2010 y junio de 2011, la Universidad de Boston ha llevado a cabo una investigación sobre los biomarcadores de daño renal e insuficiencia renal crónica (IRC) en trabajadores del Occidente de Nicaragua. Los trabajadores de la industria de la caña de azúcar se seleccionaron del Ingenio San Antonio (ISA) y fueron estudiados al inicio (pre-zafra) y hacia el final de la zafra (zafra-avanzada)(zafra: cosecha de la caña de azúcar) 2010-2011. También se estudió, en una sola ocasión entre marzo y junio de 2011, a los trabajadores de otros tres sectores industriales del Occidente de Nicaragua (mineros, trabajadores de la construcción y estibadores). Los objetivos principales de la investigación fueron:

- Evaluar las características de la enfermedad para determinar si el daño renal es tubulointersticial o glomerular.
- Evaluar los biomarcadores de daño renal e IRC en los trabajadores del Ingenio, estudiando sus cambios durante la época de zafra y las diferencias según categoría laboral en el ISA.
- Buscar evidencia de daño renal o IRC en los trabajadores de otras industrias que nunca han trabajado en la caña de azúcar.
- Analizar la presencia de metales pesados en muestras biológicas recogidas antes y al final de la zafra para caracterizar la exposición en la región y estudiar su relación con biomarcadores de daño renal e IRC.
- Investigar las características de las frecuentes infecciones de vías urinarias diagnosticadas clínicamente a los hombres jóvenes de esta región, mediante el cultivo de muestras de orina de trabajadores del ISA recogidas al final de la zafra.
- Determinar la asociación de los hábitos de hidratación y el consumo de alcohol con los biomarcadores de daño renal e IRC.

Es importante tener en cuenta que no son objetivos de esta investigación, ni medir la prevalencia de IRC, ni comparar ésta entre los trabajadores de los diferentes sectores industriales. Dichos objetivos no fueron abordables dado que el ISA cuenta con un programa de vigilancia para detectar a los trabajadores con niveles altos de creatinina. La fase principal del programa de vigilancia del ISA, se desarrolla antes del comienzo de cada zafra (noviembre) y es obligatorio para todos los trabajadores temporales y subcontratados. Trabajadores con niveles de creatinina elevada en el screening pre-zafra no son contratados. En enero o febrero se lleva a cabo un screening opcional, principalmente enfocado para los trabajadores subcontratados, a mitad de zafra en el que habitualmente el 50-70% de estos trabajadores participan. Además, a los

trabajadores que acuden al Hospital del ISA en busca de atención médica, también se les estudian los niveles de creatinina. Hacia la fase de la zafra-avanzada algunos trabajadores no estaban disponibles para el muestreo. En algunos trabajadores, la razón puede estar relacionado con niveles elevados de creatinina identificados durante la zafra. Otros trabajadores pueden haber dejado de trabajar por razones que no estaban relacionados con la salud, ya sea debido a una menor necesidad de mano de obra en el último mes de la zafra o simplemente debido a una decisión voluntaria de partir.

Sin embargo, dado que en otras industrias de la región no se realizan programas de screening similares, se produce un sesgo de infraestimación de la prevalencia de IRC entre los trabajadores activamente contratados por el ISA. Con el screening se reduce el número de trabajadores del ISA con IRC al no ser estos contratados y pudieran no estar activamente trabajando hasta la zafra-avanzada como resultado del screening. Este sesgo se evitó en el diseño del estudio al centrarlo en medir los *cambios* en los biomarcadores de trabajadores del ISA hacia el final de la zafra (zafra-avanzada) con respecto a sus niveles pre-zafra, sirviendo cada trabajador/a como su propio control.

Hay que tener en cuenta también que no fue posible incluir en esta investigación una medida del estrés provocado por el calor (depleción de volumen o daño muscular) o de la exposición a agroquímicos. Evidentemente, ambas son hipótesis importantes a estudiar, pero no existe la posibilidad de abordar todas las líneas de investigación en un mismo estudio. Este estudio fue diseñado para medir cambios en los biomarcadores de daño renal e IRC durante la zafra que aproximadamente dura 5 meses. Una investigación sobre la exposición a altas temperaturas o a productos agroquímicos requeriría un diseño diferente, dado que lo más adecuado sería recoger muestras biológicas al comienzo y al final de una jornada laboral y medir las condiciones ambientales y la temperatura corporal de los trabajadores a lo largo de dicha jornada. Cada tipo de estudio nos permitiría abordar alguna de las diferentes hipótesis pero no todas y, actualmente, estamos diseñando el estudio sobre la influencia de la depleción de volumen, el daño muscular y la exposición a productos agroquímicos.

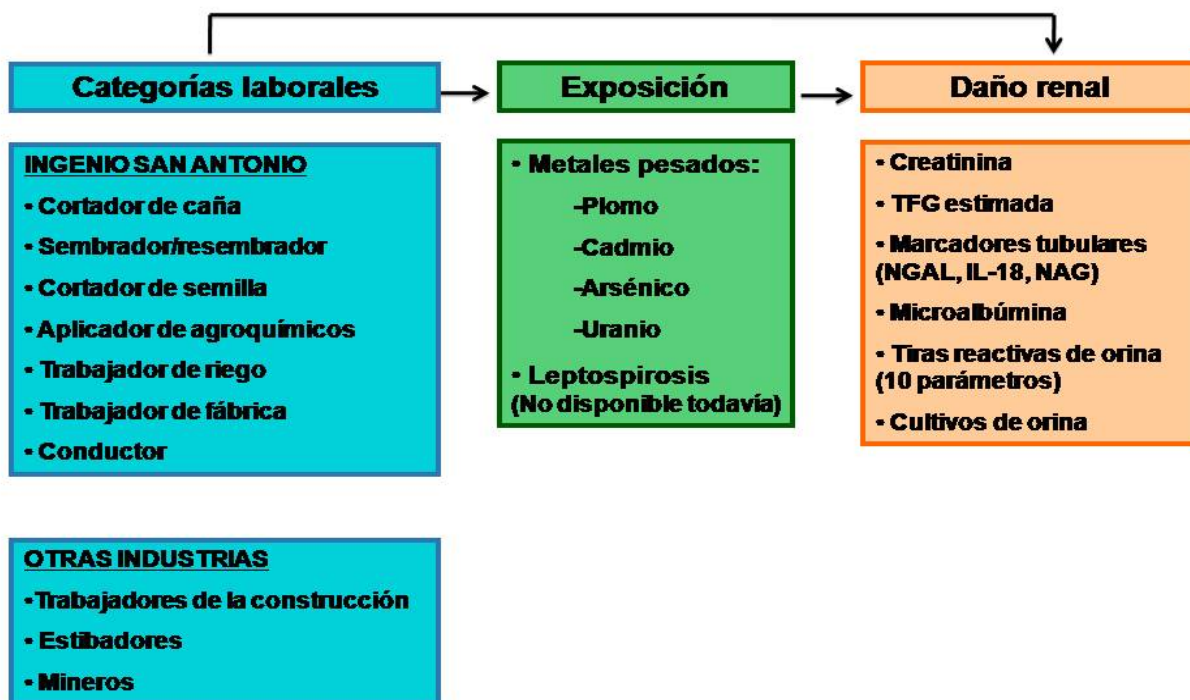
II. MÉTODOS

Los protocolos del estudio han sido revisados y aprobados por Comités Éticos tanto en la Universidad de Boston como en el Ministerio de Salud de Nicaragua. Los sujetos a estudio participaron en la investigación previo consentimiento informado.

2.1 Diseño del estudio

En la Figura 1 se presenta un esquema general del diseño del estudio. La población a estudio está formada por trabajadores de cuatro sectores industriales: caña de azúcar, minería, construcción y estibación. Los trabajadores de la caña de azúcar pertenecen a siete categorías laborales diferentes: cortadores de caña, cortadores de semillas, sembradores de semillas, aplicadores de agroquímicos, trabajadores de riego, conductores y trabajadores de fábrica. Se seleccionaron trabajadores de la minería, la construcción y estibadores, en representación de otros trabajos de alta exigencia física desempeñados en la misma región geográfica.

Figura 1. Diseño del estudio



En la industria de la caña de azúcar, la “categoría laboral” supone una variable de exposición indirecta dado que el/los agente/s causal/es específicos no son conocidos. Cada categoría laboral está sometida a diferentes exposiciones de interés en la investigación como altas temperaturas, productos agroquímicos, metales, sílice o leptospirosis. En caso de no encontrar diferencias en los biomarcadores de daño renal o IRC entre las categorías laborales, sería sugerente de que los

principales factores de riesgo de IRC no son ocupacionales. Por otro lado, si existiesen diferencias significativas en dichos biomarcadores, identificar las categorías laborales con mayor riesgo supondría un gran logro de cara a identificar también el/los agente/s causal/es.

En esta investigación se evaluaron dos de los posibles agentes causales: exposición a metales pesados (plomo, cadmio, arsénico y uranio) y leptospirosis. En primer lugar se buscaron diferencias en la exposición según categoría laboral, y en segundo lugar, la asociación de dicha exposición con los biomarcadores de daño renal e IRC. En este informe se presentan los resultados para metales pesados pero no los de leptospirosis, que todavía no están disponibles y se presentarán en otro informe más adelante.

2.2 Población a estudio

Se incluyeron trabajadores de cuatro sectores industriales: caña de azúcar, minería, construcción y estibación. Los criterios de selección fueron ser mayor de 18 años y estar empleado en uno de los trabajos de interés para el estudio. El proceso de selección y la población a estudio se detallan a continuación.

2.2.1 Trabajadores de la caña de azúcar

Al comienzo de la zafra (entre octubre y diciembre de 2010), se estudiaron 1.249 trabajadores de la caña de azúcar representando 10 categorías laborales diferentes del ISA. Casi todos fueron seleccionados y sometidos a la toma de muestras en el mismo lugar y momento en que se realizó el screening pre-zafra del ISA. El estudio pre-zafra incluyó la extracción de muestras de sangre y la recogida de muestras de orina, así como la cumplimentación de un breve cuestionario con información demográfica básica y una breve historia laboral. De los 1.249 solicitantes de empleo a los que se les tomó muestras en la pre-zafra, al menos 140 nunca comenzaron a trabajar, ya sea porque tenían niveles elevados de creatinina o por otras causas. Como resultado, solo 1.109 de los 1.249 solicitantes fueron contratados y trabajaron en algún momento de la zafra.

En la fase zafra-avanzada (entre marzo y abril de 2011), 1.005 trabajadores de los 1.109 trabajadores de la caña de azúcar contratados (91%), continuaban trabajando para el ISA. El resto, 104 (9%) trabajadores, no se les pudo dar seguimiento por diversas razones. Es probable que, algunos dejaron el trabajo por elección personal, la menor necesidad de mano de obra en el último mes de la zafra, en cuanto otros pudieran no formar mas parte de la mano de obra activa por presentar cifras elevadas de creatinina. Por consiguiente, los 1.005 trabajadores disponibles para la toma de muestras zafra-avanzada NO representan una muestra aleatoria de los 1.109 inicialmente contratados.

A 506 (50%) trabajadores de los 1.005 que continuaban empleados por el ISA en la fase zafra-avanzada del estudio, se les tomaron las muestras en sus respectivos lugares de trabajo. En este

caso, los 499 trabajadores a los que no se les tomó muestra, se perdieron por problemas logísticos en esta segunda fase del estudio. Durante cada jornada laboral, los trabajadores de campo se dispersaban en una extensión de 35.000 hectáreas y la administración del ISA no tenía modo de conocer la localización diaria de cada uno de los trabajadores; debido a esta circunstancia, la logística de la investigación zafra-avanzada resultó mucho más complicada y desafiante que la de la pre-zafra. El estudio de la zafra-avanzada incluyó la extracción de muestras de sangre y la recogida de muestras de orina, así como un cuestionario con información sobre la actividad laboral, síntomas urinarios y los hábitos de hidratación. El impacto potencial de las pérdidas combinadas de los 1.109 trabajadores contratados se tratará en el Sección IV (Limitaciones).

La población definitiva de 284 trabajadores del ISA se seleccionó de los 506 que habían sido sometidos a la recogida de muestras tanto antes de la zafra como hacia el final (zafra-avanzada). En primer lugar se excluyó a los que habían cambiado su dedicación laboral durante la zafra. A continuación, se incluyó al resto de los cortadores de caña, cortadores de semilla, sembradores de semilla y aplicadores de agroquímicos. Por último, debido al gran número de trabajadores de riego, conductores y trabajadores de fábrica, se seleccionó e incluyó una muestra aleatoria de estas tres categorías laborales, quedando la población a estudio definitiva formada por 284 trabajadores. Los operarios de maquinaria, de mantenimiento y los puchos (trabajadores que recogen la caña ya cortada) fueron excluidos, de modo que en la población final a estudio están representadas 7 de las 10 categorías laborales iniciales. Los cortadores de caña, cortadores de semillas, plantadores de semillas, y los aplicadores de agroquímicos son los trabajadores subcontratados. Los trabajadores de riego, los conductores y los trabajadores de fábrica son trabajadores temporales, subcontratados y/o permanentes. A lo largo del informe, en general nos referiremos a esta parte de la población de estudio ($n = 284$) como "los trabajadores del ISA."

Por otro lado, analizamos las muestras de una segunda población de estudio en el ISA formada por 47 demandantes de empleo aleatoriamente seleccionados de entre los 59 aspirantes que, según los datos del ISA, en el screening pre-zafra presentaron una cifra de creatinina sérica superior a 1,4 mg/dl. Evidentemente, estos trabajadores no se sometieron a la fase del estudio zafra-avanzada por no estar entonces contratados. Este segundo grupo de 47 trabajadores se estudió por el interés de evaluar los biomarcadores de daño renal en un subgrupo de trabajadores con cifras elevadas de creatinina antes de la zafra. A lo largo del informe, en general nos referiremos a esta parte de la población de estudio ($n = 47$) como "aplicantes al ISA."

En la Tabla 1 se resumen las características de los 284 trabajadores del ISA estudiados antes y después de la zafra, así como de los 47 demandantes de empleo con cifras elevadas de creatinina estudiados solamente antes del comienzo de la zafra.

2.2.2 Mineros, trabajadores de la construcción y estibadores

Al mismo tiempo que la toma de muestras zafra-avanzada de los trabajadores del ISA, se seleccionó otra población de 164 trabajadores de otros tres sectores industriales diferentes del Occidente de Nicaragua y que no habían trabajado nunca en la caña de azúcar. El estudio de los 51 mineros, 60 trabajadores de la construcción y los 53 estibadores se realizó en sus respectivos lugares de trabajo entre mayo y junio de 2011. No fue posible realizar esta parte del estudio a la vez que la toma de muestras pre-zafra de los trabajadores del ISA.

Tabla 1. Características de la población a estudio

	Trabajadores del ISA	Demandantes de empleo del ISA	Mineros	Trabajadores de la construcción	Estibadores
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Total	284 (100%)	47 (100%)	51 (100%)	60 (100%)	53 (100%)
Edad					
18-25	57 (20%)	5 (11%)	1 (2%)	15 (25%)	6 (11%)
25-34	113 (40%)	27 (57%)	21 (41%)	20 (33%)	13 (25%)
35-44	64 (23%)	10 (21%)	18 (35%)	9 (15%)	15 (28%)
45-54	35 (12%)	3 (6%)	10 (20%)	12 (20%)	11 (21%)
55-63	15 (5%)	2 (4%)	1 (2%)	4 (7%)	8 (15%)
Sexo					
Hombre	254 (89%)	47 (100%)	48 (94%)	60 (100%)	53 (100%)
Mujer	30 (11%)	0 (0%)	3 (6%)	0 (0%)	0 (0%)
Departamento de residencia					
Chinandega	264 (93%)	ND	1 (2%)	60 (100%)	53 (100%)
León	18 (6%)	ND	50 (98%)	0 (0%)	0 (0%)
Missing	2 (1%)	ND	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Categoría laboral					
Cortador de caña	51 (18%)	18 (38%)			
Sembrador/resembrador	28 (10%)	3 (6%)			
Cortador de semilla	26 (9%)	13 (28%)			
Trabajador de fábrica	59 (21%)	0 (0%)			
Aplicador de agroquímicos	29 (10%)	0 (0%)			
Trabajador de riego	50 (18%)	2 (4%)			
Conductor	41 (14%)	0 (0%)			
Operario de maquinaria	0 (0%)	0 (0%)			
Operario de mantenimiento	0 (0%)	0 (0%)			
Pucho	0 (0%)	11 (23%)			

ND = No Disponible

Los trabajadores de la industria de la construcción incluyeron obreros relacionados con varios aspectos de la construcción de casas tradicionales y edificios comerciales. Los trabajadores de la industria minera estaban formados principalmente por obreros y operadores que trabajaban en la mina y sus alrededores. Los trabajadores portuarios fueron seleccionados de entre aquellos que pertenecían a sindicatos que crean bolsas de trabajo y llaman a estos trabajadores que realizan

tareas manuales pesadas cuando un barco requiere asistencia. Los trabajadores del puerto de nuestra población de estudio no trabajaban para la institución gubernamental, *La Portuaria*, donde el uso de grandes máquinas es más común y el trabajo es por tanto de carácter menos intensivo.

Los protocolos de investigación en este caso fueron los mismos que los usados con los trabajadores de la caña de azúcar, incluyendo tanto extracción de muestras de sangre y recogida de muestras de orina, como un cuestionario sobre prácticas laborales, síntomas urinarios e hidratación.

En la Tabla 1 se recogen las características de los 51 mineros, 60 trabajadores de la construcción y 53 estibadores a los que se estudió en la fase zafra-avanzada.

2.3 Recogida y análisis de muestras de sangre y orina

2.3.1 Extracción de sangre y recogida de muestras de orina

La recogida de muestras de sangre y orina de los trabajadores del ISA pre-zafra, fue realizada por personal de la investigación en el mismo edificio y a la vez que el personal del ISA realizaba el screening pre-zafra. La recogida de muestras zafra-avanzada de los trabajadores del ISA, los mineros, los trabajadores de la construcción y los estibadores, se realizó en sus respectivos lugares de trabajo (en los campos de cultivo, las fábricas, etc.). A todos los trabajadores de campo del ISA se les tomaron las muestras antes de comenzar su turno de la jornada laboral. A la mayoría de los trabajadores de la fábrica y conductores también se les tomaron las muestras antes de comenzar su jornada, sin embargo a algunos de los trabajadores de la fábrica se les tomaron a media mañana, cuando llevaban trabajando unas horas, y a algunos conductores se les tomaron a primera hora de la mañana tras concluir el turno nocturno. A todos los estibadores y a los trabajadores de la construcción se les realizó la toma de muestras antes de la jornada laboral, no así a los mineros, a algunos de los cuales se les tomaron las muestras a media mañana tras unas horas de trabajo.

Antes de la recogida de muestra de orina, los sujetos se lavaban las manos con jabón, y la zona perineal y genital con una toallita impregnada en alcohol. Se pidió a cada participante que orinase en un bote estéril de 100 ml. En la toma de muestras zafra-avanzada de los trabajadores del ISA, se recogió orina de cada sujeto de la misma manera en un bote estéril de 100 ml y después en un segundo bote de plástico de 100 ml para el cultivo de la orina y el análisis de metales. Estos botes no tenían piezas de metal, ni tapones con adhesivo, ni conservantes. Todas las muestras de orina se transportaron refrigeradas al Centro de Salud de Chichigalpa donde se obtuvieron alícuotas y se almacenaron a -20°C antes de ser transportadas al Centro Nacional de Diagnóstico de Referencia (CNDR) en Managua para su almacenamiento a -80°C .

La extracción de las muestras de sangre la realizaron flebotomistas experimentados recogiendo de cada sujeto un Vacuette® K₃EDTA de 4 ml y dos Vacuette® de tapón rojo de 8 ml (todos los tubos libres de plomo). Tras la extracción se procedió a agitar los tubos 10 veces para asegurar la correcta mezcla de la sangre con el agente anticoagulante y el coagulante. Todas las muestras se transportaron en nevera al Centro de Salud de Chichigalpa, donde los tubos de tapón rojo se centrifugaron 5 minutos a 3500 rpm, tras lo cual se transfirió el suero a crioviales de 1,5 ml (Greiner Bio-One). Las muestras de suero y las de sangre de los tubos K₃EDTA se almacenaron a -20°C hasta su transporte al CNDR de Managua donde la sangre fue almacenada a -20°C y el suero a -80°C.

2.3.2 Análisis de tiras reactivas de orina

Cada tira reactiva de orina (Combur 10UX[®], Roche Diagnostics) se sumergió en un bote de orina y posteriormente se introdujo en el lector de tiras reactivas (Urisys 1100, Roche Diagnostics). Los resultados de las medidas de las tiras (densidad, pH, esterasa leucocitaria, nitritos, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, urobilinógeno, bilirrubina, sangre), se grabaron en la hoja de recogida de datos.

2.3.3 Análisis de la creatinina sérica

El análisis se realizó en el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR), que pertenece al Ministerio de Salud de Nicaragua (MINSa). Los niveles séricos de creatinina se midieron utilizando un test cinético con ácido pícrico en condiciones de alcalinidad (Creatinine Jaffé Gen. 2. Cobas Integra 400. Roche Diagnostics). Para corregir la reacción no específica con los cromógenos pseudo-creatinina del suero, como los cuerpos cetónicos y las proteínas, se aplicó un factor de corrección automático de -18 $\mu\text{mol/l}$ (-0,2 mg/dl) a los resultados, como parte del control de calidad interno diseñado por el fabricante. Los resultados finales se expresaron en miligramos de creatinina por decilitro de suero (mg/dl).

2.3.4 Análisis de biomarcadores de daño renal y de creatinina en orina

Las muestras de orina se enviaron al Departamento de Nefrología e Hipertensión del Hospital Infantil de Cincinnati (Cincinnati, OH, USA) para el análisis de creatinina, albúmina, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), N-acetil-D-glucosaminidasa (NAG) e Interleukina-18 (IL-18). La creatinina urinaria se analizó con el propósito de ponderar otros biomarcadores urinarios según la dilución de la orina. Los parámetros NGAL, NAG e IL-18 se consideran marcadores de daño tubular; su interpretación se explica más adelante.

La creatinina urinaria y la albúmina se midieron por inmunoturbidimetría y una modificación colorimétrica de la reacción de Jaffé respectivamente, en un analizador químico Siemens Dimension Xpand plus HM (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL). Los niveles de creatinina urinaria se expresaron en gramos por litro de orina (g/l) estando todos los valores por

encima del límite de detección. La albúmina urinaria se expresó en miligramos por litro de orina (mg/l) con un límite de detección de 1,3 mg/l. La razón albúmina/creatinina urinaria (RAC), se calculó en miligramos de albúmina por gramo de creatinina (mg/g).

Para medir la actividad de la NAG se usó un test colorimétrico (Roche Diagnostics, USA), incubando 5 µl de muestra con 100 µl de solución de sustrato (3-cresolsulfon-ftaleinil-N-acetil-b-D-glucosaminida) durante 20 minutos a 37°C. Para detener la reacción se utilizó una reacción de carbonato de sodio y una densidad óptica de 580 nm. Los valores de densidad óptica se sustrajeron del control blanco y la actividad de la NAG se calculó en unidades por litro de orina (U/l) pero para el análisis se convirtió a unidades por gramo de creatinina (U/g). Todos los valores superaron el límite de detección.

Siguiendo las instrucciones del fabricante, la NGAL (Bioporto, Gentofte, Denmark) y la IL-18 (MBL, Intl., Woburn, MA) se midieron mediante test de ELISA. La NGAL fue recogida en nanogramos por mililitro de orina (ng/ml), pero para el análisis se convirtió a microgramos por gramo de creatinina (µg/g). Todos los valores de NGAL superaron el límite de detección. La IL-18 se recogió en picogramos por mililitro (pg/ml) de orina convirtiéndola a nanogramos por gramo de creatinina (ng/g) para el análisis. El límite de detección de la IL-18 fue 4 pg/ml.

2.3.5 Análisis de metales pesados

Las muestras de orina y sangre se enviaron al Centro de Toxicología del Instituto Nacional de Salud Pública de Québec (INSPQ), Canadá, para el análisis de metales pesados. Dicho laboratorio está acreditado con la ISO 17025 y utiliza numerosos programas externos de control de calidad como el Programa Externo de Garantía de la Calidad alemán y los programas de aptitud de detección de plomo y otros compuestos (LAMP) del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

Se analizaron los niveles de cadmio, uranio y arsénico (total) en orina. Se hizo una alícuota de 500 µl en dilución 1:20 en ácido nítrico y se analizó mediante espectrometría de masas con plasma de acoplamiento inducido (ICP-MS). Se incorporó un estándar interno para mejorar la precisión y se realizó la calibración con matriz orina. Los límites de detección fueron 0,09 µg/l en el caso del cadmio, 0,01 µg/l para el uranio y 0,22 µg/l para el arsénico. Para facilitar la comparación con otros valores de referencia, los metales en orina se expresaron en microgramos por litro de orina (µg/l) y no se ponderaron con la creatinina (µg/g creatinina). Sin embargo, en los modelos estadísticos, la creatinina urinaria se incluyó como covariable para ajustar por la dilución de la orina.

El plomo se analizó en sangre total. Se realizó una dilución 1:20 en una solución hidróxido de amonio/Triton-X de una alícuota de 500 µl y se analizó mediante ICP-MS. Se añadió un estándar interno para mejorar la precisión y se calibró con matriz sangre. El límite de detección fue 0,22

$\mu\text{g/l}$. Para facilitar la comparación con otros valores de referencia, el plomo en sangre se expresó en microgramos por decilitro ($\mu\text{g/dl}$).

2.3.6 Cultivos de orina

En la fase zafra-avanzada, las muestras recogidas a un subgrupo de 114 trabajadores del ISA se llevaron refrigeradas (2-8°C) a la UNAN-León, donde se les realizó un examen de microscopía y se cultivaron dentro de las 3 horas siguientes a la recogida. Para el screening se seleccionó a los trabajadores que habían referido padecer síntomas urinarios en las anteriores 24 horas o si sus análisis con tiras reactivas de orina indicaban la presencia de esterasa leucocitaria. El subgrupo de trabajadores seleccionados también incluyó trabajadores que no presentaban ninguna de las dos alteraciones. La tabla 2 resume las características de los 103 hombres y 11 mujeres seleccionados para los cultivos de orina.

Tabla 2. Características de los trabajadores seleccionados para cultivos de orina

		Hombres				Mujeres			
		Síntomas			Total	Síntomas			Total
		Pos	Neg	Missing		Pos	Neg	Missing	
Esterasa leucocitaria	Pos	9	18	3	30	0	8	0	8
	Neg	20	51	2	73	3	0	0	3
Total		29	69	5	103	3	8	0	11

En primer lugar un microbiólogo realizó el examen microscópico de la muestra, informando de las alteraciones. A continuación, se cultivó la orina para valorar la presencia de bacterias. Se determinó el cultivo como positivo si había un crecimiento de al menos 100.000 colonias, o si el crecimiento era al menos de 20.000 colonias con otros factores tales como los nitratos o grandes cantidades de leucocitos en la orina.

2.4 Cuestionarios

En la fase pre-zafra, los participantes cumplieron un breve cuestionario sobre características personales y una breve historia laboral. En la fase zafra-avanzada, los participantes cumplieron un cuestionario más extenso con una historia laboral más detallada, una encuesta sobre síntomas experimentados en las últimas 24 horas y en los 3 meses previos, y preguntas sobre los hábitos de hidratación y de consumo de alcohol. El personal del equipo del estudio se encargó de administrar dichos cuestionarios.

2.5 Análisis de datos

Los datos de biomarcadores fueron evaluados con el software estadístico SAS (versión 9.1 - Cary, NC). La distribución de cada biomarcador se representó mediante gráficos y medidas

resumen. Cuando el valor era inferior al límite de detección (LOD), éste se sustituyó por el LOD dividido por la raíz cuadrada de 2. Antes del análisis se realizó la transformación a logaritmos neperianos de aquellos biomarcadores con distribución logarítmica normal para cumplir con las asunciones de normalidad.

Para evaluar los predictores de los biomarcadores de la exposición a metales, daño renal e IRC, se utilizaron modelos de regresión lineal. En el caso de los trabajadores del ISA, la categoría profesional se utilizó como predictor principal en modelos separados para evaluar biomarcadores pre-zafra, zafra-avanzada y “cambio durante la zafra”. “Cambio durante zafra” fue una variable secundaria obtenida restando la media pre-zafra a la correspondiente zafra-avanzada de cada trabajador. Dado que a cada trabajador se le tomaron muestras en dos momentos, se realizaron análisis similares usando modelos lineales de efectos mixtos con una estructura matricial de covarianza con simetría compuesta. La edad y el sexo se incorporaron como covariables en todos los modelos que evaluaban los biomarcadores de daño renal e IRC. En el caso de los trabajadores de otras industrias, la edad se incluyó como covariable en todos los modelos pero no el sexo ya que tan solo 3 de los 164 trabajadores eran mujeres.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Esta sección está dividida en seis apartados: (1) biomarcadores de IRC, que incluye creatinina sérica y tasa de filtración glomerular estimada (eTFG); (2) biomarcadores urinarios de daño renal, que incluyen RAC urinaria, NGAL, IL-18, y NAG; (3) análisis de síntomas autorreferidos; (4) análisis de infección e inflamación, que incluye los resultados de las tiras reactivas de orina y de los cultivos; (5) biomarcadores de exposición a metales: plomo, cadmio, uranio y arsénico; y (6) análisis de los hábitos de hidratación y de consumo de alcohol. (Ver sección anterior 2.2.1 para la descripción de los trabajadores de ISA y la Sección 2.2.2 para la descripción de los trabajadores en otras industrias.)

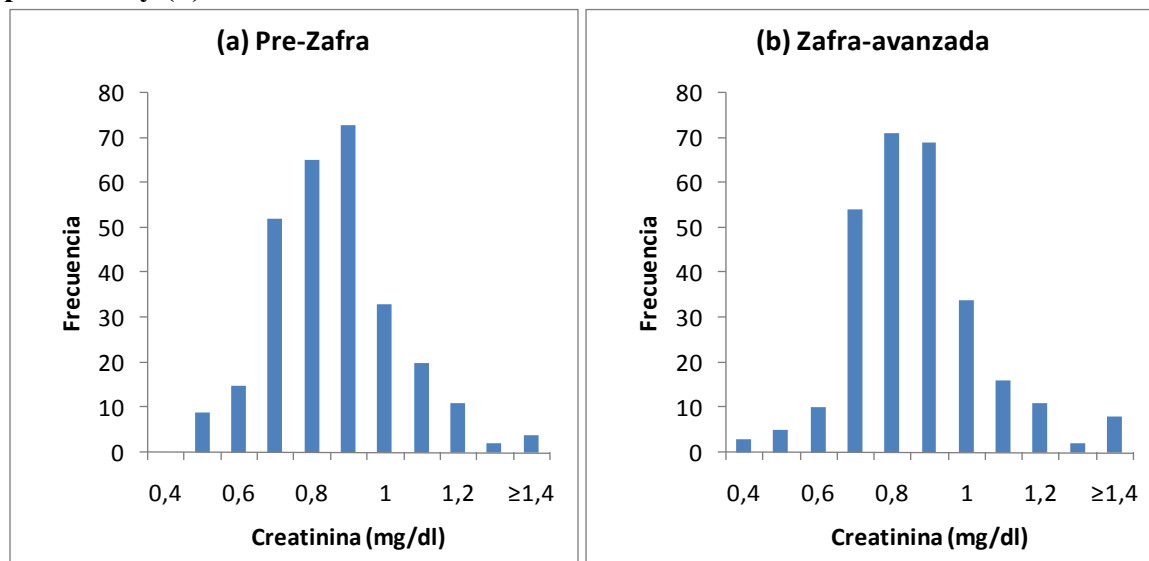
3.1 Biomarcadores de IRC

3.1.1 *Creatinina sérica*

El test de creatinina sérica es el más utilizado para valorar la función renal. La creatinina es un producto de la degradación de la creatina fosfato en el músculo, y el cuerpo la produce a una tasa constante que depende de la masa muscular. Las personas con mayor masa muscular producen más creatinina al día que las que tienen poca masa muscular, por ello, en general, los hombres presentan niveles mayores de creatinina sérica que las mujeres. La creatinina se filtra libremente en los glomérulos y, en condiciones normales, no se reabsorbe en los túbulos en cantidad apreciable. También una cantidad significativa aunque pequeña, se secreta activamente. El rango de normalidad de la creatinina sérica puede ir desde aproximadamente 0,6 mg/dl en mujeres hasta 1,4 mg/dl en individuos muy musculosos (Antunes et al. 2004). El rango de normalidad está afectado por factores como la masa muscular, medicamentos que afectan la secreción tubular de creatinina y la dieta (Rigalleau et al. 2011).

En la Figura 2 se muestra la distribución de la creatinina sérica pre-zafra (Figura 2a) y zafra-avanzada (Figura 2b) de los 284 trabajadores del ISA. El número de trabajadores con creatinina ≥ 1.2 mg/dl aumentó de 6 en pre-zafra (2%) a 10 trabajadores en la fase zafra-avanzada (3.5%): 6 de los 51 cortadores de caña (12%), 3 de los 26 sembradores de semilla (12%) y 1 de los 50 trabajadores de riego (2%). Estas cifras representan una estimación válida de la prevalencia de la creatinina sérica elevada en nuestra población a estudio de 284 trabajadores del ISA, pero no es válida para los trabajadores del ISA en general por las razones explicadas en la Sección I (Introducción), la Sección II (Métodos), y la Sección IV (Límites).

Figura 2. Distribución de creatinina sérica (mg/dl) en trabajadores de la caña de azúcar (a) pre-zafra y (b) zafra-avanzada



En la Tabla 3 se presentan las cifras de creatinina sérica de los 284 trabajadores del ISA distribuidas por categoría laboral. Los datos pre-zafra, zafra-avanzada y “cambio durante la zafra” se presentan por separado. La concentración de creatinina aumentó al menos 0,3 mg/dl durante la zafra en 13 trabajadores (4,6%). La magnitud de esta cifra hace que sea improbable que se deba a variabilidad metodológica. No se toman en cuenta las diferencias por edad o sexo en los datos crudos que se muestran en esta tabla, por lo que es posible que no coincidan con los resultados de los modelos multivariantes de la Tabla 4.

Tabla 3. Creatinina sérica (mg/dl) de los trabajadores de la caña de azúcar

Categoría laboral en el ISA	n	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
		Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
Cortadores de caña	51	0,89	0,6 - 1,5	0,96	0,5 - 2,7	0,07	-0,5 - 2,0
Cortadores de semilla	26	0,78	0,5 - 1,5	0,85	0,5 - 1,5	0,06	-0,1 - 0,4
Trabajadores de riego	50	0,78	0,5 - 1,2	0,85	0,6 - 1,8	0,06	-0,1 - 1,0
Conductores	41	0,87	0,5 - 1,2	0,80	0,5 - 1,1	-0,06	-0,4 - 0,1
Sembradores	28	0,67	0,4 - 1,1	0,66	0,4 - 1,2	-0,01	-0,2 - 0,3
Aplicadores de agroquímicos	29	0,80	0,6 - 1,1	0,82	0,6 - 1,2	0,03	-0,1 - 0,3
Trabajadores de fábrica	59	0,82	0,4 - 1,4	0,79	0,3 - 1,1	-0,02	-0,7 - 0,4

Para determinar si existían diferencias en las concentraciones de creatinina sérica de los trabajadores del ISA según categoría laboral, edad, sexo o departamento de residencia, se usaron modelos de regresión lineal. Como era de suponer, las concentraciones de creatinina sérica fueron significativamente superiores en los sujetos de mayor edad y entre los hombres. Por ello, la edad y el sexo se mantuvieron como covariables en los modelos estadísticos. Dado que no se encontraron diferencias en las concentraciones en León comparados con Chinandega, ajustando por edad y sexo, el lugar de residencia se excluyó del modelo.

En la Tabla 4 se presentan los resultados de 3 modelos diferentes de regresión lineal que evalúan diferencias en creatinina sérica según categoría laboral, tomando a los trabajadores de fábrica como grupo de referencia. El símbolo β indica la diferencia media entre los trabajadores de cada categoría con respecto a los trabajadores de fábrica; los valores de p menores o iguales 0,05 indican que existen diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Análisis multivariante de creatinina sérica (mg/dl) según categoría laboral

Categoría laboral del ISA	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
	β	p	β	p	β	p
Cortadores de caña	0,08	0,01	0,18	<0,0001	0,10	0,01
Cortadores de semilla	0,06	0,2	0,17	0,007	0,11	0,05
Trabajadores de riego	-0,03	0,4	0,07	0,1	0,10	0,02
Conductores	0,03	0,3	-0,01	0,8	-0,05	0,3
Sembradores	-0,03	0,6	0,03	0,7	0,05	0,4
Aplicadores de agroquímicos	-0,02	0,5	0,03	0,6	0,05	0,3
Trabajadores de fábrica	referencia		referencia		referencia	

Análisis ajustado por edad y sexo

En la fase pre-zafra, los cortadores de caña de azúcar y los cortadores de semilla tuvieron las cifras más elevadas de creatinina sérica en comparación con las demás categorías laborales, siendo esta diferencia significativa solo en el caso de los cortadores de caña ($p=0,01$). Cuando restringimos el análisis solo a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y trabajadores de fábrica) los sembradores presentaron los niveles de creatinina sérica pre-zafra más bajos y las diferencias por categoría laboral continuaban siendo estadísticamente significativas ($p=0,002$). Estos resultados son consistentes con nuestra observación de que los cortadores de caña (38%) y los cortadores de semilla (28%) son la mayoría de los 47 demandantes de empleo con cifras de creatinina sérica $\geq 1,4$ mg/dl, según los datos del screening pre-zafra del ISA.

Este análisis pre-zafra muestra que cuando los trabajadores son contratados como cortadores de caña al comienzo de la zafra, sus cifras de creatinina sérica ya son significativamente mayores que las de los contratados para desempeñar otros trabajos. Sin embargo, en este análisis pre-zafra, la categoría laboral no es tan relevante dado que la medida de creatinina sérica fue previa al comienzo del trabajo en las respectivas categorías. De este modo, es posible que la cifra de creatinina sérica pre-zafra en los cortadores de caña fuese superior porque estos trabajadores hubieran trabajado anteriormente en esa categoría laboral, o bien porque estos trabajadores tuvieran otras características que influyesen en los niveles elevados de creatinina sérica.

Para abordar esta cuestión, se analizaron los niveles de creatinina sérica pre-zafra de los 51 cortadores de caña según si habían trabajado para el ISA durante el año previo o no. Los 26 cortadores de caña que sí habían trabajado en el ISA tuvieron una media de creatinina sérica de (0,95 mg/dl), cifra superior a la de los que no habían trabajado en el año previo (0,84 mg/dl), siendo esta diferencia cercana a la significación estadística ($p=0,06$). De esos 26 trabajadores, 23

habían trabajado el año anterior también como cortadores de caña, 2 como cortadores de semilla y 1 como desmalezador. Estos resultados sugieren que el haber trabajado previamente en el ISA como cortador de caña está relacionado con presentar mayores niveles de creatinina sérica antes de la siguiente temporada de zafra.

En la fase zafra-avanzada, los cortadores de caña y los cortadores de semilla también presentaron los niveles más elevados de creatinina sérica, siendo estas diferencias con respecto a los trabajadores de fábrica significativas. Cuando restringimos el análisis sólo a trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y los trabajadores de fábrica), los aplicadores de agroquímicos presentaron los niveles más bajos de creatinina sérica al final de la zafra y las diferencias entre categorías laborales continuaron siendo estadísticamente significativas ($p=0,03$). A diferencia con el análisis pre-zafra, en la fase zafra-avanzada, la categoría laboral tiene mayor relevancia ya que la creatinina sérica se midió tras haber desempeñado el trabajo.

Los grupos de cortadores de caña, cortadores de semilla y trabajadores de riego tuvieron los mayores incrementos en la creatinina sérica durante la zafra. La media de los incrementos de creatinina sérica de estos trabajadores fue aproximadamente 0,1 mg/dl mayor que en el grupo de referencia (trabajadores de fábrica), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Cuando restringimos el análisis sólo a trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y los trabajadores de fábrica), la media de los incrementos en la creatinina sérica por categoría laboral fueron consistentes con las diferencias observadas por categoría laboral en la pre-zafra y en la zafra avanzada (es decir, los cortadores de semilla obtuvieron los mayores incrementos y los aplicadores de agroquímicos los menores), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Si agrupamos los trabajos en tres grupos y los ordenamos según el cambio en la creatinina sérica durante la zafra quedaría de la siguiente manera:

conductores/trabajadores de fábrica < aplicadores de agroquímicos/sembradores < trabajadores de riego/cortadores de caña/cortadores de semilla

En la Tabla 5 se muestran las cifras de creatinina sérica zafra-avanzada de los 51 mineros, 60 trabajadores de la construcción y 53 estibadores. A estos trabajadores solo se les recogió muestras una vez. Dado que fue al mismo tiempo que la fase zafra-avanzada del ISA; para facilitar la comprensión del estudio, también utilizaremos esta denominación en el caso de los trabajadores de otras industrias. La creatinina sérica resultó $\geq 1,2$ mg/dl en 6 mineros (12%), 6 trabajadores de la construcción (10%) y 7 estibadores (13%). Como en el caso anterior, los datos aquí mostrados son crudos y no se muestran las diferencias por edad ni sexo.

Tabla 5. Creatinina sérica (mg/dl) en trabajadores de otros sectores industriales

Industria	n	Media	Rango
Estibadores	53	0,95	0,6 - 2,9
Mineros	51	0,91	0,6 - 2,0
Construcción	60	0,89	0,5 - 4,1

La Tabla 6 muestra el modelo de regresión lineal que evalúa las diferencias en creatinina sérica según sector industrial ajustado por edad. El grupo de trabajadores de la construcción se tomó como grupo de referencia. No se encontraron diferencias significativas en creatinina sérica entre estibadores, mineros y trabajadores de la construcción. Los trabajadores de la caña de azúcar no se incluyeron en esta comparación ya que habría supuesto un sesgo debido al programa de vigilancia de salud del ISA que no se desarrolla en estas otras industrias.

Tabla 6. Análisis multivariante de la creatinina sérica (mg/dl) por sector industrial

Industria	Zafra-avanzada	
	β	p
Estibadores	0,01	0,95
Mineros	0,003	0,97
Construcción	referencia	

Análisis ajustado por edad

3.1.2 Tasa de Filtrado Glomerular estimada (eTFG)

La Tasa de Filtrado Glomerular estimada (eTFG) es una medida del volumen de sangre que pasa por los glomérulos renales por minuto. La estimación de la eTFG es la medida recomendada por la National Kidney Foundation para diagnosticar enfermedad renal. Además, es un buen indicador de la efectividad de la filtración renal, de modo que un descenso en la eTFG puede significar progresión a IRC. La eTFG y los niveles de creatinina sérica están relacionados ya que los glomérulos filtran creatinina de la sangre, de modo que un descenso en la función de los glomérulos habitualmente se acompaña de elevación en los niveles de creatinina sérica (Rigalleau et al. 2011). Una eTFG < 60 ml/min por 1,73 m² indica un descenso moderado de la función renal y se toma como valor de corte para definir el estadio 3 de IRC.

La eTFG se calculó usando la ecuación 'Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration' (CKD-EPI) (Levey et al. 2009) porque ha demostrado estar menos sesgada y ser más precisa que la 'Modification of Diet in Renal Disease Study' (MDRD), especialmente cuando la eTFG es > 60 ml/min/1,73 m² (Stevens et al. 2010). La ecuación CKD-EPI es como sigue:

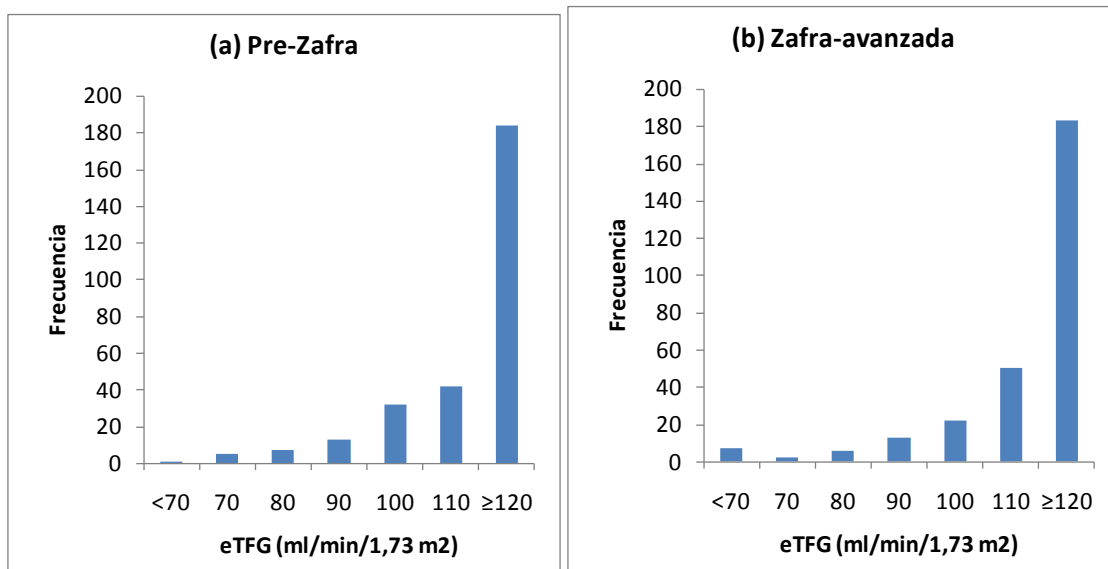
$$eTFG = 141 \times \min(S_{cr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Edad} \times 1,018_{[en\ mujeres]} \times 1,159_{[en\ raza\ negra]}$$

Donde Scr es creatinina sérica (mg/dl), κ es 0,7 en mujeres y 0,9 en hombres, α es -0,329 en mujeres y -0,411 en hombres, min indica el valor mínimo de Scr/ κ o 1, y max indica el valor máximo de Scr/ κ o 1. En los casos en los que eTFG fue > 120 ml/min/1,73 m², se asignó un valor máximo de 120 ml/min/1,73 m².

La Figura 3 muestra la distribución de las eTFG pre-zafra (Figura 3a) y zafra-avanzada (Figura 3b) de los 284 trabajadores del ISA. El número de trabajadores con eTFG < 60 ml/min/1,73 m² aumentó de 1 pre-zafra (0,4%) a 7 zafra-avanzada (2,5%): 3 de 51 cortadores de caña (6%), 3 de 26 cortadores de semilla (12%), y 1 de 50 trabajadores de riego (2%). Estas cifras son una buena

estimación de la prevalencia de IRC (estadío 3 o superior) en nuestra población de 284 trabajadores del ISA, pero no es válida como estimación de prevalencia en los trabajadores del ISA en general por las razones explicadas en la Sección I (Introducción), la Sección II (Métodos), y la Sección IV (Límites).

Figura 3. eTFG (ml/min/1,73 m²) (a) pre-zafra y (b) zafra-avanzada en trabajadores de la caña de azúcar



En la Tabla 7 se resumen los datos de eTFG de los 284 trabajadores del ISA según categoría laboral. Los datos pre-zafra, zafra-avanzada y “cambio durante la zafra” se presentan por separado. En estos datos crudos no se tiene en cuenta la edad ni el sexo, por lo que puede que no coincidan con los resultados de los modelos multivariantes que se presentan en la Tabla 8. Como era de esperar, los 46 trabajadores seleccionados por sus elevados niveles de creatinina sérica en la fase pre-zafra presentaron una media de eTFG de 79 ml/min/1,73 m² y eTFG mínimas de 27 ml/min/1,73 m², ambas inferiores que las de los trabajadores del ISA.

Tabla 7. eTFG(ml/min/1,73 m²) en trabajadores de la caña de azúcar

Categoría laboral del ISA	n	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
		Media	Mínimo	Media	Mínimo	Media	Rango
Cortadores de caña	51	108	61	104	29	-4,1	-90 - 34
Cortadores de semilla	26	109	50	105	50	-4,0	-31 - 3
Trabajadores de riego	50	115	84	112	46	-2,9	-63 - 9
Conductores	41	104	67	108	78	3,9	-9 - 30
Sembradores	28	116	90	115	80	-0,9	-34 - 23
Aplicadores de agroquímicos	29	113	74	112	82	-1,6	-23 - 8
Trabajadores de fábrica	59	110	69	112	76	2,0	-16 - 45

Para determinar si existían diferencias en las eTFG entre las distintas categorías laborales del ISA se usaron modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. En la Tabla 8 se muestran

los resultados de los tres modelos tomando a los trabajadores de fábrica como grupo de referencia. Los valores β indican la diferencia media de cada grupo de trabajadores con respecto al grupo de referencia y los valores p iguales o inferiores a 0,05 indican que las diferencias encontradas son estadísticamente significativas.

Tabla 8. Análisis multivariante de eTFG(ml/min/1,73 m²)según categoría laboral del ISA

Categoría laboral del ISA	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
	β	p	β	p	β	p
Cortadores de caña	-5,0	0,03	-11,4	<0,0001	-6,4	0,006
Cortadores de semilla	-4,3	0,2	-12,0	0,002	-7,0	0,03
Trabajadores de riego	1,2	0,6	-4,1	0,1	-5,3	0,03
Conductores	-2,4	0,3	-0,1	0,9	2,3	0,4
Sembradores	2,4	0,5	-2,4	0,6	-4,4	0,2
Aplicadores de agroquímicos	2,5	0,3	-1,1	0,7	-3,6	0,2
Trabajadores de fábrica	referencia		referencia		referencia	

Análisis ajustado por sexo y edad

En la fase pre-zafra, los trabajadores contratados como cortadores de caña y cortadores de semilla presentaron las cifras medias de eTFG más bajas en comparación con las otras categorías laborales. Sin embargo, las diferencias con respecto al grupo de referencia fueron significativas solo en el caso de los cortadores de caña (diferencia de 5,0; p=0,03). Cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), los sembradores y los aplicadores de agroquímicos mostraron los niveles de eTFG más altos y las diferencias por categoría laboral fueron también estadísticamente significativas (p=0,008). Este hallazgo es consistente con nuestra observación de que los cortadores de caña (38%) y los cortadores de semilla (28%) constituían la mayoría de los 47 demandantes de empleo del ISA que presentaron cifras de creatinina sérica ≥ 1.4 mg/dl, según las mediciones del screening pre-zafra realizado por el ISA.

Este análisis de la eTFG pre-zafra indica que cuando los trabajadores son contratados como cortadores de caña al comienzo de la zafra, sus eTFG son significativamente menores que las de los trabajadores contratados para desempeñar otros trabajos. Sin embargo, en este análisis pre-zafra, la categoría laboral no es tan relevante dado que esa medida de eTFG es previa al comienzo del trabajo en las respectivas categorías. De este modo, es posible que la cifra de eTFG pre-zafra en los cortadores de caña fuese inferior porque estos trabajadores hubieran trabajado anteriormente en esa categoría laboral, o bien porque los trabajadores que demandan esta categoría laboral tuvieran otras características que influyesen en los niveles disminuidos de eTFG.

Para abordar esta cuestión, se analizaron los niveles de eTFG pre-zafra de los 51 cortadores de caña según si habían trabajado para el ISA durante el año previo o no. Los 26 cortadores de caña que sí habían trabajado en el ISA el año anterior tuvieron una media de eTFG de 8,4 ml/min/1,73 m², cifra significativamente inferior a la de los que no habían trabajado en el año

previo ($p=0,05$). Estos resultados sugieren que el haber trabajado previamente en el ISA como cortador de caña puede estar relacionado con presentar menores niveles de eTFG en la siguiente temporada de zafra, pero el mayor índice de masa muscular, que aumentaría la producción de creatinina, sería otra explicación posible.

Asimismo, en la fase zafra-avanzada, los cortadores de caña y los cortadores de semilla también presentaron valores medios de eTFG significativamente inferiores a los del grupo de referencia (los trabajadores de fábrica). Los cortadores de caña tuvieron cifras $11,4 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ($p<0,0001$) inferiores al grupo de referencia y los cortadores de semilla $12,0 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ($p=0,002$) inferiores también al grupo de referencia. Cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), los aplicadores de agroquímicos mostraron los niveles de eTFG en zafra-avanzada más altos y las diferencias por categoría laboral continuaron siendo estadísticamente significativas ($p=0,01$). A diferencia con el análisis pre-zafra, en este caso el análisis de las categorías laborales sí tiene relevancia dado que la eTFG se derivó de la medida de creatinina sérica obtenida al final de la zafra, tras haber realizado la actividad laboral correspondiente.

Los cortadores de semilla, cortadores de caña y trabajadores de riego presentaron las disminuciones en la eTFG durante la zafra más pronunciadas. Las disminuciones promedio de la eTFG en estos trabajadores fueron aproximadamente de 5 a $7 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ superiores a las de los trabajadores de fábrica (diferencias estadísticamente significativas). Si agrupamos las categorías laborales en 3 grupos y las ordenamos según la disminución de la eTFG durante la zafra:

Conductores/trabajadores de fábrica < sembradores/aplicadores de agroquímicos < trabajadores de riego/cortadores de caña/cortadores de semilla

En la Tabla 9 se presentan las cifras de eTFG zafra-avanzada de los 51 mineros, 60 trabajadores de la construcción y de los 53 estibadores. Presentaron $eTFG < 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ 3 mineros (6%), 3 trabajadores de la construcción (5%), y 4 estibadores (8%). Al igual que en los apartados anteriores, los datos aquí resumidos son crudos, sin tener en cuenta la edad ni el sexo.

Tabla 9. eTFG zafra-avanzada ($\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) en trabajadores de otros sectores industriales

Industria	n	Media	Mínimo
Mineros	51	103	39
Construcción	60	107	15
Estibadores	53	101	26

La Tabla 10 muestra los resultados de la regresión lineal que evalúa las diferencias en eTFG por sector industrial ajustado por edad. El sexo no se pudo incluir como covariable dado que tan solo 3 de los 164 trabajadores eran mujeres. En este caso se utilizó al grupo de trabajadores de la construcción como grupo de referencia. No se encontraron diferencias significativas en la eTFG entre estibadores, mineros y trabajadores de la construcción. Los trabajadores de la caña de azúcar no se incluyeron en esta comparación ya que habría supuesto un sesgo debido al programa de vigilancia de salud del ISA que no se desarrolla en estas otras industrias.

Tabla 10. Análisis multivariante de la eTFG zafra-avanzada (ml/min/1,73 m²) por sector industrial

Industria	β	p
Estibadores	-0,3	0,9
Mineros	-1,1	0,8
Construcción	referencia	

Análisis ajustado por edad

La prevalencia esperada de IRC en población menor de 60 años es bastante baja. Por ejemplo, en los Estados Unidos, la prevalencia de IRC (estadios 3 y 4) en hombres entre 20 y 59 años aproximadamente de 1% (Levey, 2009). Si seleccionamos una submuestra de nuestra población del ISA a estudio cogiendo tan solo hombres de entre 20 y 59 años, encontramos unas prevalencias de IRC (estadios 3 y 4) del 12% en cortadores de semilla y del 6% en cortadores de caña. Debido al programa de vigilancia de la salud del ISA, la prevalencia de nuestra población a estudio es, casi con total seguridad, inferior a la que se obtendría con todos los cortadores de semilla y los cortadores de caña del ISA. A su vez, si calculamos la prevalencia de los hombres de entre 20 y 59 años de nuestras muestras de trabajadores de otras industrias obtenemos que la prevalencia de IRC (estadios 3 y 4) es del 6% en los mineros, del 3% en los trabajadores de la construcción y del 8% en los estibadores. En resumen, la prevalencia de IRC en estos 5 trabajos es muy superior a la esperada para hombres adultos jóvenes.

3.2 Biomarcadores de daño renal

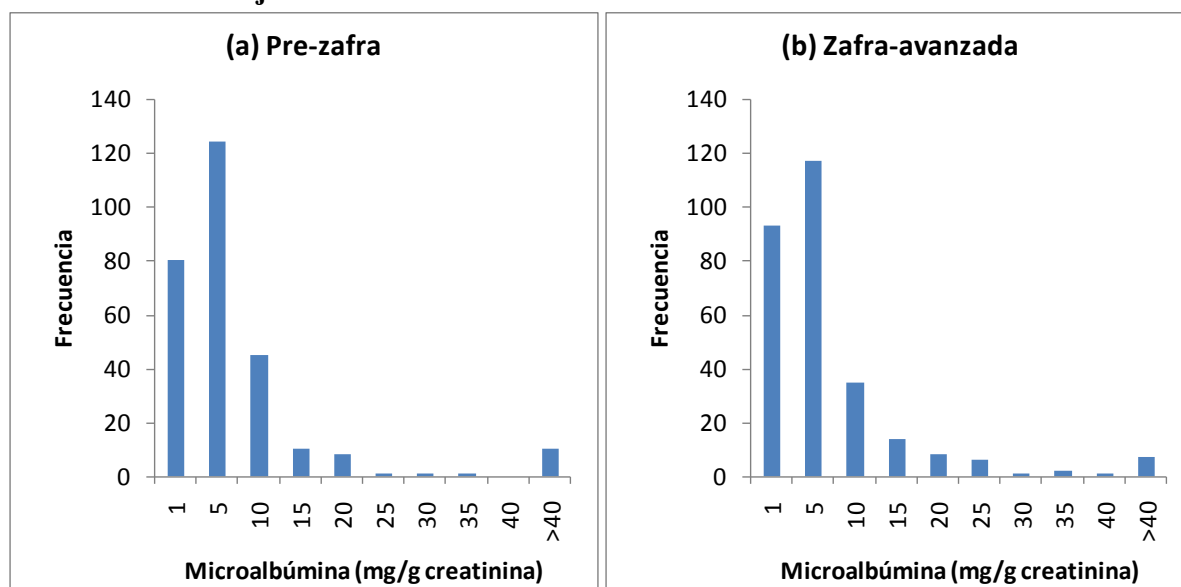
3.2.1 Razón Albúmina/Creatinina urinaria (RAC)

La albúmina urinaria elevada ponderada por la creatinina (RAC) es una medida de daño renal que indica aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas. La presencia de albúmina en la orina también puede deberse a disfunción tubular, por la incapacidad de los túbulos proximales de reabsorber toda la albúmina; en estos casos, la RAC urinaria es menor que en los de proteinuria glomerular. La albúmina es la proteína circulante más común en la sangre y no es normal su presencia en orina; en los casos de enfermedad glomerular (la causa más frecuente es la diabetes o las enfermedades renales glomerulares primarias), se filtran pequeñas cantidades de albúmina a la orina. Cuando la cantidad de albúmina filtrada por los capilares glomerulares supera la capacidad de los túbulos de reabsorberla, se produce la albuminuria. Los niveles muy bajos (RAC de 30-299 mg/g) se denominan microalbuminuria, y los niveles superiores (RAC>300 mg/g) se denominan macroalbuminuria. Esta última siempre indica enfermedad

glomerular significativa y se encuentra con frecuencia en nefropatías hipertensivas y diabéticas. La RAC calculada de una única muestra puntual de orina es equivalente a la medida en orina de 24 horas.

La Figura 4 muestra la distribución de la RAC urinaria pre-zafra (Figura 4a) y zafra-avanzada (Figura 4b) en los 284 trabajadores del ISA. El punto de corte que define RAC elevada es $RAC > 30$ mg/g creatinina (NKF,2002),se encontraron 12 trabajadores pre-zafra (4,2%) con esta condición y 10 zafra-avanzada (3,5%). Dado que esta variable tiene una distribución logarítmica se realizó la transformación a logaritmos neperianos antes del análisis.

Figura 4. Distribución de la RAC urinaria(mg/g creatinina) (a) pre-zafra y (b) zafra-avanzada en trabajadores de la caña de azúcar



La Tabla 11 resume las cifras de RAC de los 284 trabajadores del ISA según categoría laboral separados según la fase del estudio. Dado que es una distribución logarítmica, se presentan las medias geométricas (MG) de las concentraciones de RAC pre-zafra y zafra-avanzada. No se ha tomado en cuenta la edad ni el sexo en estos datos crudos por lo que puede que los resultados no coincidan con los de los modelos multivariantes de la Tabla 12. Los 47 demandantes de empleo del ISA a los que se les detectó creatinina sérica elevada pre-zafra, presentaron una MG de 6,0 mg/g creatinina y concentraciones máximas de RAC de 889 mg/g creatinina, resultados que son más elevados que los de los trabajadores del ISA, con 7 trabajadores (15%) con cifras por encima del punto de corte de 30 mg/g creatinina.

Tabla 11. RAC urinaria (mg/g creatinina) en trabajadores de la caña de azúcar

Categoría laboral del ISA	n	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
		MG	Máximo	MG	Máximo	Media	Rango
Cortadores de caña	51	3,4	621	1,7	16	-20	-619 - 14
Cortadores de semilla	26	3,0	136	3,1	115	4,8	-26 - 111
Trabajadores de riego	50	1,7	175	3,6	205	3,8	-8,5 - 31
Conductores	39	2,6	64	1,7	486	11	-12 - 422
Sembradores	28	3,9	129	1,1	127	-2,0	-38 - 17
Aplicadores de agroquímicos	28	1,9	150	2,4	29	-5,8	-121 - 19
Trabajadores de fábrica	59	2,1	20	1,3	35	-0,6	-11 - 16

Para determinar si existían diferencias significativas en las cifras de RAC, se utilizaron modelos de regresión lineal ajustando por sexo y edad. La tabla 12 muestra los resultados de tres modelos de regresión lineal diferentes que toman el grupo de trabajadores de la fábrica como grupo de referencia. Dado que a las concentraciones de RAC se les aplicó una transformación logarítmica previa al análisis, los valores exponenciales de β (e^{β}) se pueden interpretar como la diferencia multiplicativa entre cada categoría laboral y la de referencia.

Tabla 12. Análisis multivariante del ln(RAC) y del cambio en RAC (mg/g creatinina) según categoría laboral del ISA

Categoría laboral del ISA	Pre-zafra			Zafra-avanzada			Cambio durante la zafra	
	b	e^b	p	b	e^b	p	b	p
Cortadores de caña	0,5	1,6	0,09	0,3	1,3	0,2	-18,7	0,05
Cortadores de semilla	0,4	1,6	0,2	0,8	2,2	0,02	3,3	0,8
Trabajadores de riego	-0,3	0,8	0,3	1,1	3,0	<0.0001	5,4	0,6
Conductores	0,3	1,3	0,4	0,2	1,2	0,5	10,9	0,3
Sembradores	0,7	2,0	0,06	1,0	2,7	0,02	-4,9	0,7
Aplicadores de agroquímicos	-0,1	0,9	0,7	0,6	1,8	0,04	-4,9	0,7
Trabajadores de fábrica	referencia			referencia			referencia	

Ajustado por edad y sexo

En la fase pre-zafra, los trabajadores contratados como cortadores de caña o sembradores tuvieron las medias más elevadas de RAC en comparación con los demás trabajadores, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la categoría de referencia. Hallando el exponencial del valor $\beta=0,7$ de los sembradores, vemos que la RAC en este grupo es 2,0 veces mayor que la de los trabajadores de fábrica. Sin embargo, como hemos visto, las concentraciones de RAC pre-zafra fueron bastante bajas.

En la fase zafra-avanzada, las concentraciones de RAC de los trabajadores del riego, los sembradores, los cortadores de semilla y los aplicadores de agroquímicos fueron significativamente mayores que las de los trabajadores de fábrica, entre 1,8 y 3,0 veces mayores. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, las concentraciones de RAC zafra-avanzada fueron bastante bajas.

No se encontró evidencia de un aumento de RAC durante la zafra y la RAC urinaria no resultó ser un factor predictivo de la eTFG ($p=0.9$). En resumen, las concentraciones de RAC fueron bastante bajas, no aumentaron durante la zafra y no estaban asociadas a la eTFG, aportando poca evidencia del desarrollo de daño renal glomerular durante la zafra.

En la Tabla 13 se resumen los datos de RAC “zafra-avanzada” en estibadores, mineros y trabajadores de la construcción. 11 mineros (22%), 4 estibadores (7,5%), y 6 trabajadores de la construcción (10%), presentaron cifras de RAC > 30 mg/g de creatinina. En estos trabajadores, la RAC urinaria tiene una distribución logarítmica por lo que se transformó a logaritmos neperianos antes del análisis. Las concentraciones de RAC fueron superiores entre los mineros pero no se encontraron diferencias significativas con respecto a otros trabajadores ajustando por edad ($p=0,2$).

Tabla 13. RAC (mg/g creatinina) en los trabajadores de otros sectores industriales

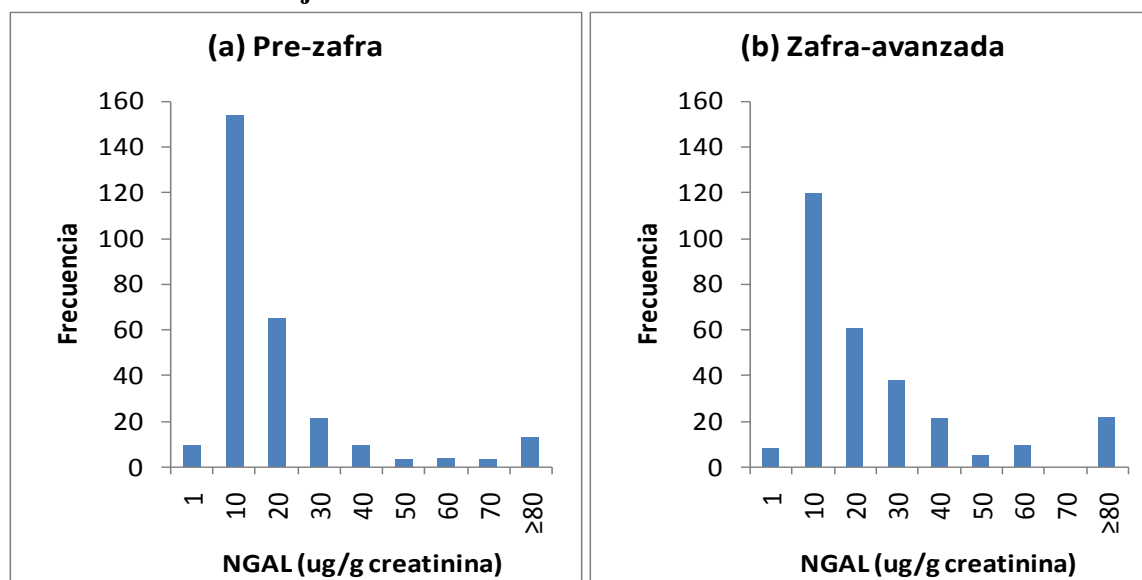
Industria	n	MG	Máximo
Estibadores	51	4,0	502
Mineros	60	2,7	124
Construcción	53	2,0	241

3.2.2 NGAL urinaria

La lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) es una proteína transportadora de iones producida en los túbulos distales de los riñones. La expresión de la NGAL está sustancialmente sobre regulada en los túbulos renales con daño agudo (Devarajan 2008). Esta proteína es fácilmente detectable tanto en suero como en orina unas horas después del daño renal, siendo útil para una detección más precoz de daño renal que la medida de creatinina sérica (Devarajan 2008). Es posible que la NGAL también identifique a los pacientes que desarrollarán IRC (Bolignano et al. 2009; Devarajan 2008).

La Figura 5 muestra la distribución de la NGAL pre-zafra (Figura 5a) y zafra-avanzada (Figura 5b) en los 284 trabajadores del ISA. Dado que la NGAL es un biomarcador bastante nuevo, todavía no existe un punto de corte para definir NGAL elevada. La NGAL urinaria tiene una distribución logarítmica por lo que se transformó antes de su análisis.

Figura 5. Distribución de NGAL urinaria ($\mu\text{g/g}$ creatinina) (a) pre-zafra y (b) zafra-avanzada en los trabajadores de la caña de azúcar



En la Tabla 14 se resumen los resultados de NGAL de los 284 trabajadores del ISA por categoría laboral. Los datos pre-zafra, zafra-avanzada y cambio durante la zafra, se presentan por separado. Debido a la distribución logarítmica, se muestran las medias geométricas (MG) de NGAL pre-zafra y zafra-avanzada. En esta tabla los datos se presentan crudos, sin tener en cuenta la edad ni el sexo por lo que puede que no coincidan los resultados con los de los modelos multivariantes que se muestran en la Tabla 15. Los 47 demandantes de empleo seleccionados por sus elevadas cifras de creatinina pre-zafra, tuvieron una media geométrica de $13 \mu\text{g/g}$ creatinina y concentraciones máximas de NGAL de 91 mg/g creatinina, resultados consistentes con los observados en los trabajadores del ISA.

Tabla 14. NGAL ($\mu\text{g/g}$ creatinina) en trabajadores de la caña de azúcar

Categoría laboral del ISA	n	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
		MG	Máximo	MG	Máximo	Media	Rango
Cortadores de caña	51	7,6	80	19	406	24	-58 - 400
Cortadores de semilla	26	16	118	15	156	-3,2	-65 - 130
Trabajadores de riego	50	7,2	660	14	335	8,9	-325 - 230
Conductores	39	6,8	34	7,7	36	0,7	-25 - 26
Sembradores	28	23	245	20	187	-3,2	-170 - 149
Aplicadores de agroquímicos	28	7,0	43	6,9	76	3,0	-27 - 70
Trabajadores de fábrica	59	7,2	174	7,2	165	3,5	-163 - 133

Para averiguar si las cifras de NGAL eran significativamente diferentes según categoría laboral, se utilizaron modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. En la Tabla 15 se presentan los resultados de tres modelos de regresión lineal diferentes que evalúan las diferencias en NGAL según la categoría laboral usando como categoría de referencia a los trabajadores de

fábrica. Dado que las concentraciones de NGAL se habían transformado a logaritmos neperianos para el análisis, los valores exponenciales de β (e^{β}) se pueden interpretar como la diferencia multiplicativa entre cada categoría laboral y la de referencia.

Tabla 15. Análisis multivariante de ln(NGAL) y cambio en NGAL ($\mu\text{g/g}$ creatinina) por categoría laboral en el ISA

Categoría laboral del ISA	Pre-zafra			Zafra-avanzada			Cambio durante la zafra	
	b	e^b	p	b	e^b	p	b	p
Cortadores de caña	0,1	1,1	0,6	1,1	3,0	<0.0001	19,2	0,04
Cortadores de semilla	0,6	1,8	0,04	0,5	1,6	0,1	-2,8	0,8
Trabajadores de riego	0,05	1,1	0,8	0,8	2,2	0,0007	4,4	0,6
Conductores	-0,08	0,9	0,7	0,01	1,0	0,9	-2,3	0,8
Sembradores	0,8	2,3	0,005	0,6	1,8	0,08	-0,6	0,9
Aplicadores de agroquímicos	0,02	1,0	0,9	-0,01	1,0	0,9	-0,8	0,9
Trabajadores de fábrica	referencia			referencia			referencia	

Ajustado por edad y sexo

En la fase pre-zafra, los trabajadores contratados como sembradores y cortadores de semilla presentaron las concentraciones de NGAL más elevadas en comparación con las demás categorías laborales. Con respecto a los trabajadores de fábrica, la NGAL de los sembradores fue 2,3 veces mayor ($p=0,005$), y la de los cortadores de semilla 1,8 veces mayor ($p=0,04$). Sin embargo, cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), los aplicadores de agroquímicos mostraron los niveles de NGAL pre-zafra más bajos, pero las diferencias por categoría laboral no fueron estadísticamente significativas ($p=0,008$).

En la fase zafra-avanzada, las concentraciones de NGAL de los cortadores de caña y de los trabajadores de riego resultaron significativamente superiores a las de los trabajadores de fábrica, 3,0 y 2,2 veces mayor respectivamente. Cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), los aplicadores de agroquímicos mostraron los niveles de NGAL en zafra-avanzada más bajos y las diferencias por categoría laboral fueron estadísticamente significativas ($p=0,004$).

Durante la zafra se evidenció un incremento de la NGAL urinaria en los cortadores de caña que fue $19,2 \mu\text{g/g}$ creatinina mayor que en los trabajadores de fábrica ($p=0,04$). De igual manera, cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), el incremento medio en la NGAL urinaria fue $18,7 \mu\text{g/g}$ creatinina mayor que entre otras categorías de trabajo del campo ($p=0,01$).

Al evaluarla como variable continua, el aumento de la NGAL se asoció con el descenso de la eTFG en zafra-avanzada ($p<0,0001$) pero no en pre-zafra ($p=0,6$). Al categorizar la NGAL zafra-avanzada usando los terciles como puntos de corte, el tercil superior de NGAL ($>18,3 \mu\text{g/g}$

creatinina) se asoció con una eTFG 7,3 ml/min/1,73 m² inferior al tercil inferior (p=0,0005). No se encontraron diferencias en la eTFG entre el tercil medio y el inferior de la NGAL. En resumen, la NGAL aumentó durante la zafra en los cortadores de caña pero no entre las demás categorías laborales, y se asoció con descenso de eTFG en zafra-avanzada, pero no en pre-zafra, lo cual sugiere que los cortadores de caña sufren daño renal tubulointersticial durante la zafra, lo que puede aumentar su riesgo de IRC.

La Tabla 16 muestra las cifras de NGAL zafra-avanzada en estibadores, mineros y trabajadores de la construcción. La NGAL urinaria en estos trabajadores presenta una distribución logarítmica por lo que se transformó a logaritmos neperianos antes del análisis. Las cifras de NGAL no resultaron diferentes por sector industrial ajustando por edad (p=0,5).

Tabla 16. NGAL (ug/g creatinina) en trabajadores de otros sectores industriales

Industria	n	MG	Máximo
Estibadores	51	9,9	130
Mineros	60	11,7	224
Construcción	53	12,4	255

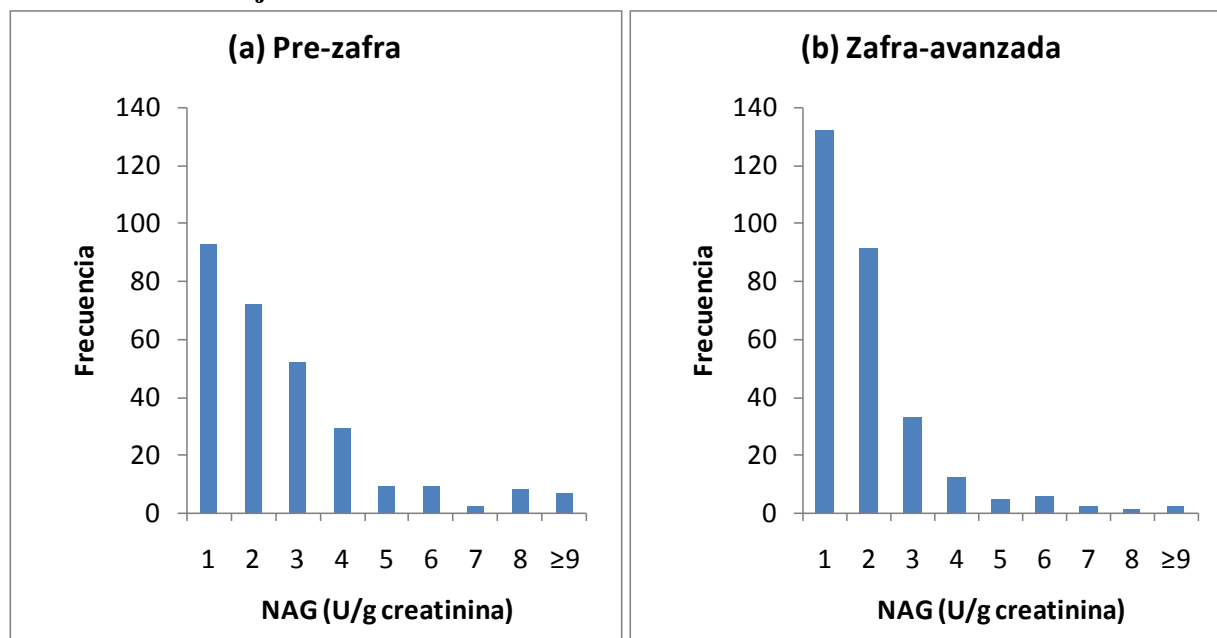
El aumento de NGAL en los trabajadores de estos sectores industriales se asoció con el descenso de eTFG (p<0,0001). Al categorizar la NGAL usando los puntos de corte explicados anteriormente, el tercil superior (NGAL>18,3 µg/g creatinina) se asoció con una eTFG 13,4 ml/min/1,73 m² inferior al tercil inferior (p=0,0008). No se encontraron diferencias en la eTFG entre el tercil medio y el inferior de la NGAL. En resumen, al igual que en los trabajadores del ISA, la NGAL se asoció con eTFG disminuida, lo que probablemente sugiere que los trabajadores de estas otras industrias sufren daño renal tubulointersticial que puede aumentar su riesgo de desarrollar IRC o que se está produciendo concomitantemente daño tubular en los sujetos con menor eTFG.

3.2.3 NAG urinaria

La N-acetil-beta-D-glucosaminidasa (NAG) es un buen biomarcador de daño renal. Esta enzima se encuentra en los lisosomas, donde toma parte en la descomposición de las glicoproteínas. Normalmente, en la orina se encuentra una pequeña cantidad de NAG, pero la actividad de la NAG urinaria se incrementa cuando existe daño en las células del epitelio tubular proximal del riñón (Lin et al. 2007).

La Figura 6 muestra la distribución de la NAG pre-zafra (Figura 6a) y zafra-avanzada (Figura 6b) en los 284 trabajadores del ISA. Dado que la NAG es un biomarcador bastante novedoso, no se han establecido puntos de corte para definir NAG elevada. Dado que presentó una distribución logarítmica se procedió a su transformación en logaritmos neperianos antes del análisis.

Figura 6. Distribución de la NAG urinaria (U/g creatinina) (a) pre-zafra y (b) zafra-avanzada en trabajadores de la caña de azúcar



La Tabla 17 muestra los resultados estadísticos de NAG en los 284 trabajadores del ISA según su categoría laboral. Los datos pre-zafra, zafra-avanzada y cambio durante la zafra, se presentan por separado. Debido a la distribución logarítmica, se muestran las medias geométricas (MG) de las concentraciones de NAG pre-zafra y zafra-avanzada. En esta tabla los datos se presentan crudos, sin tener en cuenta la edad ni el sexo por lo que puede que no coincidan los resultados con los de los modelos multivariantes que se muestran en la Tabla 18. Los 47 demandantes de empleo seleccionados por sus elevadas cifras de creatinina pre-zafra, tuvieron una MG de 2,2 U/g creatinina y concentraciones máximas de NAG de 17 U/g, resultados superiores a la mayoría de los trabajadores del ISA a excepción de los trabajadores de fábrica.

Tabla 17. NAG (U/g creatinina) en trabajadores de la caña de azúcar

Categoría laboral del ISA	n	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
		MG	Máximo	MG	Máximo	Media	Rango
Cortadores de caña	51	1,3	11	1,5	9,6	0,3	-9,2 - 8,3
Cortadores de semilla	26	1,5	7,2	1,3	9,2	0,4	-1,6 - 3,6
Trabajadores de riego	50	1,1	7,8	1,0	7,6	-0,2	-6,9 - 4,0
Conductores	39	1,9	14	0,7	2,2	-1,7	-12 - 1,0
Sembradores	28	1,3	7,4	1,4	5,8	0,1	-4,7 - 2,3
Aplicadores de agroquímicos	28	1,7	8,3	0,9	4,2	-1,4	-7,5 - 0,6
Trabajadores de fábrica	59	2,3	21	0,6	6,5	-2,3	-20 - 4,5

Para averiguar si las cifras de NAG eran significativamente diferentes según categoría laboral, se utilizaron modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. En la Tabla 18 se presentan los resultados de tres modelos de regresión lineal diferentes que evalúan las diferencias en NAG

según la categoría laboral usando como categoría de referencia a los trabajadores de fábrica. Dado que las concentraciones de NAG se habían transformado a logaritmos neperianos para el análisis, los valores exponenciales de β (e^β) se pueden interpretar como la diferencia multiplicativa entre cada categoría laboral y la de referencia.

Tabla 18. Análisis multivariante de ln(NAG) y cambio en NAG (U/g creatinina) por categoría laboral del ISA

Categoría laboral del ISA	Pre-zafra			Zafra-avanzada			Cambio durante la zafra	
	b	e^b	p	b	e^b	p	b	p
Cortadores de caña	-0,6	0,6	0,001	1,1	2,9	<0,0001	2,9	<0,0001
Cortadores de semilla	-0,4	0,7	0,1	0,8	2,1	0,001	3,0	<0,0001
Trabajadores de riego	-0,7	0,5	0,0001	0,7	1,9	0,0002	2,4	<0,0001
Conductores	-0,2	0,8	0,4	0,01	1,0	0,9	0,4	0,4
Sembradores	-0,6	0,5	0,03	0,8	2,1	0,004	2,8	<0,0001
Aplicadores de agroquímicos	-0,3	0,7	0,2	0,5	1,6	0,02	1,0	0,06
Trabajadores de fábrica	referencia			referencia			referencia	

Ajustado por edad y sexo

En la fase pre-zafra los trabajadores de fábrica presentaron las concentraciones de NAG más elevadas, y las cifras de los contratados como trabajadores de riego, cortadores de caña y sembradores, fueron significativamente menores. En la fase zafra-avanzada, los trabajadores de fábrica presentaron los valores más bajos de NAG y, con respecto a ellos, el resto de categorías laborales a excepción de los conductores, presentaron cifras significativamente superiores. Los cortadores de caña fueron los que presentaron concentraciones de NAG en la zafra-avanzada más elevadas, 2,9 veces superiores que las de los trabajadores de fábrica ($p < 0,0001$). Cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), los aplicadores de agroquímicos mostraron los niveles de NAG en zafra-avanzada más bajos y las diferencias por categoría laboral continuaron siendo estadísticamente significativas ($p = 0,05$).

Como se puede observar en la Tabla 17, los cortadores de semilla y cortadores de caña mostraron los incrementos de NAG urinaria más elevados durante la zafra, pero estos aumentos no resultaron significativos. La Tabla 18 muestra que los aumentos fueron 3,0 y 2,9 U/g mayores en los cortadores de semillas y los cortadores de caña respectivamente, comparándolos con los de los trabajadores de fábrica. Sin embargo, esto se debe fundamentalmente a que los trabajadores de fábrica experimentaron un descenso de NAG de 2,3 U/g creatinina durante la zafra. En resumen, ninguna de las categorías laborales se asoció con incrementos significativos de NAG durante la zafra.

Al evaluarla como una variable continua, la NAG urinaria elevada se asoció con eTFG disminuida en zafra-avanzada ($p < 0,0001$), pero no en las medidas pre-zafra ($p = 0,4$). Al categorizar la NAG en zafra-avanzada usando los terciles como puntos de corte, el tercil superior

de NAG (>1,4U/g creatinina) se asoció con una eTFG 6,8ml/min/1,73 m² menor que el tercil inferior (p=0,001). No se encontraron diferencias significativas en la eTFG entre los terciles medio e inferior de NAG. En resumen, la NAG se asoció con eTFG disminuida en zafra-avanzada pero no en pre-zafra, lo cual sugiere la presencia de daño renal tubulointersticial en los trabajadores que puede aumentar el riesgo en ellos de desarrollar IRC.

La Tabla 19 presenta los datos de NAG en “zafra-avanzada” de los estibadores, mineros y trabajadores de la construcción. Dado que la distribución de esta variable era logarítmica se transformó con logaritmos neperianos antes del análisis. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de NAG según sector industrial ajustando por edad (p=0,2). El sexo no se pudo incluir como covariable dado que tan solo 3 de los 164 trabajadores eran mujeres.

Tabla 19. NAG (U/g creatinina) en trabajadores de otros sectores industriales

Industria	n	MG	Máximo
Estibadores	51	0,7	2,4
Mineros	60	1,0	5,2
Construcción	53	0,8	4,1

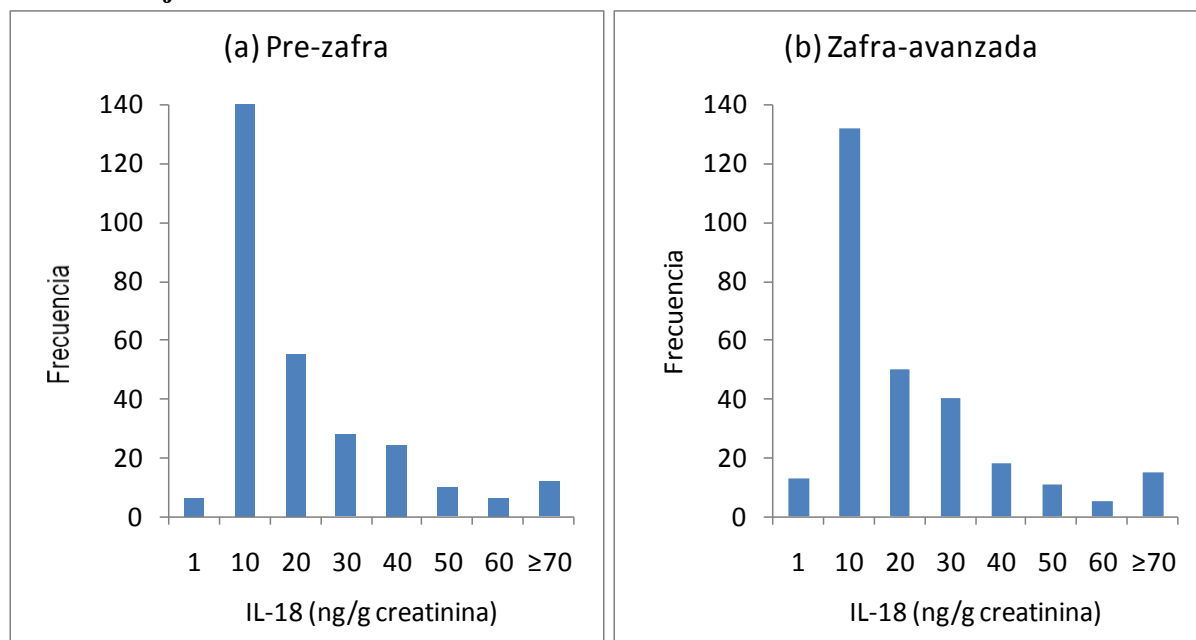
El incremento de NAG en estos trabajadores se asoció con un decremento de la eTFG (p<0,0001). Al categorizar la NAG utilizando los puntos de corte descritos anteriormente, el tercil superior de NAG (>1.4U/g creatinina) se asoció con una eTFG 15,2 ml/min/1,73 m² menor que el tercil inferior (p=0,0002). No se encontraron diferencias entre los terciles medio e inferior de NAG. En resumen, al igual que en los trabajadores del ISA, la NAG se asoció con eTFG disminuida, sugiriendo la posibilidad de que estos trabajadores de otras industrias sufren daño renal tubulointersticial que puede aumentar su riesgo de desarrollar IRC.

3.2.4 IL-18 Urinaria

La interleukina-18 (IL-18) es una citoquina pro-inflamatoria producida durante la respuesta inmune activa por los macrófagos y las células dendríticas, es otro biomarcador urinario de elevación precoz en el curso del daño renal. La IL-18 funciona uniéndose a su receptor y, junto con la IL-12, induce la inmunidad celular. La presencia de IL-18 en orina indica inflamación de túbulo renales y en altas concentraciones se asocia con necrosis tubular aguda (Parikh et al. 2005).

La Figura 7 muestra la distribución de IL-18 pre-zafra (Figura 7a) y zafra-avanzada (Figura 7b) de los 284 trabajadores del ISA. Dado que la IL-18 es un biomarcador bastante novedoso, no se han establecido puntos de corte para definir IL-18 elevada. Dado que presentó una distribución logarítmica se procedió a su transformación en logaritmos neperianos antes del análisis.

Figura 7. Distribución de IL-18 urinaria (ng/g creatinina) (a) pre-zafra y (b) zafra-avanzada en los trabajadores de la caña de azúcar



La Tabla 20 muestra los resultados estadísticos de IL-18 en los 284 trabajadores del ISA según su categoría laboral. Los datos pre-zafra, zafra-avanzada y cambio durante la zafra, se presentan por separado. Debido a la distribución logarítmica, se muestran las medias geométricas (MG) de las concentraciones de IL-18 pre-zafra y zafra-avanzada. En esta tabla los datos se presentan crudos, sin tener en cuenta la edad ni el sexo por lo que puede que no coincidan los resultados con los de los modelos multivariantes que se muestran en la Tabla 21. Los 47 demandantes de empleo seleccionados por sus elevadas cifras de creatinina pre-zafra, tuvieron una MG de 10 ng/g creatinina y concentraciones máximas de IL-18 de 167 ng/g, siendo estos resultados consistentes con los de los trabajadores del ISA.

Tabla 20. IL-18 (ng/g creatinina) en trabajadores de la caña de azúcar

Categoría laboral del ISA	n	Pre-zafra		Zafra-avanzada		Cambio durante la zafra	
		MG	Máximo	MG	Máximo	Media	Rango
Cortadores de caña	51	7,9	85	11	367	11	-71 - 365
Cortadores de semilla	26	7,0	212	11	146	-5,9	-194 - 81
Trabajadores de riego	50	5,4	38	6,2	130	3,5	-29 - 127
Conductores	39	13,0	69	9,1	52	-5,9	-67 - 49
Sembradores	28	20,0	281	20	137	-3,2	-212 - 101
Aplicadores de agroquímicos	28	8,4	66	7,8	67	-2,7	-54 - 39
Trabajadores de fábrica	59	7,8	104	5,9	85	-1,3	-95 - 44

Para averiguar si las cifras de IL-18 eran significativamente diferentes según categoría laboral, se utilizaron modelos de regresión lineal ajustados por edad y sexo. En la Tabla 21 se presentan los resultados de tres modelos de regresión lineal diferentes que evalúan las diferencias en IL-18

según la categoría laboral usando como categoría de referencia a los trabajadores de fábrica. Dado que las concentraciones de IL-18 se habían transformado a logaritmos neperianos para el análisis, los valores exponenciales de β (e^β) se pueden interpretar como la diferencia multiplicativa entre cada categoría laboral y la de referencia.

Tabla 21. Análisis multivariante de ln(IL-18) y cambio en IL-18 (ng/g creatinina) según categoría laboral del ISA

Categoría laboral del ISA	Pre-zafra			Zafra-avanzada			Cambio durante la zafra	
	b	e ^b	p	b	e ^b	p	b	p
Cortadores de caña	-0,1	0,9	0,7	0,7	2,0	0,005	14,5	0,05
Cortadores de semilla	-0,7	0,5	0,03	0,3	1,4	0,3	10,5	0,7
Trabajadores de riego	-0,5	0,6	0,03	0,1	1,1	0,8	6,8	0,4
Conductores	0,6	1,8	0,02	0,44	1,6	0,09	-6,7	0,4
Sembradores	0,2	1,2	0,5	0,7	2,0	0,06	10,5	0,3
Aplicadores de agroquímicos	0,1	1,1	0,8	0,3	1,3	0,3	-1,1	0,9
Trabajadores de fábrica	referencia			referencia			referencia	

Ajustado por edad y sexo

En la fase pre-zafra, los conductores presentaron las concentraciones de IL-18 más elevadas (significativamente mayores que las de los trabajadores de fábrica) y los trabajadores contratados como cortadores de semilla y trabajadores de riego presentaron las concentraciones más bajas (significativamente menores que las de los trabajadores de fábrica). Cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), las diferencias por categoría laboral de los niveles de IL-18 pre-zafra continuaron siendo estadísticamente significativas ($p=0,03$).

En la fase zafra-avanzada, los trabajadores de fábrica presentaron las concentraciones más bajas de IL-18 y los cortadores de caña las más altas, aproximadamente el doble que los de fábrica ($p=0,005$). Cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), los trabajadores de riego mostraron los niveles de IL-18 más bajos, de tal manera que las concentraciones en los cortadores de caña de IL-18 en zafra avanzada fueron aproximadamente el doble de altas que las de los trabajadores del riego ($p=0,01$).

Los cortadores de caña sufrieron el mayor incremento en IL-18 durante la zafra, con una media de incremento 14,5 ng/g creatinina mayor que el sufrido por los trabajadores de fábrica ($p=0,05$). De igual manera, cuando restringimos el análisis a los trabajadores del campo (excluyendo a los conductores y a los trabajadores de fábrica), el incremento medio de IL-18 experimentado por los cortadores de caña fue 12,8 ng/g creatinina mayor que en otros trabajadores del campo ($p=0,04$).

Al evaluarla como una variable continua, la IL-18 urinaria elevada no se asoció con eTFG zafra-avanzada ($p=0,6$) ni pre-zafra ($p=0,1$). Tampoco al categorizar la IL-18 usando los terciles como puntos de corte se asoció con la eTFG. En resumen, las mayores cifras de IL-18 se obtuvieron en los cortadores de caña que fueron también los que experimentaron un mayor incremento durante la zafra. Sin embargo, no se encontró asociación entre la IL-18 y la eTFG. Estos resultados también sugieren daño renal tubulointersticial en los cortadores de caña durante la zafra.

La Tabla 22 presenta los datos de IL-18 “zafra-avanzada” de los estibadores, mineros y trabajadores de la construcción. Dado que la distribución de esta variable era logarítmica, se transformó con logaritmos neperianos antes del análisis. Las concentraciones de IL-18 más elevadas se obtuvieron en los mineros, siendo significativamente superiores que las de los trabajadores de la construcción ($p=0,03$).

Tabla 22. IL-18 (ng/g creatinina) en trabajadores de otros sectores industriales

Industria	n	MG	Máximo
Estibadores	51	8,3	95
Mineros	60	5,2	99
Construcción	53	5,8	134

En un principio parecía que la IL-18 elevada se asociaba a eTFG disminuida ($p=0,002$), pero al categorizarla en terciles, no se encontró asociación ($p=0,4$). Al observar los diagramas de dispersión de la IL-18 y de la eTFG se vio que la asociación lineal se debía a dos valores extremos y el análisis categorizado confirma que no existe asociación entre IL-18 y eTFG en los trabajadores de estos otros sectores industriales.

3.2.5 Correlación entre eTFG y biomarcadores de daño renal

En la Tabla 23 se presenta la matriz de correlación de la eTFG con los biomarcadores de daño renal (RAC, NGAL, NAG e IL-18) pre-zafra y zafra-avanzada de los trabajadores del ISA. En este análisis se describe la relación entre cada par de medidas de los biomarcadores pero sin controlar por otras variables como edad o sexo por lo que es posible que los resultados no sean consistentes con los análisis previos.

Tabla 23. Correlación de Spearman entre eTFG y los biomarcadores de daño renal en trabajadores del ISA

	Pre-zafra				Zafra-avanzada			
	RAC	NGAL	NAG	IL-18	RAC	NGAL	NAG	IL-18
eTFG	$r = 0,03$ [$p=0,6$]	$r = 0,02$ [$p=0,7$]	$r = -0,12$ [$p=0,04$]	$r = 0,12$ [$p=0,05$]	$r = -0,03$ [$p=0,6$]	$r = -0,12$ [$p=0,05$]	$r = -0,23$ [$p<0,0001$]	$r = 0,03$ [$p=0,6$]
RAC		$r = 0,29$ [$p<0,0001$]	$r = 0,21$ [$p=0,0003$]	$r = 0,21$ [$p=0,0004$]		$r = 0,38$ [$p<0,0001$]	$r = 0,45$ [$p<0,0001$]	$r = 0,43$ [$p<0,0001$]
NGAL			$r = 0,16$ [$p=0,006$]	$r = 0,12$ [$p=0,7$]			$r = 0,40$ [$p<0,0001$]	$r = 0,39$ [$p<0,0001$]
NAG				$r = 0,25$ [$p<0,0001$]				$r = 0,38$ [$p<0,0001$]

Se puede observar que la NGAL y la NAG tienen una correlación inversa con la eTFG zafra-avanzada. La fuerza de la asociación entre NAG y eTFG pre-zafra no fue tan fuerte pero también resultó significativa. En general, los biomarcadores de daño renal se correlacionaron entre sí, siendo estas asociaciones más fuertes en la zafra-avanzada que en la pre-zafra.

La Tabla 24 presenta la matriz de correlación entre eTFG y los cuatro biomarcadores de daño renal (RAC, NGAL, NAG eIL-18) en los 47 demandantes de empleo del ISA pre-zafra. En estos sujetos, la NGAL se correlacionó inversamente con la eTFG incluso más que entre los trabajadores del ISA zafra-avanzada. Resulta interesante que la NGAL no se correlacionara con la eTFG en los trabajadores del ISA pre-zafra. Los biomarcadores de daño renal se correlacionaron positivamente entre ellos como se observó en los trabajadores del ISA.

Tabla 24. Correlación de Spearman de eTFG con los biomarcadores de daño renal en los demandantes de trabajo del ISA

	Demandantes de trabajo del ISA (Pre-zafra)			
	RAC	NGAL	NAG	IL-18
eTFG	r = -0,10 [p=0,5]	r = -0,29 [p=0,05]	r = -0,14 [p=0,4]	r = 0,23 [p=0,1]
RAC		r = 0,26 [p=0,07]	r = 0,35 [p=0,02]	r = 0,34 [p=0,02]
NGAL			r = 0,52 [p=0,0002]	r = -0,06 [p=0,7]
NAG				r = 0,16 [p=0,3]

La Tabla 25 muestra la matriz de correlación entre la eTFG y los cuatro biomarcadores de daño renal (RAC, NGAL, NAG eIL-18) en los trabajadores de otros sectores industriales zafra-avanzada. Se puede observar que tanto la NGAL como la NAG se correlacionaron inversamente con la eTFG, de modo similar al que se observó en los trabajadores del ISA zafra-avanzada. Los biomarcadores de daño renal se correlacionaron positivamente entre ellos al igual que en los trabajadores del ISA zafra-avanzada.

Tabla 25. Correlación de Spearman de eTFG con los biomarcadores de daño renal en los trabajadores de otros sectores de la industria

	Trabajadores de otras industrias (Zafra-avanzada)			
	RAC	NGAL	NAG	IL-18
eTFG	r = -0,13 [p=0,09]	r = -0,19 [p=0,01]	r = -0,24 [p=0,002]	r = 0,04 [p=0,6]
RAC		r = 0,32 [p<0,0001]	r = 0,57 [p<0,0001]	r = 0,29 [p=0,0001]
NGAL			r = 0,41 [p<0,0001]	r = 0,18 [p=0,02]
NAG				r = 0,19 [p=0,02]

3.3 Análisis de los síntomas autorreferidos

Durante la fase zafra-avanzada, los participantes cumplieron un cuestionario, implementado por el personal de la investigación, sobre los síntomas experimentados en las 24 horas y los 3 meses previos, así como información sobre tratamientos médicos en los 3 meses previos. La Tabla 26 muestra un resumen de los resultados de los trabajadores del ISA y de los de otros sectores de la industria.

Tabla 26. Resumen de síntomas autorreferidos por los trabajadores del ISA y los de otras industrias

	Trabajadores del ISA		Construcción		Estibadores		Mineros	
	3 meses previos	24 horas previas	3 meses previos	24 horas previas	3 meses previos	24 horas previas	3 meses previos	24 horas previas
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dolor abdominal, lumbar, en flancos								
No	201 (73%)	238 (86%)	21 (35%)	33 (55%)	20 (38%)	38 (72%)	12 (24%)	32 (63%)
Sí	76 (27%)	39 (14%)	39 (65%)	27 (45%)	33 (62%)	15 (28%)	39 (76%)	19 (37%)
Ardor o dolor al orinar								
No	246 (89%)	266 (96%)	32 (53%)	50 (83%)	32 (60%)	45 (85%)	33 (65%)	43 (84%)
Sí	31 (11%)	11 (4,0%)	28 (47%)	10 (17%)	21 (40%)	8 (15%)	18 (35%)	8 (16%)
Periodos de micción frecuente								
No	251 (91%)	269 (97%)	41 (68%)	52 (87%)	39 (39%)	48 (91%)	39 (76%)	45 (88%)
Sí	26 (9,4%)	8 (2,9%)	19 (32%)	8 (13%)	14 (53%)	5 (9,4%)	12 (24%)	6 (12%)
Fiebre o escalofríos								
No	240 (87%)	270 (97%)	41 (68%)	53 (88%)	41 (41%)	50 (94%)	41 (80%)	51 (100%)
Sí	37 (13%)	7 (2,5%)	19 (32%)	7 (12%)	12 (53%)	3 (5,7%)	10 (20%)	0 (0,0%)
Chistata								
No	186 (67%)	257 (93%)	21 (35%)	45 (75%)	24 (45%)	43 (81%)	19 (37%)	37 (73%)
Sí	91 (33%)	20 (7,2%)	39 (65%)	15 (25%)	29 (55%)	10 (19%)	32 (63%)	14 (27%)
Tratamiento antibiótico								
No	234 (84%)	266 (96%)	39 (65%)	57 (95%)	37 (70%)	50 (94%)	29 (57%)	46 (90%)
Sí	43 (16%)	11 (4,0%)	21 (35%)	3 (5,0%)	16 (30%)	3 (5,7%)	22 (43%)	5 (9,8%)
Tratamiento médico por síntomas urinarios								
No	229 (83%)	ND	45 (75%)	ND	25 (47%)	ND	30 (59%)	ND
Sí	48 (17%)	ND	15 (25%)	ND	28 (53%)	ND	21 (41%)	ND
Tratamiento para el dolor durante > 3 días								
No	234 (84%)	ND	42 (70%)	ND	33 (62%)	ND	28 (55%)	ND
Sí	43 (16%)	ND	18 (30%)	ND	20 (38%)	ND	23 (45%)	ND
Diagnosticado de Infección de Vías Urinarias								
No	262 (95%)	ND	45 (75%)	ND	44 (83%)	ND	37 (73%)	ND
Sí	14 (5,1%)	ND	15 (25%)	ND	9 (17%)	ND	14 (27%)	ND

Uno de los hallazgos más sorprendentes del estudio es la alta proporción de participantes que acudieron al médico por síntomas urinarios durante los 3 meses previos. Aún más sorprendente es el elevado porcentaje que fue diagnosticado de infección de vías urinarias (IVU) en esos 3 meses, en especial porque los trabajadores diagnosticados incluyeron 47 hombres. Las IVUs son relativamente frecuentes en mujeres pero muy raras en hombres (Shaeffer, 1994).

La “chistata” es un término coloquial que engloba un grupo de síntomas urinarios como dolor, ardor y la necesidad urgente de orinar, el término técnico más similar sería el de disuria. La chistata fue muy frecuentemente referida por los participantes del estudio, así como también lo fueron los síntomas que componen la chistata (dolor lumbar, ardor al orinar, etc.). La disuria puede ser síntoma de IVUs, infecciones de transmisión sexual o cálculos renales (nefrolitiasis). Los médicos y los farmacéuticos de Nicaragua, creen que las IVUs y la deshidratación son las dos causas principales de la chistata (BU, 2011). Los datos de IVUs aparecen en la sección 3.4, donde se describen los resultados de las tiras reactivas y de los cultivos de orina.

A continuación, se evaluó la relación entre los síntomas autorreferidos y la eTFG controlando por edad y sexo. La eTFG resultó menor entre los que refirieron haber tenido fiebre o escalofríos (14,4 ml/min/1,73 m², p=0,01), ardor o dolor al orinar (7,4 ml/min/1,73 m², p=0,1), y chistata (6,4 ml/min/1,73 m², p=0,06) durante las 24 horas previas. Entre los trabajadores de otras industrias, la eTFG fue menor en los trabajadores que refirieron haber padecido fiebre o escalofríos (24,6 ml/min/1,73 m², p=0,0002), dolor abdominal/de espalda/lumbar (6,3 ml/min/1,73 m², p=0,06), y periodos de micción frecuente (7,2 ml/min/1,73 m², p=0,1) durante las 24 horas previas.

Realizamos un análisis similar de la asociación de los síntomas autorreferidos con los biomarcadores de daño renal controlando por edad y sexo. En comparación con los trabajadores que no refirieron padecer cada uno de los síntomas, la NGAL resultó superior entre los trabajadores del ISA que refirieron haber padecido fiebre o escalofríos (2,5 veces mayor, p=0,05), quemazón o dolor al orinar (2,3 veces mayor, p=0,03), y chistata (1,6 veces mayor, p=0,1) durante las 24 horas previas. En los trabajadores de otros sectores industriales no se observaron tales asociaciones. Además, los síntomas en las 24 horas previas no se asociaron con otros biomarcadores de daño renal (RAC, IL-18, NAG) ni en los trabajadores del ISA ni en los de otras industrias.

3.4 Análisis de procesos infecciosos e inflamatorios

3.4.1 Tiras reactivas de orina

Para semicuantificar densidad, pH, esterasa leucocitaria, nitritos, proteínas, glucosa, cuerpos cetónicos, urobilinógeno, bilirrubina y sangre en muestras de orina, se utilizaron tiras reactivas. La Tabla 27 muestra un resumen de los resultados de las tiras de orina de todos los participantes en el estudio. Se recogieron resultados de 280 de los 284 trabajadores del ISA, de 45 de los 47 demandantes de empleo del ISA y de todos los trabajadores de otros sectores industriales. La única excepción fue el test de sangre en orina, en el que se perdieron 15 trabajadores del ISA pre-zafra, 6 zafra-avanzada y 3 demandantes de empleo pre-zafra. Centraremos nuestro análisis y discusión en los datos de proteínas, glucosa, nitritos, esterasa leucocitaria y sangre.

Un hallazgo notable en las tiras reactivas, es la mínima presencia en la orina de los participantes del estudio de proteínas o glucosa, lo cual significa que hay mínima evidencia de la existencia de enfermedad glomerular al igual que los datos de RAC urinaria descritos anteriormente. La única excepción fueron los mineros, en los que se encontró mayor frecuencia de proteinuria, al igual que en sus resultados de RAC urinaria.

Tabla 27. Resumen de resultados de las tiras reactivas de orina de todos los participantes

	Trabajadores del ISA		Demandantes de empleo del ISA	Construcción	Estibadores	Mineros
	Pre-zafra	Zafra-avanzada				
	n (%)	n (%)				
Densidad						
1005	29 (10%)	15 (5,3%)	9 (19%)	8 (13%)	7 (13%)	2 (3,9%)
1010	104 (37%)	57 (20%)	16 (34%)	22 (37%)	15 (28%)	8 (16%)
1015	84 (30%)	81 (29%)	15 (32%)	13 (22%)	15 (28%)	9 (18%)
1020	50 (18%)	59 (21%)	4 (8,5%)	12 (20%)	14 (26%)	13 (25%)
1025	9 (3,2%)	31 (11%)	1 (2,1%)	3 (5,0%)	2 (3,8%)	7 (14%)
1030	4 (1,4%)	37 (13%)	0 (0%)	2 (3,3%)	0 (0%)	12 (24%)
pH						
5	60 (21%)	86 (30%)	19 (40%)	16 (27%)	13 (25%)	12 (24%)
6	79 (28%)	90 (32%)	13 (28%)	19 (32%)	18 (34%)	24 (47%)
6,5	43 (15%)	19 (6,7%)	2 (4,3%)	3 (5,0%)	5 (9,4%)	1 (2,0%)
7	70 (25%)	62 (22%)	10 (21%)	16 (27%)	14 (26%)	13 (25%)
8	26 (9,2%)	23 (8,1%)	1 (2,1%)	6 (10%)	3 (5,7%)	1 (2,0%)
9	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Esterasa leucocitaria						
1+	8 (2,8%)	21 (7,4%)	2 (4,3%)	5 (8,3%)	4 (7,5%)	7 (14%)
2+	6 (2,1%)	15 (5,3%)	0 (0%)	3 (5,0%)	0 (0%)	20 (39%)
3+	8 (2,8%)	10 (3,5%)	0 (0%)	2 (3,3%)	8 (15%)	8 (16%)
Neg	258 (91%)	234 (82%)	43 (91%)	50 (83%)	41 (77%)	16 (31%)
Nitritos						
Pos	4 (1,4%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,8%)	3 (5,9%)
Neg	276 (97%)	278 (98%)	45 (96%)	60 (100%)	51 (96%)	48 (94%)
Proteínas						
1+	6 (2,1%)	6 (2,1%)	2 (4,3%)	5 (8,3%)	4 (7,5%)	1 (2,0%)
2+	0 (0%)	2 (0,7%)	2 (4,3%)	1 (1,7%)	1 (1,9%)	4 (7,8%)
3+	0 (0%)	1 (0%)	1 (2,1%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (7,8%)
Neg	274 (96%)	271 (95%)	40 (85%)	54 (90%)	48 (91%)	42 (82%)
Glucosa						
1+	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
2+	0 (0%)	1 (0,4%)	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)
3+	1 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
4+	2 (0,7%)	2 (0,7%)	1 (2,1%)	1 (1,7%)	0 (0%)	1 (2,0%)
Normal	276 (97%)	276 (97%)	44 (94%)	58 (97%)	53 (100%)	49 (96%)
Cuerpos cetónicos						
1+	3 (1,1%)	2 (0,7%)	2 (4%)	4 (6,7%)	0 (0%)	1 (2,0%)
Neg	277 (98%)	278 (98%)	43 (91%)	56 (93%)	53 (100%)	50 (98%)
Urobilinógeno						
1+	2 (0,7%)	13 (4,6%)	1 (2,1%)	4 (6,7%)	1 (1,9%)	6 (12%)
2+	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (1,9%)	0 (0%)
3+	0 (0%)	1 (0%)	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)	2 (3,9%)
Normal	278 (98%)	266 (94%)	44 (94%)	54 (90%)	51 (96%)	43 (84%)
Bilirrubina						
1+	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (2,1%)	0 (0%)	1 (1,9%)	1 (2,0%)
2+	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
Neg	279 (98%)	279 (98%)	44 (94%)	60 (100%)	52 (98%)	49 (96%)
Sangre						
1+	0 (0%)	10 (3,5%)	0 (0%)	2 (3,3%)	0 (0%)	1 (2,0%)
2+	4 (1,4%)	6 (2,1%)	1 (2,1%)	2 (3,3%)	0 (0%)	3 (5,9%)
3+	0 (0%)	7 (2,5%)	0 (0%)	1 (1,7%)	1 (1,9%)	0 (0%)
4+	0 (0%)	2 (0,7%)	0 (0%)	1 (1,7%)	0 (0%)	2 (3,9%)
Neg	265 (93%)	253 (89%)	43 (91%)	52 (87%)	52 (98%)	45 (88%)

También es reseñable que el porcentaje de trabajadores del ISA positivos para esterasa leucocitaria fue superior en las muestras de la zafra-avanzada (~16%) que de la pre-zafra (~8%). Al igual que con las proteínas, el porcentaje de mineros positivos para esterasa leucocitaria fue especialmente alto (69%). La esterasa leucocitaria es una enzima producida por los leucocitos, de modo que un test positivo para esta indica la presencia de leucocitos en orina (leucocituria). La leucocituria puede ser un indicador de infección (bacterias, IVU) o de inflamación (cristales/cálculos, daño tubular). Por ello, los pruebas de esterasa leucocitaria habitualmente se interpretan junto con otras medidas como los pruebas de nitritos o sangre en orina, o la detección mediante microscopía de leucocitos en la orina.

El hallazgo de nitritos en orina es un test específico pero no sensible, para la presencia de bacterias Gram negativas, los patógenos urinarios más frecuentes. Normalmente los resultados positivos para esterasa leucocitaria y/o nitritos sugieren IVU y se suele confirmar con un cultivo de orina. Apenas se detectaron nitritos en la población a estudio, por lo que la presencia de esterasa leucocitaria nos indica la presencia de inflamación y no de infección bacteriana.

La hemoglobina en orina se detectó con tiras reactivas, siendo la presencia de hematíes en orina la causa más frecuente de la positividad para la hemoglobina. Otras causas posibles son la presencia de mioglobina en la orina (por rbdomiolisis), o presencia de la hemoglobina misma por hemólisis intravascular. Hay múltiples causas de un hallazgo de sangre en orina, como la lesión en cualquier parte del tracto genitourinario, que originaría hematuria. Estas causas incluyen, lesión vesical, lesiones uretrales (por cálculos renales), inflamación en el contexto de infección del tracto urinario o de cálculos o cristales, o bien por lesiones renales abarcando causas benignas como la enfermedad por adelgazamiento de la membrana basal, hasta glomerulonefritis severas. Al igual que se vio con la esterasa leucocitaria, el porcentaje de de trabajadores del ISA positivos para hematuria fue mayor en zafra-avanzada (~9%) que pre-zafra (~1%). La combinación de los resultados de esterasa leucocitaria, nitritos y sangre en orina pueden sugerir la presencia de inflamación o de infección, esta segunda posibilidad se estudia más adelante en la Sección 3.4.2 (cultivos de orina).

A continuación, se estudió la relación de la esterasa leucocitaria con la eTFG controlando por edad y sexo. En la fase zafra-avanzada, los trabajadores del ISA con resultado positivo para esterasa leucocitaria tuvieron una eTFG que fue una media de 14,0 ml/min/1,73 m² inferior de la de aquellos que resultaron negativos ($p < 0,0001$). Un resultado similar se obtuvo en los trabajadores de otras industrias, con una diferencia de 10,1 ml/min/1,73 m² ($p = 0,0025$).

Se realizó un análisis similar para estudiar la relación de la positividad a esterasa leucocitaria con los biomarcadores de daño renal controlando también por edad y sexo. En la fase de zafra-avanzada, los trabajadores del ISA con resultado positivo para esterasa leucocitaria presentaron unas concentraciones medias de NGAL 3,1 veces mayores ($p < 0,0001$), y concentraciones medias

de NAG 1,4 veces mayores ($p=0,04$) que los trabajadores con resultado negativo. En el caso de los trabajadores de otras industrias, la positividad para esterasa leucocitaria se asoció con concentraciones de NGAL 1,6 veces mayores que las de los trabajadores negativos ($p=0,009$), sin embargo no se asoció con las concentraciones de NAG. La esterasa leucocitaria no se asoció con la RAC ni la IL-18 en trabajadores del ISA ni en los de otras industrias.

Dado que NGAL y NAG son biomarcadores de daño renal tubulointersticial, los resultados que se han explicado apoyan la evidencia de que la esterasa leucocitaria en este estudio es un marcador de inflamación. La asociación con la eTFG sugiere que la positividad para la esterasa leucocitaria, independientemente de la razón de su positividad, está de hecho aportando información sobre el proceso que está afectando a la función renal en esta población.

3.4.2 Cultivos de orina

Como ya se mostró en la Tabla 2, se cultivaron las muestras de orina zafra-avanzada de 114 trabajadores del ISA (103 hombres, 11 mujeres). Tan solo 3 trabajadoras – todas mujeres- resultaron positivas (presencia de bacterias). En la Tabla 28 se resumen las características de estas 3 mujeres.

Tabla 28. Características de las 3 trabajadoras con cultivos de orina positivos

	Trabajadora 1	Trabajadora 2	Trabajadora 3
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer
Edad	37	20	38
Categoría laboral	Sembradora	Cortadora de semilla	Sembradora
Esterasa leucocitaria	1+	2+	3+
Síntomas en las 24 horas previas	No	No	No
Síntomas en los 3 meses previos	No	Sí	Sí

El hallazgo más sorprendente de los cultivos de orina es que todos los hombres fueron negativos. Entre los 103 hombres había 30 positivos para esterasa leucocitaria y 29 que refirieron haber tenido síntomas durante las 24 horas previas a la toma de muestra. 9 hombres tenían las dos características por lo que en total eran 50 los que cumplían una o las dos condiciones y ninguno de ellos tuvo cultivo de orina positivo.

Este es un hallazgo importante porque tanto médicos como farmacéuticos y trabajadores de Nicaragua han reportado un elevado número de IVUs diagnosticadas clínica, pero no microbiológicamente, entre hombres (BU, 2011). De hecho, la mayoría de los médicos y farmacéuticos entrevistados creían que las IVUs eran la principal causa de la chistata. La certeza de esta creencia siempre pareció improbable, ya que mientras las IVUs son relativamente frecuentes en las mujeres, entre los hombres en la población general son infrecuentes y,

habitualmente, el resultado de una malformación u obstrucción del tracto urinario (Shaeffer, 1994).

Según las entrevistas con los médicos y los farmacéuticos, es probable que muchos de los 50 hombres descritos arriba fuesen diagnosticados y/o tratados de IVU; sin embargo, en los cultivos de orina de estos hombres no hay evidencia de infección. Los resultados positivos para esterasa leucocitaria pueden deberse a infección pero también a inflamación. Hay muchas posibles causas para la inflamación y una de ellas es el daño renal. En resumen, los cultivos de orina indican que estos hombres presentan positividad para esterasa leucocitaria y síntomas, debido a factores probablemente asociados con un proceso no infeccioso.

3.5 Análisis de metales pesados

Se seleccionó aleatoriamente una subpoblación de 100 trabajadores para los análisis de metales pesados en orina y sangre, incluyendo 20 cortadores de caña, 20 trabajadores de riego, 20 sembradores, 20 trabajadores de fábrica y 20 mineros. Uno de los trabajadores de fábrica fue eliminado del estudio por determinarse su inelegibilidad para participar. Se analizaron los metales pesados de las muestras de sangre y orina de los 79 trabajadores del ISA pre-zafra y zafra-avanzada, en el caso de los mineros solo había muestras de la fase zafra-avanzada (un total de 178 muestras de sangre y 178 muestras de orina). El plomo se analizó en muestras de sangre total mientras que el cadmio, el arsénico (total) y el uranio se analizaron en la muestras de orina.

3.5.1 Caracterización de la exposición a metales pesados

El plomo, el cadmio, el arsénico y el uranio pueden liberarse al medio ambiente por actividades humanas o naturales. Estos metales se encuentran naturalmente en el suelo y una fuente natural adicional son las erupciones volcánicas, frecuentes en esta región. También es posible que en esta región se utilizasen históricamente agroquímicos con arsénico. Existe la posibilidad para los trabajadores del ISA y los mineros de estar expuestos a estos metales por el contacto con el suelo (inhalación de polvo, ingestión accidental, contacto transdérmico) o con el agua (ingestión accidental, contacto transdérmico) durante su trabajo. Se incluyó a los mineros, cortadores de caña y sembradores por su alto potencial de exposición al suelo/tierra, y a los trabajadores de riego por la exposición al agua. Los trabajadores de fábrica se incluyeron como grupo de trabajadores de la caña de azúcar que no trabajan en los campos.

Las Tablas 29a y 29b resumen los datos de metales pesados de los 79 trabajadores del ISA (pre-zafra y zafra-avanzada) y de los 20 mineros (solo zafra-avanzada). El plomo y el cadmio se presentan en la Tabla 29a y el arsénico y el uranio en la Tabla 29b. Para cada metal se indica también un “Nivel estándar de exposición” y el “Nivel medio (media geométrica) en los EE.UU.” como valores de referencia. El nivel de referencia de exposición de plomo en sangre es

30 µg/dl (American Conference of Governmental Industrial Hygienists - ACGIH, 2004), el de arsénico en orina (total) 100 µg/l (Organización Mundial de la Salud – OMS)), el de uranio en orina 15 µg/l (U.S. Nuclear Regulatory Commission), y el de cadmio no está disponible. Los niveles medios (MG) en los EE.UU. se basan en la National Health and Nutrition Examination Survey (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) realizado por los Centros para el Control y la Prevención de la Enfermedad para determinar la distribución de la exposición química en una muestra aleatoria de población general de los EE.UU. (CDC, 2005). Los valores que se muestran son medias geométricas (MG) en hombres y mujeres de 20 años o más. En el caso de los metales en orina (cadmio, arsénico, uranio), los modelos de regresión evalúan las diferencias por tiempo y trabajo controlando por creatinina urinaria para tomar en cuenta la diferencias en la dilución de la orina.

Tabla 29a. Exposición a metales pesados: plomo y cadmio

	n	Plomo (µg/dl)				Cadmio (µg/l)			
		Pre-zafra		Zafra-avanzada		Pre-zafra		Zafra-avanzada	
		MG	Rango	MG	Rango	MG	Rango	MG	Rango
Categoría laboral									
Cortadores de caña	20	2,0	0,8 - 24	1,8	0,8 - 8,7	0,4	0,1 - 0,82	0,2	0,1 - 0,7
Trabajadores de riego	20	1,7	1,0 - 4,1	1,4	0,8 - 3,4	0,4	0,1 - 0,80	0,3	0,1 - 1,0
Sembradores	20	1,3	0,3 - 14	1,1	0,3 - 9,8	0,3	0,1 - 0,68	0,3	0,1 - 1,2
Trabajadores de fábrica	19	2,9	1,2 - 15	2,6	1,1 - 15	0,3	0,1 - 0,85	0,3	0,1 - 0,6
Mineros	20	ND		1,8	0,7 - 13	ND		0,5	0,1 - 3,3
Nivel estándar		30		30		ND		ND	
MG en EE.UU.		1,5		1,5		0,3		0,3	

ND=No Disponible

Las concentraciones de plomo en sangre fueron inferiores al índice de exposición biológica (IEB) del ACGIH de 30 µg/dl en todas las categorías laborales tanto pre-zafra como zafra-avanzada. Entre los trabajadores del ISA, las concentraciones no aumentaron durante la zafra, por el contrario las cifras zafra-avanzada resultaron significativamente inferiores a las pre-zafra ($p < 0,0001$). También se encontraron diferencias significativas por categoría laboral ($p = 0,002$), con los mayores niveles en los trabajadores de fábrica, los mineros y los cortadores de caña. Las concentraciones de los trabajadores de fábrica (MG=2,6 µg/dl) fueron superiores a las concentraciones de la población general en EE.UU. (MG=1,5 µg/dl), donde se situarían entre los percentiles P75 y P90. Sin embargo, las concentraciones de plomo en todo el resto de trabajadores fueron coincidentes con los valores de la población general estadounidense (medias de cada trabajo entre los percentiles P25 y P75).

Entre los trabajadores del ISA, las concentraciones de cadmio en orina no aumentaron durante la zafra, de hecho fueron significativamente inferiores los valores zafra-avanzada ($p = 0,04$). No se encontraron diferencias significativas por categoría laboral para las concentraciones de cadmio y fueron similares a las concentraciones de la población general estadounidense (medias para cada trabajo entre los percentiles P25 y P75).

Tabla 29b. Exposición a metales pesados: arsénico y uranio

	n	Arsénico (µg/l)				Uranio (µg/l)			
		Pre-zafra		Zafra-avanzada		Pre-zafra		Zafra-avanzada	
		MG	Rango	MG	Rango	MG	Rango	MG	Rango
Categoría laboral									
Cortadores de caña	20	17	2,0 - 110	15	4,3 - 74	0,01	0,01 - 0,09	0,01	0,01 - 0,1
Trabajadores de riego	20	13	1,3 - 71	11	2,2 - 60	0,01	0,01 - 0,02	0,01	0,01 - 0,3
Sembradores	20	12	2,7 - 52	13	2,2 - 48	0,01	0,01 - 0,03	0,01	0,01 - 0,04
Trabajadores de fábrica	19	8	2,5 - 21	13	1,6 - 45	0,01	0,01 - 0,08	0,01	0,01 - 0,3
Mineros	20	NA		26	6,3 - 180	ND		0,01	0,01 - 0,02
Nivel estándar		100		100		15		15	
MG en EE.UU.		8,4		8,4		0,01		0,01	

ND=No Disponible

Las concentraciones de arsénico en orina de tres trabajadores (2 mineros y 1 cortador de caña) excedieron los de las guías de la Organización Mundial de la Salud de 100 µg/l. Controlando por creatinina urinaria, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de arsénico pre-zafra y zafra-avanzada (p=0,3), ni entre las categorías laborales (p=0,4). Las concentraciones de los mineros (MG=26 µg/dl) fueron superiores a las de la población general estadounidense (MG=8,4 µg/dl) situándose entre los percentiles P75 y P90. Sin embargo, las concentraciones de arsénico en el resto de los trabajadores eran similares a los de los estadounidenses (valores medios de cada categoría laboral entre los percentiles P25 y P75).

Las concentraciones de uranio en orina fueron inferiores al nivel de acción de 15 µg/l de la 'U.S. Nuclear Regulatory Commission' en todas las categorías laborales tanto pre-zafra como zafra-avanzada. Controlando por la creatinina urinaria, no se encontraron diferencias en las concentraciones de uranio pre-zafra y zafra-avanzada (p=0,2), ni entre las categorías laborales (p=0,2). Las concentraciones de uranio de todos los trabajadores fueron similares a las de la población general de EE.UU.

3.5.2 Evaluación de metales pesados como predictores de daño renal e IRC

La exposición crónica a metales pesados está asociada a nefritis tubulointersticial. Los metales pesados se acumulan en las células del túbulo proximal provocando daño estructural y funcional que altera la reabsorción y la secreción. Se desconocen los mecanismos pero puede que esté involucrado el estrés oxidativo local así como la peroxidación lipídica, la apoptosis y la necrosis, fenómenos comunes en la nefrotoxicidad por estos metales (Sabolic, 2006).

Se evaluó cada metal como predictor de daño renal (RAC, NGAL, IL-18, NAG) e IRC (creatinina sérica, eTFG) en los 99 trabajadores con datos de exposición a metales controlando por edad y sexo. Al analizarlas como variables continuas, las concentraciones de plomo, cadmio, arsénico y uranio no se asociaron con ningún biomarcador de daño renal ni de función renal.

Al evaluar las exposiciones a metales como variables continuas, se buscó una relación lineal entre dicha exposición y biomarcadores renales. Sin embargo, para buscar una relación no lineal,

se categorizaron las exposiciones a cada metal. La única relación encontrada fue para el arsénico como predictor de la creatinina sérica y de la eTFG. Al dicotomizar por el percentil P90 (48 µg/l), los trabajadores con mayores exposiciones a arsénico presentaron una mayor creatinina sérica ($p=0,04$) y una eTFG significativamente menor ($p=0,01$), controlando por edad y sexo. La eTFG en trabajadores con arsénico elevado fue de media 9,0 ml/min/1,73 m² inferior que en los trabajadores con nivel de arsénico bajo.

En resumen, no encontramos evidencia de la asociación de plomo, cadmio o uranio con los biomarcadores de daño renal ni de función renal, y sí alguna evidencia de que los altos niveles de arsénico (total) se asocian con biomarcadores de función renal. El arsénico total en orina incluye todos los tipos de arsénico orgánico e inorgánico. La fracción inorgánica (y sus metabolitos) tiene especial importancia con respecto al daño renal y sería útil una mayor caracterización de estas fracciones, ya que podría presentar una mayor asociación con la función renal. La distinción de las fracciones de arsénico no fue posible en esta investigación y debería considerarse para estudios futuros.

3.6 Análisis de los hábitos de hidratación y del consumo de alcohol

En la fase zafra-avanzada, los participantes cumplieron un cuestionario con preguntas sobre los hábitos de hidratación, las opiniones al respecto, y sobre el consumo de alcohol. Los hábitos de hidratación se centraron en la cantidad de agua y *bolis* (solución de electrolitos suministrada por la compañía a los trabajadores del ISA) consumidos cada jornada, los datos categorizados se muestran en la Tabla 30. Debido al gran número de categorías, se calculó y analizó una estimación continua del consumo de agua y *bolis* (Tabla 31).

Tabla 30. Hábitos de hidratación por industria (categorizado)

	Trabajadores			
	Trabajadores del ISA n (%)	Construcción n (%)	Estibadores n (%)	Mineros n (%)
Agua al día (litros)				
≤1	1 (0,4%)	4 (6,7%)	7 (13%)	2 (3,9%)
2-3	66 (23%)	23 (38%)	25 (47%)	12 (24%)
4-5	121 (43%)	19 (32%)	14 (26%)	32 (63%)
6-7	41 (14%)	9 (15%)	6 (11%)	4 (7,8%)
8-9	34 (12%)	3 (5,0%)	0 (0%)	1 (2,0%)
≥10	14 (4,9%)	2 (3,3%)	1 (1,9%)	0 (0%)
Missing	7 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Bolis al día				
0	65 (23%)	ND	ND	ND
1-2	82 (29%)	ND	ND	ND
3-4	87 (31%)	ND	ND	ND
≥5	43 (15%)	ND	ND	ND
Missing	7 (2,5%)	ND	ND	ND

ND=No Disponible

Tabla 31. Hábitos de hidratación y consumo de alcohol por categoría laboral del ISA (variable continua)

Categoría laboral del ISA	n	Agua al día (litros)		Bolis al día		Bebidas alcohólicas a la semana	
		Media	Máximo	Media	Máximo	Media	Máximo
Cortadores de caña	44	6,3	11	3,6	5,5	2,3	24
Cortadores de semilla	27	5,6	11	2,1	5,5	0,7	11
Trabajadores de riego	50	6,3	11	2,3	5,5	1,1	25
Conductores	40	4,6	8,5	0,4	5,5	0,6	6,0
Sembradores	28	4,2	8,5	2,2	5,5	1,0	18
Aplicadores de agroquímicos	28	4,6	11	3,5	5,5	1,8	11
Trabajadores de fábrica	59	4,0	8,5	2,7	5,5	2,5	24

El consumo de agua varió significativamente entre las categorías laborales del ISA ($p < 0,0001$), el mayor consumo fue el de los cortadores de caña y los trabajadores de riego, y el menor el de los trabajadores de fábrica. En el consumo de bolis también se encontraron diferencias significativas por categorías laborales del ISA ($p < 0,0001$), siendo el mayor consumo entre los cortadores de caña y los aplicadores de agroquímicos, y el menor entre los conductores. Estos resultados fueron los esperados dado que era de suponer que los trabajadores de las categorías laborales de mayor exigencia física consumirían más agua y bolis. Sin embargo, dado que parece que el riesgo de daño renal es mayor en los cortadores de caña y menor entre los trabajadores de fábrica/conductores, hay que ser cuidadoso en el análisis de la relación entre los marcadores de función renal y el consumo de agua, ya que podría malinterpretarse como que un alto consumo de líquidos aumenta el riesgo de daño renal.

Se evaluó el consumo de agua y bolis como predictor de daño renal (biomarcadores urinarios) y función renal (eTFG) por categorías laborales y controlando por edad y sexo. El consumo autorreferido de agua no se asoció con los marcadores de daño renal, ni en los trabajadores del ISA ni en los de otras industrias. De manera similar, el consumo autorreferido de bolis no se asoció con los marcadores de daño renal en los trabajadores del ISA.

Las preguntas sobre consumo de alcohol se referían a número de días a la semana en los que se bebía al menos una bebida alcohólica y la cantidad habitual de bebidas alcohólicas consumidas en esos días (datos categorizados en la Tabla 32). Con estas dos variables se creó una variable continua para la estimación de “bebidas alcohólicas totales a la semana” que a continuación se dividió en 4 categorías como se muestra en la Tabla 32 (estimación con variable continua en la Tabla 31).

Tabla 32. Consumo de alcohol por industria (variable categórica)

	Trabajadores del ISA	Construcción	Estibadores	Mineros
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Días a la semana en que consumen al menos una bebida alcohólica				
0	189 (67%)	30 (50%)	34 (64%)	24 (47%)
<1	65 (23%)	16 (27%)	13 (25%)	21 (41%)
1-2	17 (6%)	9 (15%)	2 (3,8%)	5 (10%)
2-3	4 (1,4%)	1 (1,7%)	1 (1,9%)	0 (0%)
4-5	1 (0%)	2 (3,3%)	1 (1,9%)	1 (2,0%)
6-7	0 (0%)	2 (3,3%)	2 (3,8%)	0 (0%)
Missing	8 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Número de bebidas alcohólicas habitual en los días con al menos una bebida				
0	188 (66%)	30 (50%)	34 (64%)	24 (47%)
1-2	16 (5,6%)	4 (6,7%)	3 (6%)	1 (2,0%)
3-5	40 (14%)	6 (10%)	6 (11%)	4 (7,8%)
6-8	18 (6,3%)	10 (17%)	6 (11%)	7 (14%)
9-11	5 (1,8%)	1 (1,7%)	2 (3,8%)	5 (9,8%)
12-14	1 (0,4%)	4 (6,7%)	0 (0%)	7 (14%)
≥15	8 (2,8%)	5 (8,3%)	2 (3,8%)	3 (5,9%)
Missing	7 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total de bebidas alcohólicas a la semana				
0	189 (67%)	30 (50%)	34 (64%)	24 (47%)
1-2	43 (15%)	5 (8,3%)	6 (11%)	5 (9,8%)
3-5	17 (6,0%)	7 (12%)	8 (15%)	10 (20%)
≥5	27 (9,5%)	18 (30%)	5 (9,4%)	12 (24%)
Missing	8 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

El mayor consumo de alcohol se encontró entre los trabajadores de la fábrica y los cortadores de caña, y el menor entre los conductores y los cortadores de semilla, pero no se encontraron diferencias significativas ($p=0,1$). Se evaluó el consumo de alcohol como predictor de daño renal y función renal, por categorías laborales controlando por edad y sexo. El consumo autorreferido de alcohol no se asoció con los marcadores de daño renal en los trabajadores del ISA ni en los de otras industrias.

Para estudiar las opiniones sobre la hidratación, se preguntó a los trabajadores sobre su nivel de acuerdo o desacuerdo con las dos siguientes frases: “Beber líquidos durante la jornada laboral es una señal de debilidad física”, y “Beber agua fría cuando tienes calor es malo para la salud”. Los resultados se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33. Opiniones sobre hidratación por sector industrial

	Trabajadores del ISA	Construcción	Estibadores	Mineros
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
“Beber líquidos durante la jornada laboral es una señal de debilidad física”				
Muy de acuerdo	13 (4,6%)	0 (0%)	4 (7,5%)	4 (7,8%)
De acuerdo	32 (11%)	8 (13%)	8 (15%)	13 (25%)
En desacuerdo	216 (76%)	47 (78%)	41 (77%)	34 (67%)
Muy en desacuerdo	15 (5,3%)	5 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Missing	8 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
“Beber agua fría cuando tienes calor es malo para la salud”				
De acuerdo	180 (63%)	45 (75%)	39 (74%)	41 (80%)
En desacuerdo	97 (34%)	15 (25%)	14 (26%)	10 (20%)
Missing	7 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Resultó muy sorprendente el alto porcentaje de trabajadores que creían que beber agua fría cuando tenían calor era malo para su salud, un 63% de los trabajadores del ISA y hasta un 80% de los mineros. Los resultados coincidieron con lo que repetidamente parecía una creencia generalizada en Nicaragua. Fue menos frecuente la creencia de que beber líquidos durante la jornada laboral era un signo de debilidad, entre un 13% en los trabajadores de la construcción y un 33% en los mineros (incluyendo las categorías “de acuerdo” y “muy de acuerdo”). Es interesante, que no se encontraron diferencias en el consumo de agua entre los trabajadores que estuvieron de acuerdo y los que estuvieron en desacuerdo.

IV. LIMITACIONES

A la hora de interpretar los datos hay que tener en cuenta las siguientes limitaciones de este estudio.

- **Impacto del programa de vigilancia de la salud del ISA**

La prevalencia de creatinina elevada en los 1.249 trabajadores del ISA a los que se estudió pre-zafra es inferior de lo que sería en ausencia del programa de vigilancia de la salud del ISA, ya que los trabajadores a los que se les había detectado creatinina elevada en anteriores zafra no eran admitidos (hasta cierto punto) como demandantes de empleo. Dado que en otros sectores industriales no se aplicaban programas similares, no es apropiado comparar la prevalencia de creatinina elevada en el ISA con otras industrias. Sin embargo, sí fue posible (1) realizar comparaciones internas entre categorías laborales y a lo largo del tiempo en los trabajadores del ISA y (2) averiguar si los niveles de creatinina eran elevados en otras industrias en las que el trabajo también era manual y extenuante pero no de naturaleza agrícola.

- **Impacto de las pérdidas en el seguimiento**

Una limitación importante fueron las pérdidas del seguimiento de entre los trabajadores durante la zafra. De los 1.249 solicitantes de empleo a los que se les tomaron muestras pre-zafra, al menos 140 nunca comenzaron a trabajar, ya sea porque tuvieron niveles elevados de creatinina o por otras razones. Como resultado, solo 1.109 trabajadores de los 1.249 solicitantes trabajaron en algún momento durante la zafra. Podemos dividir las pérdidas al seguimiento en 2 tipos: (1) 104 (9%) de los 1.109 trabajadores ya no estaban trabajando en el ISA en el estudio de la zafra-avanzada, y (2) a 499 (50%) de los 1.005 restantes no fue posible realizarles el estudio zafra-avanzada a pesar de que todavía trabajaban en el ISA en ese momento.

En cuanto al primer tipo de pérdidas de seguimiento, estos 104 trabajadores no trabajaban en el ISA por diversas razones no determinadas todavía. Algunos dejaron de trabajar posiblemente por causas de salud, ya bien, teniendo que parar (por tener elevación de creatinina) o eligiendo irse (debido a los síntomas). Algunos probablemente dejaron de trabajar por razones que no tienen que ver con el estado de salud, ya sea por la menor necesidad de mano de obra en el último mes de zafra o simplemente por una decisión voluntaria de marcharse. Otros de este modo, los 1.005 trabajadores disponibles para el estudio de la zafra-avanzada no representan una muestra aleatoria de los 1.109 contratados inicialmente. Si los trabajadores que dejaron el ISA tuviesen mayores cifras de creatinina que la población estudiada, entonces los biomarcadores en la zafra-avanzada habrían sido mayores de lo observado. Las pérdidas de seguimiento de trabajadores con creatinina elevada probablemente han disminuido las diferencias observables entre las categorías laborales del ISA. Dado que detectamos diferencias significativas ente las categorías

laborales, es probable que las diferencias reales sean todavía mayores que las observadas en este estudio.

En cuanto al segundo tipo de pérdidas de seguimiento, la principal razón para no poder acceder a estos 499 trabajadores en la fase zafra-avanzada fue la logística en los campos y menos probable que esté relacionado con los niveles de sus biomarcadores. Cada jornada laboral, los trabajadores del campo se dispersaban en un área de 35.000 hectáreas y la administración del ISA no tenía modo de facilitarnos la localización de estos trabajadores. De este modo, la logística de la fase zafra-avanzada fue mucho más complicada y un mayor desafío que en la fase pre-zafra.

- **Análisis de biomarcadores de daño renal e IRC por categoría de trabajo en el ISA**

Dentro de la industria azucarera, utilizamos la categoría de trabajo como una variable sustituta de exposición debido a que el/los agente(s) causal(es) son desconocidos. Con probabilidad los trabajadores en esas categorías laborales varían con respecto a exposiciones de interés potencialmente diferentes, tales como el estrés por calor, agroquímicos y leptospirosis. Los trabajadores en esas categorías laborales diferentes también podrían diferir de otras formas, tales como el uso de medicamentos nefrotóxicos o los tipos de comida que ingieren. Si hubiéramos observado que no existían diferencias en los biomarcadores de daño renal y de IRC por categoría laboral, esto habría sugerido que los factores de riesgo no son ocupacionales. Sin embargo, lo que observamos fue que los biomarcadores de daño renal e IRC eran significativamente diferentes por categoría laboral, incluso restringiendo el análisis únicamente a los trabajadores del campo. Este hallazgo es consistente con la hipótesis de que existe un componente ocupacional en la epidemia de IRC, lo que no implica descartar la posibilidad de que existan factores de confusión no medidos debido a algunos factores no ocupacionales que podrían explicar las diferencias observadas por categoría de trabajo. Además, los resultados obtenidos en trabajadores de otras industrias sugieren que la epidemia de IRC no está restringida a los trabajadores de la caña de azúcar.

- **Medida transversal de IRC**

Solo fuimos capaces de comparar medidas a lo largo del tiempo de los trabajadores del ISA y no de los de otras industrias, ya que estos últimos solo fueron estudiados en la segunda fase (zafra-avanzada) siendo imposible averiguar si en los trabajadores de otras industrias varían las medidas con el tiempo. Además, es difícil hacer aseveraciones sobre la enfermedad crónica basándose en asociaciones transversales y medidas aisladas. En particular, el diagnóstico de IRC requiere dos medidas bajas de eTFG en un período de 3 meses. Como en la mayoría de estudios de campo, aquí hemos usado medidas aisladas, lo que, de algún modo, podría sobreestimar la prevalencia de IRC en nuestra población a estudio.

- **Momento de la toma de muestras**

También es importante medir los biomarcadores si es posible antes de la jornada laboral, ya que pueden elevarse transitoriamente durante el día. A casi todos los trabajadores se les tomaron las muestras antes de trabajar; sin embargo, algunos de los trabajadores de fábrica del ISA y de los mineros tuvieron que ser estudiados a mitad de la jornada. Si los biomarcadores de los trabajadores de la fábrica estuviesen transitoriamente elevados, supondría que la diferencia encontrada entre los trabajadores del ISA y los trabajadores de fábrica sería una infraestimación. Dado que los trabajadores de fábrica obtuvieron los valores más bajos en la mayoría de las medidas, la diferencia real podría ser mayor todavía.

- **Hábitos de hidratación y consumo de alcohol autorreferidos**

Una limitación adicional fue el hecho de que la recogida de datos sobre hábitos de hidratación y consumo de alcohol se realizó mediante encuesta autorreferida. No se encontró asociación entre estos comportamientos y los marcadores de daño renal ni de IRC. Una posible explicación es que no haya asociación, pero podría deberse a una alta frecuencia de clasificación errónea de la exposición.

V. CONCLUSIONES

Entre octubre de 2010 y junio de 2011, el equipo de la Universidad de Boston llevó a cabo una investigación sobre los marcadores biológicos de daño renal e IRC en los trabajadores del Occidente de Nicaragua. Los trabajadores de la caña de azúcar se seleccionaron del Ingenio San Antonio y se monitorizaron al comienzo y hacia el final de la zafra 2010-2011 (véase la descripción de esta población en la Sección 2.2.1). Además se monitorizó a trabajadores de otras tres industrias de la misma región (mineros, trabajadores de la construcción y estibadores) entre marzo y junio de 2011 (véase la descripción de esta población en la Sección 2.2.2).

Aquí, resumimos nuestras conclusiones de acuerdo con los objetivos descritos en la introducción. Las conclusiones sobre IRC se basan más en los resultados de eTFG que en la creatinina sérica dado que para la estimación de eTFG se combina la información de creatinina, edad y sexo, de modo que supone una mejor estimación de la función renal. Además, existen puntos de corte de eTFG bien establecidos para la definición de los estadios más avanzados de IRC.

- **Evaluar las características de la enfermedad para determinar si el daño renal es tubulointersticial o glomerular.**

Nuestros resultados aportan evidencia de que el tipo de daño renal que padecen los trabajadores del ISA, así como los trabajadores de otras industrias, es principalmente de origen tubulointersticial. En las muestras de la fase zafra-avanzada, los cortadores de caña presentaron los niveles más altos de NGAL y NAG, ambos biomarcadores de daño renal tubulointersticial. Esta evidencia de enfermedad tubulointersticial es importante porque globalmente las principales causas de IRC son la diabetes y la hipertensión, y lo más habitual en ambas es desarrollar signos de enfermedad glomerular. Sin embargo, apenas se encontró proteinuria ni glucosuria, lo que hace improbable la existencia de diabetes o de enfermedad glomerular. La única excepción podrían ser los mineros, en los que sí se detectó más proteinuria (datos de las tiras reactivas de orina) y en mayores concentraciones (RAC urinaria) que en los trabajadores del ISA, los estibadores o los trabajadores de la construcción.

- **Evaluar los biomarcadores de la IRC y del daño renal en los trabajadores del Ingenio, estudiando sus cambios durante la época de zafra y las diferencias según categoría laboral en el ISA.**

Nuestros resultados aportan evidencia de que los biomarcadores de IRC y daño renal eran generalmente superiores entre los cortadores de caña y los cortadores de semilla, e inferiores entre los trabajadores de fábrica. La eTFG de los cortadores de caña y los cortadores de semilla fue la más baja, tanto pre-zafra como zafra-avanzada (en comparación con otras categorías laborales del ISA), siendo las diferencias mayores en la fase zafra-avanzada. Estos

resultados son coherentes con el hallazgo de que los cortadores de caña y los cortadores de semilla experimentaron los mayores descensos en la eTFG durante la zafra, en comparación con otras categorías laborales del ISA. Tal y como se ha descrito, sería de esperar una prevalencia baja de IRC (estadíos 3 y 4) en la población de entre 10 y 59 años (1% en EE.UU.). Si restringimos la población de trabajadores del ISA de nuestro estudio a los hombres entre 20 y 59 años, nos encontramos una prevalencia de IRC (estadíos 3 y 4) del 12% en cortadores de semilla y del 6% en cortadores de caña. Debido al programa de vigilancia de la salud del ISA, la prevalencia calculada en nuestra población a estudio es casi seguro inferior que entre todos los cortadores de semilla y cortadores de caña del ISA. Pero incluso con el programa de vigilancia de la salud, la prevalencia de IRC (estadío 3 o superior) en estos trabajadores es mucho mayor que lo esperado en una población de hombres relativamente jóvenes.

En cuanto a los biomarcadores de daño renal, las concentraciones zafra-avanzada de NGAL y NAG de los cortadores de caña fueron las más altas, aproximadamente 3 veces mayores que las de los trabajadores de fábrica. Los incrementos NGAL durante la zafra fueron los más altos en los cortadores de caña, y los de NAG en los cortadores de semilla y los cortadores de caña. Curiosamente, las cifras de NGAL y de NAG de los trabajadores del ISA se asociaron con una eTFG disminuida en la zafra-avanzada pero no en la pre-zafra. El tercil superior de NGAL en la zafra-avanzada ($>18,3$ $\mu\text{g/g}$ creatinina) se asoció con una eTFG $7,3$ $\text{ml}/\text{min}/1,73$ m^2 inferior que la del tercil inferior ($p=0,0005$), mientras que el tercil superior de NAG ($>1,4$ U/g creatinina) se asoció con una eTFG $6,8$ $\text{mL}/\text{min}/1,73$ m^2 inferior que la del tercil inferior ($p=0,001$). En resumen, estos resultados sugieren que los cortadores de caña y de semilla sufren daño renal tubulointersticial durante la zafra, lo que puede aumentar su riesgo de desarrollar IRC.

- **Buscar evidencia de IRC o daño renal en los trabajadores de otras industrias que nunca han trabajado en la caña de azúcar.**

Nuestros resultados aportan evidencia de la existencia de IRC entre los trabajadores de otros sectores industriales que nunca han trabajado en la industria de la caña de azúcar. Sería de esperar que la prevalencia de IRC en una población menor de 60 años fuese bastante baja. Por ejemplo, en los EE.UU., la prevalencia de IRC (estadíos 3 y 4) en hombres entre 20 y 59 años, es aproximadamente del 1%. Si restringimos nuestra población de mineros, estibadores y trabajadores de la construcción a los hombres de esa edad, encontramos prevalencias de IRC del 6% en los mineros, 3% en los trabajadores de la construcción y 8% en los estibadores. La prevalencia de IRC en estas industrias es también mucho mayor de lo esperado en una población de hombres relativamente jóvenes.

En cuanto a los biomarcadores de daño renal, la NGAL y NAG en los trabajadores de otras industrias, se asociaron a una disminución de la eTFG. El tercil superior de NGAL (>18,3 µg/g creatinina) se asoció con una eTFG 13,4 ml/min/1,73 m² menor que la del tercil inferior, mientras que el tercil superior de NAG (>1,4 U/g creatinina) se asoció con una eTFG 15,2 ml/min/1,73 m² menor que la del tercil inferior (p=0,0002). Estos resultados sugieren la presencia de daño renal tubulointersticial en estos trabajadores que puede estar aumentando su riesgo de desarrollar IRC.

- **Analizar la presencia de metales pesados en muestras biológicas recogidas antes y después de la zafra para caracterizar la exposición en la región y estudiar su relación con biomarcadores de daño renal e IRC.**

Los biomarcadores de exposición a metales pesados no aumentaron durante la zafra en los trabajadores del ISA. Nuestros resultados no encuentran asociación entre los niveles de plomo, cadmio y uranio con los biomarcadores de daño renal ni de IRC, y sí encuentran asociación entre la alta exposición a arsénico (total) y los biomarcadores de IRC (menor eTFG). El arsénico total en orina incluye tanto el orgánico como el inorgánico. La fracción inorgánica (y sus metabolitos) es de especial interés con respecto al daño renal por lo que, dado que en este estudio no ha sido posible, sería útil separar esta fracción en futuras investigaciones, ya que posiblemente mostraría una asociación más fuerte con la función renal.

- **Investigar las características de las frecuentes infecciones de vías urinarias (IVUs) diagnosticadas clínicamente a los hombres jóvenes de esta región, mediante el cultivo de muestras de orina de trabajadores del ISA recogidas tras la zafra.**

Nuestros resultados aportan poca evidencia sobre las IVUs en esta población. Se cultivaron muestras de orina de 50 hombres positivos para esterasa leucocitaria y/o que habían referido síntomas en las 24 horas previas, y, sin embargo, ningún cultivo resultó positivo. Además, apenas se encontraron nitritos en orina, lo que también apoya la ausencia de IVUs. Los médicos y los farmacéuticos refieren una alta frecuencia de diagnósticos de IVU basándose en los pruebas positivas de esterasa leucocitaria y/o la presencia de síntomas, una circunstancia peculiar ya que en la población general las IVUs en los hombres son infrecuentes. De este modo, es probable que muchos de estos 50 hombres fuesen diagnosticados y/o tratados de IVU a pesar de no padecerla. No podemos descartar el posible papel de las infecciones de transmisión sexual dado que no realizamos cultivos específicos para estos patógenos.

La positividad para esterasa leucocitaria puede deberse a infección pero también a inflamación. El porcentaje de trabajadores del ISA positivos para esterasa leucocitaria fue superior en la zafra-avanzada (~16%) que en la pre-zafra (~8%). La sangre en orina

(hematuria) indica la presencia de hematíes y también sugiere inflamación. Al igual que con la esterasa leucocitaria, el porcentaje de trabajadores del ISA con hematuria fue superior en la zafra-avanzada (~9%) que en la pre-zafra (~1%). La combinación de los resultados de los cultivos, la esterasa leucocitaria, los nitritos y la sangre en orina sugiere la presencia de inflamación y no de infección.

Existen muchos factores que podrían causar inflamación, incluyendo daño renal, así que se evaluó la asociación entre esterasa leucocitaria y los biomarcadores de daño renal tubulointersticial. En la fase zafra-avanzada, los trabajadores del ISA positivos para la esterasa leucocitaria presentaron cifras medias de NGAL 3,1 veces mayores ($p < 0,0001$), y de NAG 1,4 veces mayores ($p = 0,04$) que los trabajadores que habían resultado negativos. En el caso de los trabajadores de otras industrias, la positividad para la esterasa leucocitaria se asoció con concentraciones de NGAL 1,6 veces mayores que las de los trabajadores que eran negativos ($p = 0,009$), pero no se asoció con las concentraciones de NAG. Dado que la NGAL y la NAG son biomarcadores de daño renal tubulointersticial, estos resultados aportan más evidencia de que la positividad para la esterasa leucocitaria en esta población a estudio es predominantemente un marcador de inflamación.

- **Determinar la asociación de los hábitos de hidratación y el consumo de alcohol con los biomarcadores de daño renal e IRC.**

Los trabajadores declararon la cantidad de agua y bolis que consumían durante la jornada laboral así como la cantidad de alcohol consumida por semana. Ninguna de estas tres variables se asoció con los biomarcadores de daño renal ni de IRC.

En conjunto, nuestros resultados mostraron evidencia de daño renal tubulointersticial en los trabajadores del ISA y otras industrias, lo que también parece estar asociado a una eTFG en descenso. Estos hallazgos sugieren que existe un componente ocupacional en la epidemia de IRC, pero que la epidemia no está limitada a los trabajadores de la caña de azúcar. Dada la naturaleza del trabajo realizado por los trabajadores que mostraron más alto riesgo, tanto la depleción de volumen como el daño muscular son hipótesis importantes que requerirían más atención. Esto no implica descartar la posibilidad de que también exista un importante componente no ocupacional, incluyendo exposiciones ambientales, comportamientos personales y/o otros factores. Por ejemplo, la exposición a arsénico no varió por categoría de trabajo en el ISA y sus niveles tampoco aumentaron durante la zafra en los trabajadores, pero observamos que exposiciones elevadas a arsénico se asociaban con eTFG bajas, lo cual requiere un estudio más a fondo. Las exposiciones a plomo, cadmio y uranio no se incrementaron por categoría laboral y no parecen estar asociadas a daño renal en esta población. Finalmente, nuestros resultados sugieren que existe probablemente un sobre-diagnóstico de IVUs en la región, especialmente en hombres que refieren síntomas y/o dan positivo para células blancas en orina, y que la

positividad de la leucocito esterasa en esta población probablemente se deba a inflamación (posiblemente debida a daño renal tubulointersticial).

VI. REFERENCIAS

American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of biological exposure indices. 7th edition. Cincinnati (OH): ACGIH Worldwide; 2001.

ACGIH. (2004). Lead. Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Antunes, P. E., D. Prieto, et al. (2004). "Renal dysfunction after myocardial revascularization." *Eur J Cardiothorac Surg* 25(4): 597-604.

Bolignano, D., A. Lacquaniti, et al. (2009). "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease." *Clin J Am Soc Nephrol* 4(2): 337-44.

BU. (2011). Chronic kidney disease in Nicaragua: A qualitative analysis of semi-structures interviews with physicians and pharmacists. Boston University Research Team.

Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. National Center for Environmental Health. Atlanta, GA.

Devarajan, P. (2008). "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease." *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 241: 89-94.

Guy, M., R. Newall, et al. (2009). "Diagnostic accuracy of the urinary albumin: creatinine ratio determined by the CLINITEK Microalbumin and DCA 2000+ for the rule-out of albuminuria in chronic kidney disease." *Clin Chim Acta* 399(1-2): 54-8.

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med* 150(9):604-12. (2009)

Lin, T. and J. Tai-Yi (2007). "Benchmark dose approach for renal dysfunction in workers exposed to lead." *Environ Toxicol* 22(3): 229-33.

National Kidney Foundation (NKF). (2002). KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 39: S1-S266.

Nickolas, T. L., M. J. O'Rourke, et al. (2008). "Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury." *Ann Intern Med* 148(11): 810-9.

Parikh, C. R., E. Abraham, et al. (2005). "Urine IL-18 Is an Early Diagnostic Marker for Acute Kidney Injury and Predicts Mortality in the Intensive Care Unit." *J Am Soc Nephrol* 16: 3046-3052.

Rigalleau, V., M. C. Beauvieux, et al. (2011). "Estimation of renal function in patients with diabetes." *Diabetes Metab* 37(5): 359-66.

Sabolic I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals. *Nephron Physiol.* 2006;104(3):p107-14.

Schaeffer A. J. Urinary Tract Infection in Men- State of the Art. *Infection* 22 (1994) Suppl.

Stevens LA et al. Comparative Performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equations for Estimating GFR Levels Above 60 mL/min/1.73 m². *AJKD* 56(3):486-495.

U.S. Nuclear Regulatory Commission (U.S. NRC). U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC) Guide 8.22-Bioassay at uranium mills. Washington (DC): NRC; July 1978.