



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO 1-INT SOMETIMIENTO DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-INT

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 1 de 35

Información de protocolo de investigación biomédica intervencional

Nombre de protocolo de investigación biomédica:	Evaluación de la deshidratación aguda en trabajadores de clima cálido mediante el protocolo de carga de agua
Autor:	Luis Fernando Aragón Vargas, PhD, FACSM
Versión del protocolo:	Versión 22 de abril de 2022.
Patrocinador:	UCR-CCSS
Investigador principal:	Luis Fernando Aragón Vargas, PhD, FACSM - UCR



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 2 de 35

Firmas de protocolo investigación biomédica intervencional

Acepto dirigir y cumplir el protocolo de investigación biomédica intervencional de acuerdo con la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S, y las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y la Conferencia Internacional de Armonización (CIARM), 1996 y sus enmiendas posteriores.

Luis Fernando Aragón Vargas	_____	
Nombre investigador principal	Firma	Fecha

Isabel Barrientos Calvo	_____	
Nombre subinvestigador	Firma	Fecha

José Ángel Ramírez	_____	
Nombre subinvestigador	Firma	Fecha

Mónica Espinoza Trejos	_____	
Nombre subinvestigador	Firma	Fecha

Javier Estrada Zeledón	_____	
Nombre subinvestigador	Firma	Fecha

María Gabriela Morales Scholz	_____	
Nombre subinvestigador	Firma	Fecha



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 3 de 35

Lista de abreviaturas

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ANOVA	Análisis de varianza
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
CENCAM	Consortio para el Estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México
CIMOHU	Centro de Investigación en Ciencias del Movimiento Humano
E.M.	Grupo de médicos de la unidad de diálisis del Hospital Dr. Enrique Baltodano Briceño, Liberia
eGFR	Tasa de filtración glomerular estimada
ERC	Enfermedad renal crónica
ERCnt	Enfermedad renal crónica no tradicional
FC	Frecuencia cardíaca
FCmax	Frecuencia cardíaca máxima
GEO	Gravedad específica de la orina
I.A.	Investigador Asociado, CCSS
IAR	Investigadora Asociada
Responsable por -CCSS	
IPUCR	Investigador Principal-UCR
MC	Masa corporal
MeN	Nefropatía mesoamericana
TFBH	Temperatura de globo y bulbo húmedo
UCR	Universidad de Costa Rica



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 5 de 35

1. Título de la investigación biomédica

Evaluación de la deshidratación aguda en trabajadores de clima cálido mediante el protocolo de carga de agua.

2. Información del equipo investigador

Luis Fernando Aragón Vargas, Ph.D., FACSM – investigador principal, UCR

Dra. Isabel Barrientos Calvo – subinvestigadora, CCSS

Lic. José Ángel Ramírez Obando – subinvestigador

Dra. Mónica Espinoza Trejos – subinvestigadora

Dr. Javier Estrada Zeledón – subinvestigador

Dra. María Gabriela Morales Scholz, Ph.D. – subinvestigadora

2.1 Información del investigador principal

UCR

Nombre completo:	Luis Fernando Aragón Vargas principal
Número de cédula o pasaporte:	Cédula 1-0497-0476
Dirección domicilio:	Santa Lucía #46, San Juan de La Unión, Cartago, C.P. 30303
Teléfono domiciliario:	2278-2678
Teléfono celular:	No disponible. Oficina 2511-2790
Correo electrónico:	luis.aragon@ucr.ac.cr
Título profesional:	Doctor
Grado académico:	Ph.D.
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	Doctorado académico en ciencias del movimiento humano, investigador en fisiología del ejercicio (hidratación) y nutrición deportiva. Proyectos previos inscritos y acabados en termorregulación e hidratación con seres humanos, con publicaciones.
Código profesional:	Colegiado N° 007098 COLYPRO
Institución(es) donde labora:	Universidad de Costa Rica
Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	No aplica
Código de autorización como investigador CONIS:	2192-2019 Investigador principal Intervencional



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 6 de 35

Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC):	6 de diciembre de 2021.
Institución que extiende el certificado del Curso de Buenas Prácticas:	Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Costa Rica
Número de investigaciones activas:	Tres



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 6 de 35

2.2 Información del subinvestigador

Nombre completo:	Isabel Barrientos Calvo
Número de cédula o pasaporte:	1-1070-0800
Dirección domicilio:	Heredia, Heredia, Ulloa
Teléfono domiciliario:	6040-8586
Teléfono celular:	6040-8586
Correo electrónico:	isacrisba@me.com
Título profesional:	Especialidad y Maestría
Grado académico:	Maestría Académica
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	Médico Especialista en Geriatria y Gerontología Médico Especialista en Nutriología Maestría Académica en Nutrición para la promoción de la Salud Maestría Académica en Gerencia de la Salud Especialidad en Investigación en Salud Diplomado en Epidemiología
Código profesional:	7218
Institución(es) donde labora:	Caja Costarricense de Seguro Social
Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología
Código de autorización como investigador CONIS:	474-2021
Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC):	Del 3 de junio al 1 de julio 2019
Institución que extiende el certificado del Curso de Buenas Prácticas:	ICIMED
Número de investigaciones activas:	1
Nombre completo:	José Ángel Ramírez Obando
Número de cédula o pasaporte:	1-0565-0377
Dirección domicilio:	Residencial Omega Etapa 6, casa 41, La Unión, Cartago



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

Teléfono domiciliar:	25180275
Teléfono celular:	89807538
Correo electrónico:	jramireo@ccss.sa.cr
Título profesional:	Educación Física
Grado académico:	Licenciatura
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	No aplica
Código profesional:	10366
Institución(es) donde labora:	Caja Costarricense de Seguro Social
Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	No aplica
Código de autorización como investigador CONIS:	2796-2020
Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC):	28 de octubre del 2019
Institución que extiende el certificado del Curso de Buenas Prácticas:	Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Costa Rica
Número de investigaciones activas:	Ninguna
Nombre completo:	Mónica Ethel Espinoza Trejos
Número de cédula o pasaporte:	1-1062-0656
Dirección domicilio:	Guanacaste, Liberia, barrio capulín. Cond Luna Liberiana
Teléfono domiciliar:	26658735
Teléfono celular:	88107770
Correo electrónico:	moneet.dra@gmail.com
Título profesional:	Médica especialista
Grado académico:	Licenciatura
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
Código profesional:	8271
Institución(es) donde labora:	Caja Costarricense Seguro Social



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	Hospital Enrique Baltodano Briceño
Código de autorización como investigador CONIS:	41-2021
Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC):	Febrero 2019
Institución que extiende el certificado del Curso de Buenas Prácticas:	CENDEISSS
Número de investigaciones activas:	0
Nombre completo:	Javier Alonso Estrada Zeledón
Número de cédula o pasaporte:	112560032
Dirección domicilio:	Condominio Rancho Grande: apto 236, Barrio Condega, Liberia, Guanacaste
Teléfono domiciliario:	88313565
Teléfono celular:	8313565
Correo electrónico:	jaestrada@ccss.sa.cr, javaez@gmail.com
Título profesional:	Médico especialista
Grado académico:	Licenciatura
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	Especialista en Medicina Interna, Especialista en Nefrología
Código profesional:	10233
Institución(es) donde labora:	Caja Costarricense de Seguro Social
Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	Hospital Enrique Baltodano Briceño
Código de autorización como investigador CONIS:	2463-2019
Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC):	Marzo 2019
Institución que extiende el certificado del Curso de Buenas Prácticas:	CENDEISSS
Número de investigaciones activas:	1
Nombre completo:	María Gabriela Morales Scholz
Número de cédula o pasaporte:	303990629



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

Dirección domicilio:	Urb. Lomas del Sol, 25 m Este de las Torres del ICE, Curridabat, San José, Costa Rica
Teléfono domiciliario:	22723661
Teléfono celular:	87284848
Correo electrónico:	mariagabriela.morales@ucr.ac.cr
Título profesional:	Médica General
Grado académico:	Doctorado académico
Especialidad (si aplica): Incluya detalles completos de las calificaciones, grados académicos, títulos o experiencia previa relevante para la adecuada conducción del proyecto.	Maestría en Ciencias Biomédicas con énfasis en fisiología humana Doctorado académico en fisiología del ejercicio
Código profesional:	11012
Institución(es) donde labora:	Universidad de Costa Rica
Nombre(s) del (os) centro(s) asistencial(es) donde labora (si aplica):	No Aplica
Código de autorización como investigador CONIS:	79-2021
Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC):	26-30 de octubre 2020
Institución que extiende el certificado del Curso de Buenas Prácticas:	Instituto Pfizer para la Ciencia y la Investigación
Número de investigaciones activas:	1



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 7 de 35

3. Propósito de la investigación biomédica

3.1 Requisito de graduación (formación académica)

<input type="checkbox"/> Bachillerato	<input type="checkbox"/> Licenciatura	<input type="checkbox"/> Especialidad
<input type="checkbox"/> Maestría	<input type="checkbox"/> Doctorado	<input type="checkbox"/> Postdoctorado
Universidad:	Escriba el nombre de la universidad	
3.2 Iniciativa del investigador (No incluidas en el Plan Operativo Anual)		
<input type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No	
3.3 Quehacer institucional (Incluida en el Plan Operativo Anual, de carácter obligatorio o de emergencia).		
<input type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No	
3.4 Prioridad Sanitaria / Interés Público (Declaratoria por autoridad competente).		
<input type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No	
Otro (especifique)	Proyecto colaborativo entre la UCR y la CCSS	
¡Importante!	No aplica	

4. Fases del estudio

El proyecto se compone de dos fases: una de validación en el laboratorio y otra de campo. La fase de validación se realizará en las instalaciones del Centro de Investigación en Ciencias del Movimiento Humano (CIMO HU) de la Universidad de Costa Rica, mientras que la fase de campo se realizará en la región Chorotega con la participación de los subinvestigadores que se encuentran en el Hospital Enrique Baltodano Briceño, Liberia.

5. Resumen de resultados preclínicos y clínicos

Resumen ejecutivo de la investigación.

Se ha identificado recientemente una epidemia importante de enfermedad renal crónica (ERC) en las costas de algunos países centroamericanos. A esta enfermedad algunos la han llamado Nefropatía Mesoamericana; a pesar de algún progreso en el estudio de sus causas potenciales y la identificación de varios factores de riesgo, todavía se le considera una epidemia de origen desconocido, que afecta a más de 10% de los trabajadores de corta de caña en algunas regiones. Recientemente, la ERCnt afecta a miles de trabajadores agrícolas: se han reportado más de 20,000 muertes de hombres en países como El Salvador, Nicaragua y Costa Rica y se estima que la mortalidad es de 5 a 10 veces mayor en ese grupo que en la población general. Las causas tradicionales, a saber, la hipertensión y la diabetes mellitus, cumplen un papel despreciable. Se ha propuesto a la deshidratación como uno de los factores de riesgo principales, en parte conforme a



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

la lógica, en parte por estudios experimentales en ratas en los cuales se ha documentado que el estrés por calor recurrente y la restricción de agua pueden causar ERC, y en parte porque las estrategias de Hidratación, Sombra, Descanso (WRS por sus siglas en inglés) han tenido buenos resultados en cuanto a enlentecer la progresión del deterioro de la tasa de filtración glomerular en trabajadores expuestos al estrés térmico. A pesar de lo anterior, es necesario estudiar la deshidratación real que ocurre en estos contextos y trabajarla de manera sistemática.

Una manera práctica pero bien documentada de valorar la deshidratación aguda en estudios de campo requiere la recolección de muestras de orina. Sin embargo, la mayoría de los trabajadores de las cosechas de la caña de azúcar no es capaz de dar una sola gota de orina al final de sus jornadas de trabajo, probablemente debido al grado de deshidratación. ¿Cómo se les puede evaluar, entonces, de forma confiable y válida, sin utilizar medios invasivos? Hasta ahora no existen resultados clínicos ni preclínicos sobre la deshidratación aguda incurrida luego de una jornada de trabajo en el calor.

Se propone validar una modificación del método desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas (2009, 2010, 2012), el cual se diseñó para detectar la euhidratación o el buen estado agudo de hidratación en deportistas y se basa en la respuesta de diuresis a una carga de agua aguda. El método utiliza la misma lógica de someter a prueba la respuesta glicémica a una carga oral de glucosa, que se usa ampliamente en endocrinología. Los autores encontraron que la diuresis es significativamente distinta cuando los participantes están euhidratados, comparada con individuos que habían perdido 1, 2 o 3%MC por sudoración. La confiabilidad de la prueba es bastante buena: $r = 0.85$, $p = 0,001$; Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas refinaron el método más allá, para identificar el volumen mínimo de agua que se debería ingerir para detectar una diferencia de 100 mL de orina entre individuos euhidratados y deshidratados, obteniendo que debería ser un volumen equivalente a 1.07% de la masa corporal. Sin embargo, por ahora, no se conocen las diferencias promedio en el volumen de orina entre distintos niveles de hipohidratación, que sería el aporte más importante de esta investigación. La validación de la modificación para usar esta metodología en el campo representa dos etapas: primero, una validación del método en el laboratorio para identificar los volúmenes de orina correspondientes a distintos niveles de deshidratación (a diferencia del método original que solamente distingue entre euhidratación y deshidratación); luego, la validación en el campo, para probar la factibilidad de evaluar la deshidratación real de los cortadores de caña y otros peones que laboran en clima caliente.

Esta propuesta que se somete a la CCSS persigue conseguir los recursos financieros y de personal para llevar a cabo este proyecto de investigación, como un proyecto conjunto UCR-CENDEISS. Se espera que esta investigación aporte información valiosa sobre la deshidratación real que están sufriendo los trabajadores, para el mejor entendimiento y prevención de esta enfermedad renal crónica de etiología desconocida.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 6 de 35

6. Introducción, máximo 1 página

6.1 Antecedentes de la investigación

Se ha identificado una epidemia grave de enfermedad renal crónica (ERC) en las regiones costeras de algunos países de América Central y posiblemente en el sur de México. Se le ha llamado enfermedad renal crónica no tradicional (ERCnt) o nefropatía mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés) y, a pesar de algunos avances en el estudio de sus posibles causas y la identificación de varios factores de riesgo, todavía se considera una epidemia de origen desconocido(1,2). Los culpables tradicionales, a saber, la hipertensión y la diabetes mellitus, desempeñan un papel insignificante(3). La deshidratación se propone como uno de los principales factores, pero debe estudiarse y abordarse sistemáticamente. En la actualidad, la ERCnt afecta a miles de trabajadores agrícolas. Se han reportado más de 20,000 muertes de hombres en países como El Salvador, Nicaragua y Costa Rica (4); y se estima que la mortalidad es de 5 a 10 veces mayor que en la población general (5).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han declarado que, en América Central, la ERCnt es un problema de salud grave (6). Debido a esto, estas organizaciones junto con el Consorcio para el Estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM)(1) acordaron instar a los Estados miembros a trabajar con las autoridades sanitarias e investigadores para promover la investigación, tanto nacional, como regional. Lo anterior, con el fin de conocer más acerca de dicha condición de salud y brindar pronta solución a las consecuencias sociales, económicas y de salud de esta enfermedad.

La deshidratación recurrente se ha destacado como un factor de riesgo importante en el desarrollo de ERCnt (1,6–8) sin embargo, no se ha determinado su prevalencia. La evidencia sugiere que las labores desempeñadas en estas condiciones de calor ambiental causan deshidratación importante(9). Además, estudios experimentales en ratas, han documentado que el estrés por calor recurrente y la restricción de agua pueden causar ERC (10,11). Adicionalmente, las estrategias de Hidratación, Sombra, Descanso (WRS por sus siglas en inglés) han tenido buenos resultados en cuanto a enlentecer la progresión del deterioro de la tasa de filtración glomerular en trabajadores expuestos al estrés térmico (12).

Mientras tanto, existe evidencia acerca del estado de hidratación en jugadores profesionales de fútbol que sugiere que esta población no se hidrata adecuadamente durante la práctica deportiva, incluso en circunstancias ideales, donde el ambiente no es tan cálido (13–15). Asimismo, se ha documentado que es usual que estos atletas ya se encuentren hipohidratados antes de comenzar su sesión de entrenamiento (16). Se desconoce la magnitud de la deshidratación en condiciones menos favorables, similares a las que se exponen los trabajadores agrícolas que viven y trabajan en climas cálidos. Para estos últimos existen normas de hidratación establecidas, pero al desconocerse la deshidratación real que sufren, es posible que sean insuficientes. Las normas costarricenses, a pesar de ser un gran logro, requieren beber únicamente de 100 a 250 mL por hora cuando se trabaja bajo estrés por calor (17), lo cual como se indicó podría ser insuficiente o no. De ahí la importancia de contar con un método para medir la deshidratación real.

La medición en el campo del estado agudo de hidratación al final de una jornada laboral en trabajadores agrícolas de regiones cálidas ha resultado ser un reto. Lo anterior debido a que muchos



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

trabajadores son incapaces de proporcionar una muestra de orina al final de su turno de trabajo producto del grado de hipohidratación que presentan. Esto limita los métodos prácticos que pueden usarse para evaluar su estado agudo de hidratación. Sin embargo, un método reciente desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas (18–20) y basado en la respuesta de diuresis a una carga de agua aguda puede modificarse y validarse para su uso en estudios de campo. Siguiendo la misma

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 6 de 35

lógica de probar la respuesta glicémica a una carga de glucosa oral, ampliamente utilizada en endocrinología, los autores propusieron medir la producción de orina de una hora como resultado de la ingesta de una carga de agua estandarizada (1.43% de la masa corporal, MC)(18). Descubrieron que la diuresis era significativamente diferente cuando sus participantes estaban euhydratados, en comparación con las personas deshidratadas que habían perdido 1, 2 o 3% de MC por el sudor. Se encontró que la confiabilidad de la prueba era muy buena: $r = 0.85$, $p = 0.001$ (19); Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas refinaron aún más su método para identificar el volumen mínimo de agua que debe ingerirse para detectar una diferencia de 100 mL de orina entre individuos euhydratados y deshidratados, obteniendo que debería ser un volumen equivalente a 1.07% de la masa corporal (MC) (20). Hasta ahora, se desconocen las diferencias del volumen promedio de orina a distintos niveles de hipohidratación, información que sería muy útil para las pruebas de campo de los trabajadores.

6.2 Justificación y relevancia de la investigación



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Dentro de las distintas enfermedades renales en humanos, la enfermedad renal crónica no tradicional (ERCnt) ocupa un papel sobresaliente, en particular en ciertas regiones del mundo. La primera descripción de una posible epidemia de ERCnt en Centroamérica es probablemente el artículo de Ramón García Trabanino y sus colegas en 2002(21). En su estudio, realizado en una región costera de El Salvador, los autores describen cómo, de 205 nuevos casos que iniciaron diálisis crónica en un período de 5 meses, dos terceras partes no mostraron ningún factor asociado a la enfermedad renal, mientras que la tercera parte restante sí tenía factores de riesgo conocidos, como diabetes mellitus, hipertensión y consumo frecuentes de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En ese estudio se planteó la hipótesis de la exposición laboral a insecticidas y plaguicidas. En el año 2006, Cuadra y colaboradores(22) publicaron un resumen general sobre ERC en América Central, en el cual se incluyeron algunos datos epidemiológicos preliminares presentados en una reunión sobre trabajo y salud en la región. Se concluyó que existen serios problemas de enfermedad renal crónica en Centroamérica y se instó a examinar urgentemente la incidencia, prevalencia y factores de riesgo de la ERC. Varias publicaciones posteriores se han referido a la urgencia de estudiar las posibles causas de esta epidemia(23,24); Roncal-Jiménez y colaboradores documentaron en 2016 la ocurrencia de 20 mil muertes en América Central(4). Tanto Wesseling y colaboradores(25) como Correa-Rotter, Wesseling y Johnson(26) se refirieron en el 2014 al problema como Nefropatía Mesoamericana (MeN, por sus siglas en inglés), nombre bajo el cual se realizó la primera reunión internacional para proponer agendas de investigación sobre el tema.

El problema y sus posibles causas

La enfermedad renal crónica está presente en muchos lugares distintos, pero tradicionalmente se la había relacionado con factores de riesgo bien documentados, como la hipertensión, la diabetes mellitus, la edad avanzada y el uso de AINEs. Sin embargo, existen múltiples reportes de ERCnt en los cuales se han descartado los factores de riesgo tradicionales(27–29). O'Donnell et al. examinaron a 711 personas en la costa de León, Nicaragua, entre las cuales encontraron una alta prevalencia de ERC (12,7%), la cual fue el doble en hombres que en mujeres. Ellos reportan que no encontraron asociación alguna con los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad(27). Orantes y sus colegas examinaron a 775 personas en el Bajo Lempa en El Salvador; encontraron una prevalencia de ERC de 17% en varones y 4% en mujeres y reportaron que la etiología era “desconocida” en la mayoría de los casos: no encontraron asociación con diabetes, obesidad ni hipertensión, pero sí con el trabajo agrícola(28). En otro estudio más amplio, pero siempre de corte transversal, también en El Salvador, Orantes y colaboradores tamizaron a 2388 habitantes en comunidades agrícolas. Ni la hipertensión ni la diabetes tenían una alta prevalencia entre los pobladores, pero la prevalencia de ERC sí: 17% en hombres y 6.8% en mujeres(29).

Se han realizado muchos esfuerzos distintos por determinar las causas de esta ERCnt. Primero que nada, se ha utilizado un punto de corte para ERC según la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR, del término en inglés). De acuerdo con la literatura, la eGFR se calcula mediante distintas metodologías (27,30–32), algunas cuestionadas y el corte está en $eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$. Existe evidencia controversial proveniente de estudios realizados en la región de Centroamérica, así como en Asia que propone a las siguientes condiciones como posibles factores de riesgo: a) el contacto frecuente con agroquímicos(26,29,33) (34–36) el uso habitual de AINEs(26,33,34); la ingesta de grandes volúmenes de agua contaminada(26,37–39)(40) y la exposición prolongada al calor(25,26,34,41–44), factor potencial que también tiene algunos estudios en contra(45–47).



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Ahora bien, el factor de riesgo más comúnmente mencionado es la deshidratación recurrente o crónica(23,25,26,30,34,35,43,44,47–52). Sin embargo, en la mayoría de los casos esta deshidratación fue deducida lógicamente de las condiciones imperantes: alta temperatura ambiental, trabajo intenso y prolongado, poca sombra y poca ingesta de líquidos, o simplemente supuesta; son pocos los estudios que han logrado cuantificar el estado agudo de hidratación de manera objetiva y reproducible. Paula Santos y sus colegas publicaron un estudio realizado con 28 trabajadores agrícolas en plantaciones de caña de azúcar(53); entre otras cosas, obtuvieron muestras de orina y sangre de 27 participantes antes y después de una jornada de trabajo, hacia el final de la temporada de corta de caña. Reportaron una ingesta de agua diaria entre 5 y 10 L, así como una osmolalidad de la orina promedio al final de la jornada de 890 mOsm*kg⁻¹ (rango de 576 a 1031 mOsm*kg⁻¹). La gravedad específica de la orina fue de 1,015±0,006 (media ± d.e.) antes de iniciar su jornada, y 1,020 ± 0,009 al final. A pesar de ser loable el logro de haber obtenido muestras de orina al finalizar la jornada de trabajo, los valores obtenidos no indican una deshidratación importante. Además, la metodología se ve contaminada por la probabilidad de que la ingesta de un alto volumen hacia el final de la jornada haya arrojado valores de orina diluida, a pesar de la deshidratación aguda experimentada. Los autores no encontraron diferencias en la gravedad específica de la orina al comparar a los subgrupos que sufrieron de lesión renal aguda y los que no la sufrieron.

En un estudio muy ambicioso y bien elaborado, Ramón García Trabanino y colaboradores evaluaron a 189 cortadores de caña en El Salvador(7) durante una jornada de trabajo en ambiente caluroso y húmedo. Lograron obtener muestras de orina y de sangre antes y después de una jornada de trabajo, además de medir la ingesta de agua de cada trabajador. La ingesta promedio de agua fue de 0.8L*h⁻¹, con la cual aproximadamente la mitad de los trabajadores lograron mantener el peso corporal. Tanto la osmolalidad (Uosm) como la gravedad específica de la orina (GEO) aumentaron significativamente al final de la jornada, en comparación con el inicio de esta (media (rango): GEO inicial = 1,016 (1,003 a 1,037) vs. GEO final = 1,020 (1,003 a 1,037), p < 0,001; cambio en la Uosm = 91 (-571-671 mOsm*kg⁻¹, p < 0,001). Los autores concluyeron que en estos trabajadores hubo deshidratación recurrente debida al trabajo intenso y prolongado en el calor.

Bodin y colaboradores publicaron en el 2016 los resultados de una intervención realizada con 60 cortadores de caña en El Salvador(54). Este trabajo es impresionante por la intervención, que representó la introducción de machetes especialmente diseñados, ranchos para descansar a la sombra y dispositivos (mochilas) para hidratación continua, así como protocolos especiales de descanso y sombra. Aunque la metodología indica que se tomaron muestras de orina antes y después de las sesiones de trabajo, no se reportan los resultados; sí se reportan los resultados de las encuestas, según las cuales hubo una disminución considerable en los síntomas asociados con la deshidratación. A pesar de esta información de carácter subjetivo, no se reportó el estado de hidratación aguda de los trabajadores al final de la jornada, probablemente porque el énfasis del estudio estaba en la estrategia de intervención y el posible resultado sobre la productividad de los trabajadores. ☰

Jaime Butler-Dawson y sus colegas investigaron a 517 cortadores de caña(55) en un estudio intervencional, en el cual se persiguió mejorar las buenas prácticas que ya la empresa había implementado en términos de hidratación, descanso y sombra, a la vez que se estudiaban las lesiones renales agudas y sus posibles factores de riesgo. Ellos lograron obtener muestras de orina antes y después de cada sesión de trabajo, a las cuales se les evaluó la GEO. Sin embargo, al trabajar en condiciones “ideales” y con un objetivo distinto, no se logra determinar qué tan frecuente es la deshidratación aguda, recurrente, al finalizar la jornada, en trabajadores bajo condiciones normales o



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

de referencia. Tanto este estudio de Butler-Dawson y colaboradores(55) en el 2019, como uno publicado por Wegman y sus colegas(56) en el 2017, son muy importantes, ya que no solamente permiten continuar explorando otros posibles factores de riesgo, sino que demuestran cómo se pueden hacer intervenciones concretas para mejorar las condiciones de los trabajadores al mismo tiempo que se mantiene o mejora la productividad de estos. Pero sus mediciones de estado agudo de hidratación al final de la jornada de trabajo, como se indicó unas líneas atrás, no reflejan lo que verdaderamente está ocurriendo en el campo en ausencia de dichas intervenciones.

Queda, por lo tanto, pendiente el contar con un método práctico, válido y confiable que permita evaluar la prevalencia y la seriedad de la hipohidratación aguda después de una jornada de trabajo agrícola en el calor. Este tipo de evaluaciones se considera indispensable para determinar, por ejemplo, si solamente los cortadores de caña o también otros trabajadores agrícolas o de la construcción que se desempeñan en zonas calientes y húmedas están en alto riesgo de padecer ERCnt.

Evaluación del estado agudo de hidratación

Existen muchas formas distintas de estimar el estado agudo de hidratación de una persona. Para el problema de la ERCnt, es de particular interés detectar la prevalencia y severidad de la hipohidratación resultante de un proceso de deshidratación, esto es, cuando se pierde más líquido del que se está reponiendo. Algunas valoraciones, como la turgencia de la piel o la presencia de síntomas (dolor de cabeza, dificultad para orinar) son útiles en ciertas condiciones, pero tienen un carácter más cualitativo. Otras, como el color o el volumen de la primera orina de la mañana, son más objetivas, pero no necesariamente muy precisas(57). Los métodos más precisos y debidamente validados incluyen la GEO o su osmolalidad, así como la osmolalidad del plasma(57,58). En la selección de un método se deben tomar en cuenta no solamente su confiabilidad y validez, sino también si son prácticas: los métodos más precisos son pruebas de laboratorio, invasivas y poco útiles en el campo. Además, debe contemplarse la dinámica natural deshidratación/rehidratación que se presenta en actividades como el trabajo prolongado en el calor, ya que algunos indicadores son más susceptibles a dar información errónea durante la pérdida brusca de líquido o la rehidratación agresiva(58).

Existe una amplia experiencia en la valoración del estado agudo de hidratación en deportistas. Se ha demostrado, por ejemplo, con mediciones de GEO, de ingesta de líquido y de pérdida de peso corporal, que los atletas profesionales no se hidratan adecuadamente durante la práctica deportiva, incluso en circunstancias ideales(13–15). Además, no es raro que los jugadores de fútbol profesionales ya estén hipohidratados antes de comenzar su práctica(16), según mediciones de GEO previas a los entrenamientos. La ventaja es que en los equipos deportivos existen condiciones que facilitan las mediciones, al menos durante las prácticas (la medición en condición de juego es mucho más compleja)(13).

A diferencia de la evaluación del estado agudo de hidratación en deportistas, la medición del estado de hidratación al final de una jornada laboral en trabajadores agrícolas de regiones cálidas ha resultado ser extremadamente difícil en el campo. Muchos trabajadores son incapaces de proporcionar una muestra de orina al final de su turno de trabajo debido a la deshidratación, limitando los métodos prácticos que pueden usarse para evaluar su nivel de hipohidratación. Sin embargo, un método reciente desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas(18–20) y basado en la respuesta de diuresis a una carga de agua aguda puede modificarse y validarse para su uso en estudios de campo. Siguiendo la misma lógica de probar la respuesta glicémica a una carga de glucosa oral, ampliamente



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

utilizada en endocrinología, los autores propusieron medir la producción de orina de una hora como resultado de la ingesta de una carga de agua estandarizada (1.43% de la masa corporal, MC)(18). Descubrieron que la diuresis era significativamente diferente cuando sus participantes estaban euhidratados, en comparación con las personas deshidratadas que habían perdido 1, 2 o 3% de MC por el sudor. Se encontró que la confiabilidad de la prueba era muy buena: $r = 0.85$, $p = 0.001$ (19); Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas refinaron aún más su método para identificar el volumen mínimo de agua que debe ingerirse para detectar una diferencia de 100 ml entre individuos euhidratados y deshidratados, obteniendo que debería ser un volumen equivalente a 1.07% de la masa corporal (MC)(20). Hasta ahora, se desconocen las diferencias del volumen promedio de orina a distintos niveles de hipohidratación, información que sería muy útil para las pruebas de campo con trabajadores agrícolas.

Se propone utilizar el método de carga aguda de agua, una vez validado para evaluar el estado agudo de hidratación de los cortadores de caña de azúcar y otros trabajadores agrícolas y de la construcción que laboran en climas cálidos en la región Chorotega de Costa Rica

Según Villalobos, Costa Rica tiene una importante historia de producción agrícola y actualmente mantiene una gran parte de su territorio dedicada a esa actividad (59). Desde hace varios años se ha investigado una relación entre la producción de caña de azúcar y el desarrollo de una enfermedad de índole renal (ERC) (5,9,60), la que desencadena en incapacidad para trabajar y hasta la muerte de la persona trabajadora (59).

La mayoría de la caña de azúcar cosechada (59%) y procesada (55%) en Costa Rica proviene de la provincia de Guanacaste, en la parte noroeste del país (9). Gran parte de la caña de azúcar en Costa Rica todavía se cosecha a mano, una tarea agotadora que involucra una actividad física intensa en campos sin sombra y campos cubiertos de hollín donde se quema la caña la noche anterior a la cosecha. La mayoría de los recolectores enfrentan serios desafíos socioeconómicos y la cosecha de caña de azúcar es una de las pocas opciones que se ofrecen para vivir la vida (9).

La provincia de Guanacaste se caracteriza por:

a. Ser predominantemente agrícola. La ERCnt es mucho más frecuente en trabajadores con actividades laborales de gran esfuerzo, principalmente la agricultura (corte de caña y cultivo de piña, construcción) (1,9).

b. Ubicarse a altitudes inferiores a los 500 metros, específicamente 20 metros sobre el nivel del mar. Se ha documentado que la ERCnt ha demostrado contar con un doble en el riesgo para residentes de menos de 500 metros sobre el nivel de mar, en comparación con individuos que viven por encima de este nivel (5) de altitud que es concordante con la altitud sobre el nivel del mar de gran parte de las comunidades en Guanacaste.

c. Es la región más cálida del país, la temperatura máxima diaria promedio en abril, cuando la cosecha se encuentra en su mes final, es de 36 °C. Dentro de los factores que se encuentran como parte del estrés térmico es la presencia de la actividad física (3,5,9,53) en medio de la más elevadas temperaturas durante el año, en ocasiones sin acceso al agua de consumo y acceso cercano a sitios con sombra en el lugar de trabajo (5).

En un estudio reciente (9), Crowe y colaboradores lograron determinar que existe un claro riesgo de estrés por calor para los cosechadores de caña de azúcar en Guanacaste, que comienza a las 7:15 a.m. y permanece durante toda la jornada laboral. El estrés térmico al que están sometidos los trabajadores en riesgo de ERCnt sobrepasa ampliamente los límites máximos permisibles.

Entre los factores de riesgo para ERCnt, uno que se ve asociado de manera consistente es el esfuerzo físico intenso bajo estrés térmico, en especial los trabajadores agrícolas que recolectan caña de azúcar (61).



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

d. Es la zona de mayor afectación de ERC en el país (5,9). La mortalidad por ERC resultó ser la más elevada en el país (5). Se ha logrado identificar un exceso de mortalidad solamente en la provincia de Guanacaste para ambos sexos. Existe un aumento constante y severo en la tasa de mortalidad estandarizada para los hombres desde 1970, mientras que para las mujeres en la misma región es moderado. Se ha presentado un cambio en la mortalidad en hombres que afecta a grupos de edad menores en los últimos 15 años, en particular en los cantones de menor altitud, calientes y secos, con extensiva producción de caña de azúcar(62). El cantón con la mayor tasa de mortalidad asociada a ERC actual y con el mayor aumento de mortalidad asociada a ERC es Cañas: aumentó 13 veces respecto a 1970(62).

e. Un predominio en población masculina, con edades de entre los 20 a los 50 años y con una magnitud mucho mayor que la del resto de las provincias y una edad de presentación más temprana que las otras provincias (5). En Guanacaste la tasa de mortalidad por ERC en hombres había aumentado casi 9 veces en 40 años (1970 a 2010): de 4.4 a 38.5 por cada 100 000; en mujeres, más de 4 veces, de 2.3 a 10.7 por cada 100 000. En el resto de Costa Rica la tasa de mortalidad por ERC se duplicó para ambos sexos (62).

Deshidratación y consumo de agua

Los resultados obtenidos de estudios para determinar cuáles son los factores de riesgo para ERCnt son variados dependiendo de la zona geográfica y la población con la que se llevó a cabo el estudio (61). Sin embargo, un factor que ha sido asociado constantemente con la ERCnt es el esfuerzo físico intenso en condiciones o bajo estrés térmico (1,5,9,61). El estrés térmico no compensable es el estado en el cual el organismo se ve incapacitado para eliminar el exceso de calor, situación que afecta el desempeño físico y mental de la persona (61).

Para los trabajadores, la disipación de la energía térmica de un día caluroso puede complicarse, entre otras razones, por una pobre hidratación(9,61). Por ello, se está considerando que factores como episodios de deshidratación repetitiva continua y el estrés térmico pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la ERCnt (1,63).

Consumo de líquidos

En un estudio en Costa Rica (5) el consumo de agua, auto reportado, durante la jornada laboral típica resultó ser un factor protector para la presencia de ERCnt de forma significativa, lo que coincide con un estudio en el cual se asocia la ERCnt con los procesos de deshidratación como consecuencia del estrés térmico(5). Este estudio analizó el consumo de agua con énfasis en la fuente del consumo, el tipo y la cantidad de ingesta, factores en los cuales no se logró probar relación significativa entre estos y el desarrollo de ERCnt en la Región Chorotega.

A nivel nacional no existen datos que establezcan una relación clara y comprobada sobre la existencia o no de dicha asociación. Si futuras investigaciones logran determinar que la deshidratación es una causa de ERCnt, el hallazgo sería fundamental para las regiones afectadas en el país y vendría a favorecer proyectos en prevención de la enfermedad. Además, se podría incluir la hipohidratación y la deshidratación como un factor de riesgo de ERCnt.

La medición del estado agudo de hidratación al final de una jornada laboral en trabajadores agrícolas de regiones cálidas ha resultado ser extremadamente difícil en el campo. Es necesario hacer estas mediciones para poder trabajar en el problema de la ERCnt con evidencia más sólida. Si bien la evidencia en modelos animales sugiere un vínculo entre el estrés por calor y el estado de deshidratación, dichos resultados se obtuvieron controlando estrictamente en nivel de deshidratación en un laboratorio. Por tanto, es necesario realizar estudios de campo que determinen la prevalencia general de hipohidratación, así como su gravedad. Además, cualquier intervención de hidratación con los trabajadores agrícolas debe apuntar a una rehidratación efectiva, en lugar de simplemente tratar



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

de calmar su sed, ya que la sed es un mecanismo imperfecto durante el esfuerzo prolongado en el calor (64).

Resulta entonces necesario obtener mediciones válidas y confiables del estado agudo de hidratación. Actualmente, los métodos prácticos que podrían utilizarse para evaluar el estado de hipohidratación en los trabajadores agrícolas que laboran en climas cálidos son limitados, debido a la imposibilidad de obtener muestras de orina de muchos trabajadores agrícolas al final de su jornada laboral. Sin embargo, el método desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas y basado en la respuesta de diuresis a una carga aguda de agua puede modificarse y validarse para su uso en estudios de campo. Por lo tanto, se pretende validar el método de carga aguda de agua en el laboratorio y luego llevado al campo para evaluar los niveles reales de hipohidratación de los cortadores de caña de azúcar y otros trabajadores manuales que laboran en climas cálidos en la región Chorotega de Costa Rica. También se persigue ver la factibilidad de utilizar este método en el campo. Esto proporcionará datos valiosos para una mayor comprensión de la ERCnt.

Asimismo, esta investigación no pretende explorar ni confirmar posibles etiologías de la ERCnt. Se parte del supuesto de que la deshidratación recurrente ha sido propuesta en innumerables ocasiones como un factor de riesgo principal para la enfermedad renal crónica. En este estudio se validará y aplicará una metodología práctica y de bajo costo con miras a documentar la prevalencia de hipohidratación aguda al final de la jornada de trabajo. No se evaluarán otros factores de riesgo, ni se realizarán valoraciones clínicas de los participantes. Las mediciones de campo se realizarán en grupos pequeños, con el objetivo principal de evaluar la factibilidad de aplicación del método.





CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 10 de 35

7. Planteamiento de la investigación

7.1 Descripción del problema de la investigación

La deshidratación es un proceso que se caracteriza por una pérdida excesiva de agua corporal, la cual no es compensada a través de la ingesta de líquidos causando una disminución significativa del agua corporal total. Dicha condición puede ir desde leve hasta severa, e incluso causar lesión renal aguda, la cual en la mayoría de los casos es reversible y no se asocia con secuelas a largo plazo.

Recientemente se ha reportado un aumento en la incidencia de ERC en trabajadores agrícolas de la Costa Pacífica, los cuales se someten a extensas jornadas laborales en clima cálido y usualmente no poseen los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial y la diabetes para el desarrollo de ERC. Dicha condición se le ha denominado enfermedad renal crónica no tradicional o nefropatía mesoamericana, la cual se cree que podría estar vinculada con la deshidratación extrema, recurrente o prolongada.

Numerosos estudios realizados a través de los años han renovado el interés de la comunidad científica por el papel de la deshidratación como un factor de riesgo potencial de la ERCnt. Por tal razón, es fundamental investigar cómo prevenir y disminuir la progresión de la ERCnt no sólo previniendo la deshidratación, sino también promoviendo el consumo aumentado de agua.

7.2 Pregunta de investigación / Hipótesis (si la investigación lo amerita)

El estudio al estar compuesto por dos fases consta de dos preguntas de investigación

1. ¿Es posible predecir el grado de hipohidratación a partir del volumen de orina producido en respuesta a una carga aguda de agua?
2. Al aplicar esta metodología en el campo, ¿Cuál es el estado de hidratación de los trabajadores agrícolas de la región Chorotega al final de una jornada laboral?

7.3 Objetivos

7.3.1 Objetivo general

Evaluar la deshidratación alcanzada al final de un turno de trabajo en clima cálido, a partir de la respuesta de diuresis a una carga aguda de agua en la región Chorotega en Guanacaste, Costa Rica.

7.3.2 Objetivos específicos

7.3.2.1 Validar el método de carga de agua para el monitoreo preciso del estado agudo de hidratación en personas que hacen esfuerzo físico en el calor.

7.3.2.2 Obtener una primera estimación del grado de deshidratación aguda al final de la jornada laboral en trabajadores de clima cálido de la región Chorotega en Guanacaste, Costa Rica.

7.4 Limitaciones de la investigación



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

El presente proyecto de investigación presenta las siguientes limitantes, de acuerdo con sus fases. Para la fase de validación, es posible que la recolección de datos de esta fase sufra atrasos debido a una velocidad lenta de reclutamiento de los participantes, así como debido a la deserción de ciertos participantes. Además, cabe la posibilidad de que no sea posible alcanzar el grado máximo de deshidratación (4% de su masa corporal) en todos los participantes. Es posible que haya deserción de los participantes durante la puesta en práctica del protocolo. Adicionalmente, cabe la posibilidad de que haya dificultades recolectando el volumen de orina, debido al grado de deshidratación. Lo anterior también podría ser una limitación durante la puesta en práctica de la fase de campo. Además, durante la fase de campo es posible que se subestime el grado de deshidratación de los trabajadores, debido a una adaptación a las condiciones de calor en las que trabajan.

7.5 Metas

Los dos hitos están claramente definidos por las etapas de la investigación. El primero se alcanzará cuando se hayan completado las cuatro sesiones con los 15 participantes. El segundo hito será cuando se complete el análisis estadístico y se defina la ecuación de regresión que permitirá medir estado agudo de hidratación. El tercero y final será cuando se complete la implementación del protocolo de carga de agua con los 60 participantes propuestos. El estudio se considerará completo cuando se presenten los resultados del estudio de campo a las personas participantes y se entregue el informe final.

7.6 Viabilidad de la investigación

La presente propuesta de investigación es viable debido a que se cuenta con recurso humano con amplia experiencia en el tema de hidratación, investigación en seres humanos y diseño experimental similar al propuesto (13, 15, 18), así como en el conocimiento y el tratamiento de patologías renales. Adicionalmente, el proyecto en su fase de campo pretende trabajar amparado por el Decreto N° 39147S-TSS “Reglamento para la prevención y protección de las personas trabajadoras expuestas a estrés térmico por calor”, el cual es de interés institucional.

Asimismo, el CIMOHU cuenta con el equipo necesario para llevar a cabo la investigación, gracias a la existencia del laboratorio de clima controlado, así como el equipo para evaluar los parámetros urinarios, tales como osmolaridad y gravedad específica.

Se pretende concursar por Fondo de Investigación e Innovación Tecnológica (FIIT) con el fin de obtener el financiamiento necesario para desarrollar el proyecto.

En la primera etapa de este estudio se van a reclutar varones adultos físicamente activos, aparentemente saludables, que van a realizar ejercicio en el calor similar al que normalmente realizan y que por los criterios de inclusión y exclusión no califican como población vulnerable; su participación será estrictamente voluntaria y no se consideran población cautiva pues ningún estudiante es estudiante activo de los investigadores ni los funcionarios son subordinados de los investigadores. En la segunda etapa, los participantes realizarán el mismo trabajo en las mismas condiciones climáticas que acostumbran hacer todos los días, con la única diferencia de que al final de su jornada de trabajo beberán una cantidad de agua predefinida (2,15% MC) y deberán esperar una hora mientras dan sus muestras de orina. Igualmente, por los criterios de inclusión y exclusión la muestra de participantes no se obtendrá de una población vulnerable. Por su participación estrictamente voluntaria, estos trabajadores no se considera una población cautiva.

Los subinvestigadores del Hospital Enrique Baltodano conocen de la problemática con las empresas y con respecto a la disposición de participar en estudios, por lo que solo se trabajará con aquellos trabajadores que estén asegurados.

8. Metodología



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

8.1 Producto de investigación

<input type="checkbox"/> Drogas/medicamentos	<input type="checkbox"/> Insumos/materiales	<input type="checkbox"/> Psicoterapia
<input type="checkbox"/> Dispositivos	<input type="checkbox"/> Pruebas de laboratorio	<input type="checkbox"/> Intervención psicosocial
<input type="checkbox"/> Procedimientos	<input type="checkbox"/> Pruebas psicológicas	<input type="checkbox"/> Intervención en rehabilitación (cognitiva, psicosocial o integral).



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 12 de 35

X Otro (especifique)	Estudio de medidas repetidas en el cual todos los participantes serán sometidos a todos los tratamientos (los distintos niveles de deshidratación), en orden aleatorizado, para completar la primera fase (validación del método). La segunda fase, la de campo, consistirá en documentar la prevalencia de la hipohidratación en los trabajadores agrícolas. Por lo tanto, esa fase será descriptiva.
----------------------	--

8.2 Población de la investigación

8.2.1 Grupos etarios participantes

<input type="checkbox"/> Niños < 1 año	<input type="checkbox"/> Niños de 1 a 12 años	<input type="checkbox"/> Adolescentes (12 a 17 años)
<input checked="" type="checkbox"/> Adultos jóvenes (18 a 35 años)	<input checked="" type="checkbox"/> Adultos (36 a 64 años)	<input type="checkbox"/> Adultos mayores (65 años o más)

8.2.2 Poblaciones vulnerables – **ver sección 7.4

<input type="checkbox"/> Embarazadas	<input type="checkbox"/> Población migrante	<input type="checkbox"/> Población indígena
<input type="checkbox"/> Personas privadas de libertad	<input type="checkbox"/> Personas con enfermedad terminal	<input type="checkbox"/> Personas con enfermedad mental
<input type="checkbox"/> Personas con discapacidad	<input type="checkbox"/> Personas con autonomía disminuida	<input type="checkbox"/> Personas en estado de coma
<input type="checkbox"/> Personas hospitalizadas	<input type="checkbox"/> Población cautiva: <input type="checkbox"/> Trabajadores <input type="checkbox"/> Estudiantes <input type="checkbox"/> Otro (especifique):	<input type="checkbox"/> X Otros (especifique): Por recomendación del personal del Hospital Enrique Baltodano y por la etapa de esta investigación, no se trabajará con ninguna población vulnerable.

8.3 Criterios de elegibilidad

8.3.1 Criterios de inclusión

Fase de validación:

Varones con el quinto año de colegio completo. Edad entre 18 y 40 años.

Participantes físicamente activos (al menos 4 veces a la semana de actividad física)

Aparentemente saludables

Con el fin de establecer lo anterior, los participantes completarán el Cuestionario de Disposición a la Actividad Física (CAF / PAR-Q, por sus siglas en inglés, Physical Activity Readiness Questionnaire) como parte de la entrevista médica que tendrán con un profesional en medicina. En esta entrevista, además, se verificará que no sufran de problemas endocrinos (hormonales), de los riñones o del corazón, que no hayan sufrido alguna vez de un golpe de calor ni estén tomando diuréticos en este momento.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

Fase de prueba de campo:

Nótese que el reclutamiento de los participantes para la fase de campo se realizará amparados bajo el Decreto N° 39147S-TSS “Reglamento para la prevención y protección de las personas trabajadoras expuestas a estrés térmico por calor”, el cual estipula en el artículo 4, que “los patronos deben:

"a) Velar para que las personas trabajadoras, expuestas a estrés térmico por calor, asistan a los servicios de salud públicos, con la finalidad de que se realicen las pruebas de función renal, como una actividad de vigilancia de la salud, en las zonas declaradas en condición endémica por parte del Ministerio de Salud”. Por lo anterior se aprovechará la información recabada en cumplimiento de dicho decreto para revisar la información recopilada por el Hospital Enrique Baltodano y las áreas de salud cercanas para seleccionar a los posibles voluntarios a quienes se les solicitará el consentimiento para participar en el estudio.

De tal forma que los criterios de inclusión para la fase de campo son:

Varones entre 18 y 40 años.

Ser trabajador asegurado de la región Chorotega, que estén laborando regularmente en el calor.

Ser aparentemente saludables. Esto último según la corroboración de criterios de inclusión, realizada por un profesional en medicina, donde se verificará que no sufran de problemas endocrinos (hormonales), de los riñones o del corazón, que no hayan sufrido alguna vez de un golpe de calor ni estén tomando diuréticos en este momento. Todo ello antes de la toma del consentimiento informado.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 15 de 35

8.3.2 Criterios de exclusión

Fase de validación:

Presencia de enfermedades endocrinas, renales o cardíacas, así como el tratamiento farmacológico respectivo para dichas enfermedades (en especial si se encuentra tomando medicamentos que alteran la tasa de diuresis, como por ejemplo los diuréticos.

Haber padecido de un golpe de calor en el pasado: haberse visto forzado a interrumpir la actividad física o el trabajo en el calor y haber sido hospitalizado como consecuencia de ello en los últimos 24 meses.

Fase de prueba de campo:

Aquellos trabajadores que ya hayan sido diagnosticados con enfermedad renal crónica, particularmente aquellos que estén sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria, serán excluidos de participar en el estudio.

Para lo anterior se seleccionará como participantes potenciales a quienes se les pueda descartar que sufran de afección renal según registro reciente de sus pruebas de función renal (nitrógeno ureico y creatinina plasmática) en el Hospital Enrique Baltodano de Liberia y las áreas de salud cercanas.

Portadores de Diabetes mellitus, hipertensión arterial, lupus, nefropatía hereditaria, enfermedad autoinmune, uropatía obstructiva, cardiopatía hipertensiva, nefropatía crónica hipertensiva, cardiopatía y nefropatía crónica hipertensiva, malformaciones congénitas, poliquistosis renal, anemia drepanocítica, vasculitis y mieloma

Trabajadores que ya hayan sido diagnosticados con enfermedad renal crónica, particularmente aquellos que estén sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria

Trabajadores que no tengan una prueba reciente de función renal

Personas con hospitalización por cualquier causa en los últimos 3 meses

Antecedente de diarreas en el último mes

Uso de :

Antibióticos: aminoglicósidos, penicilinas y cefalosporinas

Medios de contraste.

Anti inflamatorios no esteroideos convencionales e inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2).

Antifúngicos, amfotericina B y caspofungina.

Inmunosupresores: anticalcineurínicos (ACN): ciclosporina y tacrolimus, y antagonistas de mTOR.

Inhibidores de enzima convertidora (ECA)

Inhibidores de receptor de angiotensina II (ARAI)

Medicamentos con efecto diuréticos: diuréticos de asa, tiazidas, antagonistas de aldosterona

Antivirales: ganciclovir, aciclovir



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Antiretrovirales

9.4 Muestra / población

9.4.1 Tamaño de la muestra / población

Quince sujetos masculinos de 18 a 40 años para la etapa de validación del protocolo en el laboratorio. Los estudios previos para el diseño del método de carga de agua (Capitán Jiménez y Aragón Vargas, 2009, 2010 y 2012) han demostrado que con una muestra de diez participantes se puede detectar una diferencia en volumen de orina de 200mL en respuesta a la prueba de carga de agua, con una potencia de 95%. Con el dato anterior se considera que una muestra de 15 para los propósitos de este estudio es conservadora.

Sesenta trabajadores masculinos de la región Chorotega que laboren en clima cálido de 18 a 40 años para la etapa de validación del protocolo en el campo. Esta muestra no persigue hacer inferencia a la población, sino únicamente probar la factibilidad de aplicar el método de carga de agua en el campo en condiciones reales con trabajadores reales, así como tener una idea básica del grado de deshidratación que alcanzan. La muestra es más grande debido a que hay menor control de terceras variables, pues no se estará trabajando en el laboratorio.

9.4.1.1 Marco muestral (si aplica)

No aplica. El estudio es de tipo exploratorio, de validación. De ser exitosa la validación del método, un estudio posterior perseguiría medir prevalencia de deshidratación aguda en la población y justificaría un muestreo estratificado que sea representativo de la población bajo estudio.

9.4.1.2 Diseño muestral y selección de la muestra

Por conveniencia.

9.5 Variables

- Masa corporal
- Volumen de orina
- Estado de hidratación (por medio de la gravedad específica de la orina y la osmolaridad de la orina)

9.6 Operacionalización de las variables

Ver anexos (operacionalización de las variables y hojas de recolección de datos)



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 16 de 35

9.7 Centro(s) asistencial(es), instituciones y seguimiento de los participantes de la investigación:

- | | |
|-------------------------------------|----------------|
| 1. Hospital Enrique Baltodano, CCSS | 2. CIMOHU, UCR |
| 3. No aplica | 4. No aplica |

9.8 Descripción de los procedimientos a realizar a cada participante en la investigación:

El reclutamiento de los participantes para la fase de validación se realizará por medio de anuncios por volantes y en redes sociales.

El reclutamiento de los participantes para la fase de campo se realizará amparados bajo el Decreto N° 39147S-TSS "Reglamento para la prevención y protección de las personas trabajadoras expuestas a estrés térmico por calor", el cual estipula en el artículo 4, que "los patronos deben:

"a) Velar para que las personas trabajadoras, expuestas a estrés térmico por calor, asistan a los servicios de salud públicos, con la finalidad de que se realicen las pruebas de función renal, como una actividad de vigilancia de la salud, en las zonas declaradas en condición endémica por parte del Ministerio de Salud". Por lo anterior se aprovechará la información recabada en cumplimiento de dicho decreto para revisar la información recopilada por el Hospital Enrique Baltodano y las áreas de salud cercanas para seleccionar a los posibles voluntarios a quienes se les solicitará el consentimiento para participar en el estudio.

El Equipo Investigador cumple con lo expresado en la Ley N° 9234, Ley Reguladora de Investigación Biomédica en su Artículo 84: Utilización indebida de información privilegiada, si aplica. Cabe destacar que, ni el equipo investigador, ni las demás personas mencionadas en dicho artículo obtendrán beneficio económico alguno a raíz de este estudio.

Fase de validación:

Es importante que el día de la prueba los participantes sigan cuidadosamente las instrucciones sobre ingesta de líquido y alimentación, a saber, comer y beber como normalmente lo harían todos los días. Además, deben evitar el consumo de licor y medicamentos como diuréticos, laxantes y antihistamínicos, adicionaría AINES y moderar el consumo de bebidas alcohólicas o que contengan cafeína como cola, café o té desde el día anterior. Finalmente, deben evitar realizar ejercicio físico intenso, extenuante. Además de ese día, los participantes deberán presentarse al Laboratorio de Clima Controlado del CIMOHU siempre en horas de la tarde en tres ocasiones distintas, separadas entre sí por una semana, para hacer las pruebas de ejercicio. Cabe destacar que los participantes que formen parte de la fase de validación se reclutarán entre estudiantes, funcionarios y vecinos de la Sede Rodrigo Facio de la Universidad de Costa Rica, sitio donde también está ubicado el CIMOHU, donde se realizarán las mediciones. Lo anterior implica que los participantes no requieren de traslados significativos. Adicionalmente, participarán aquellos sujetos que no presenten conflictos de horario entre la participación en el proyecto de investigación y su vida laboral o estudiantil.

Previo firma del consentimiento informado, los participantes completarán un cuestionario de aptitud para la actividad física. La participación en este estudio constará de **4 sesiones similares a saber y siguiendo un protocolo similar al descrito en la literatura (13,15,18):**



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Al llegar al laboratorio en horas de la tarde, y después de repasar las características del estudio habiendo firmado el consentimiento informado, los participantes darán una muestra de orina a la que se analizará la gravedad específica, el volumen, el color y la osmolalidad, y se descartará inmediatamente. Se tomará su peso y estatura; para tomar el peso, el participante deberá desnudarse totalmente en un sitio totalmente privado; la lectura de la báscula se hace afuera de este sitio sin contacto visual. Luego el participante se pondrá ropa deportiva. Cada pesaje aquí descrito se realizará de la misma manera.

Durante la primera visita se les solicitará a los participantes que reposen en el Laboratorio de Clima Controlado durante 80 minutos (condición control; 0% de deshidratación). Durante este período se les determinará el peso desnudo cada 20 minutos.

Posteriormente, en las demás visitas el participante realizará un ejercicio moderado intermitente en bicicleta estacionaria (Excalibur Sport, Lode, Holanda) o en una banda caminadora (LE 300 CE, h/p/cosmos, Alemania) en el calor [32°C de temperatura y 75% de humedad relativa, equivalente a un día caliente y húmedo en la ciudad de San José (índice de estrés térmico TGBH = 29.2 °C). Este índice de estrés térmico se considera "compensable" (soportable) para personas físicamente activas que se ejercitan a intensidad moderada.], deteniéndose para obtener una nueva medición del peso desnudo cada 20 minutos. El procedimiento se repetirá tantas veces como sea necesario, hasta lograr una pérdida de peso por sudoración igual a 2%, 3% o 4% de la masa corporal, según el día. Cabe destacar que existen estudios que han implementado protocolos de deshidratación de hasta un 5 y un 7%, sin poner en riesgo la salud de los participantes (65,66).

La intensidad moderada se controlará mediante un monitor de frecuencia cardíaca, que cuenta los latidos por minuto; el esfuerzo deberá ser moderado, esto es, mantenerse a un 65% de la frecuencia cardíaca máxima, calculada según la fórmula de $FC_{max} = (207 - 0.7 * edad)$. La persona encargada le indicará a cada participante cuál es el rango de esfuerzo que deberá mantener, y la ayudará a hacer los ajustes necesarios en caso de que su esfuerzo sea demasiado bajo o demasiado alto. El esfuerzo real que hará cada persona disminuirá progresivamente conforme al desplazamiento cardiovascular natural que ocurre con el tiempo y la deshidratación, manteniendo siempre a los participantes en un nivel moderado y seguro.

En distintos momentos durante el esfuerzo, se le pedirá al participante que indique en una hoja su percepción de calor, llenura, cólico, deshidratación, etc., marcando con una X el punto que mejor represente su percepción. En caso de que se presente una emergencia, cabe destacar que se cuenta con un plan de seguridad tutelado por personal capacitado, así como equipo pertinente (carro de paro, desfibrilador, etc., ver plan de seguridad del CIMOHU adjunto en el anexo TAL). También se contará con una póliza de responsabilidad civil que cubra a los participantes y a los investigadores.

Cuando el participante alcance la pérdida de peso correspondiente a la sesión de ese día, se le pedirá que vacíe completamente su vejiga en un frasco para medir el volumen de orina, y se le tomará nuevamente el peso. En ese momento, deberá comenzar a beber la cantidad de agua asignada, equivalente a 2,15% de la masa corporal, MC (aproximadamente un litro y medio de agua) y terminar de beberla en no más de media hora. Al completar la ingesta de agua, así como 30 y 60 minutos después, el participante deberá recoger toda la orina posible en un frasco para medirle el volumen, el color, la gravedad específica y la osmolalidad. Las muestras de orina serán descartadas inmediatamente después de la medición.

Ningún participante podrá beber ni comer durante la prueba aparte del agua que se les provea, pero al final deben beber suficiente agua para recuperar el peso corporal inicial, después del último pesaje. Recibirán además una botella de bebida deportiva y una barra de granola antes de irse a su casa. La duración aproximada de su participación, dependiendo de la sesión, será entre 3 y 5 horas cada día, tomando en cuenta el tiempo de mediciones iniciales, el tiempo de ejercicio en el cuarto de clima controlado (entre 1 y 3 horas según el grado de deshidratación que



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

corresponda cada día), las mediciones finales y la hidratación de recuperación.

Dos semanas después de completar la participación en esta investigación, se le enviará a cada participante por correo electrónico un informe escrito con los resultados más relevantes, tales como: talla, peso, tasa de sudoración y recomendaciones para la hidratación después de la actividad física.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 17 de 35

Fase de prueba de campo:

Al terminar la jornada laboral, después de repasar las características del estudio y habiendo firmado el consentimiento informado, se pesará con su ropa de uso habitual, en una báscula portátil. El investigador le dará al participante una cantidad de agua pura equivalente a 2,15% MC (1,5 L si pesa 70 kg) que deberá tomársela en media hora, ni más, ni menos. Cuando acabe de beber, se le entregará un frasco para que recoja toda la orina que pueda, y el participante podrá descansar una hora en el área designada a temperatura ambiente, a la sombra. A los 30 y 60 minutos de descanso, los participantes recogerán otra vez en frascos toda la orina que puedan producir. A estas tres muestras se les analizará el volumen, color y gravedad específica en presencia de cada participante. Posteriormente se le devolverá la muestra al participante para que él mismo la deseche.

Durante la prueba, aparte del agua que se les provea los participantes, no podrán beber ningún líquido adicional, ni consumir ningún alimento. Al final, es decir posterior a la toma de orina de los 60 min, los participantes recibirán una botella de bebida deportiva fría, una caja de leche y dos barras de granola. La duración aproximada del estudio será de dos horas, después de lo cual los participantes podrán irse libremente para su casa.

Una vez que los participantes terminen la participación del estudio se les entregará por escrito el resultado de su prueba, indicando qué tanto se deshidrató durante la jornada laboral, así como algunas recomendaciones para que se mantengan bien hidratados cada día.

La información se va a guardar en archivos con llave en el CIMOHU. La identidad de cada participante estará codificada secuencialmente; solamente los investigadores tendrán acceso a dicha codificación.

La tabulación de resultados en archivos digitales no incluirá la identidad de cada participante, solamente el código interno. La información impresa, así como los consentimientos informados firmados, se conservarán bajo llave en los archivos del CIMOHU durante 30 años, conforme a la interpretación del CONIS de la Ley #9234 y su reglamento.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 18 de 35

9.9 Otras condiciones permitidas o prohibidas

En este estudio no se utilizarán condiciones prohibidas adicionales a las estipuladas en los criterios de selección.

9.10 Administración de terapia alterna en caso de falla terapéutica

No aplica para este estudio.

9.11 Terapia al finalizar el estudio

Siguiendo lo señalado por el Protocolo nacional de vigilancia de enfermedad renal crónica no tradicional Costa Rica (Protocolo de Vigilancia de la Enfermedad Renal Crónica no tradicional. Dirección de Vigilancia de la Salud. -San José, Costa Rica: MS, 2019.), a los pacientes que se identifique con los estudios de laboratorio una alteración renal que no se conocía de previo por la persona, se les realizará una referencia a la CCSS al primer nivel de atención para completar estudio, de esta manera se contribuye a la vigilancia epidemiológica de la ERC, en dicha institución (CCSS). El médico tratante notificará el caso sospechoso al Área Rectora de Salud y se le dará el seguimiento epidemiológico

Posterior al análisis del estudio se presentará un informe a la Comisión de Gestión Institucional de Nefropatía Mesoamericana y de la Comisión Nacional Interinstitucional de Nefropatía Mesoamericana, que por decreto N° 38372-S debe:

- Gestionar las intervenciones necesarias para disminuir la problemática en las zonas definidas como prioritarias.
- Promover la coordinación interinstitucional para la atención de la Nefropatía Mesoamericana.
- Coordinar las medidas institucionales necesarias para disminuir el efecto de la Nefropatía Mesoamericana en la población de Costa Rica.
- Desarrollar un programa de Promoción y Prevención dirigida principalmente a la población vulnerable sobre el tema de la Nefropatía Mesoamericana.

9.12 Manejo de mujer embarazada y producto de la gestación

No aplica para este estudio.

9.13 Divulgación de los resultados



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

La divulgación de los resultados serán discutidos por el grupo de investigación para la elaboración del manuscrito y publicación en revistas científicas. En todo momento se mencionará el nombre de la CCSS y la UCR para las publicaciones que deriven de esta investigación.

Se debe señalar que, en todo momento, inclusive en la publicación de los resultados, siempre se guardará la confidencialidad de los datos de identificación de cada participante.

10. Utilización de muestras biológicas

No se utilizarán muestras biológicas

Sí se utilizarán muestras biológicas

En el caso que requiera utilizarlas, complete el siguiente cuadro:

Nombre de la prueba	Nombre del laboratorio donde se analizarán las pruebas (si el laboratorio no es parte de la CCSS, agregue la dirección y el teléfono)	Número de veces por sujeto que el estudio requiere que se realice la prueba
Nitrógeno ureico plasmático	Hospital Enrique Baltodano	1



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 19 de 35

Creatinina plasmática	Hospital Enrique Baltodano	1
Volumen de orina	CIMOHU (etapa I) Campo (etapa II)	3
Gravedad específica de la orina	CIMOHU (etapa I) Campo (etapa II)	3
Osmolalidad de la orina	CIMOHU (etapa I)	4 validación
¿Las muestras serán transferidas fuera de la CCSS?	<input type="checkbox"/> Sí	<input checked="" type="checkbox"/> No
¡Importante!	Transferencia de Material Biológico (MTA). Si la investigación implica la transferencia de material biológico humano a cualquier centro fuera de la CCSS, debe adjuntar la propuesta de Acuerdo de Transferencia de Material Biológico (MTA). No aplica, pues las pruebas en orina las realizará el equipo investigador en el sitio, ya sea en el laboratorio del CIMOHU (fase de laboratorio) o en el campo (fase de campo); las muestras serán devueltas inmediatamente a cada participante para que las deseche luego de ser analizadas.	

11. Identificación de participantes, reclutamiento y consentimiento

11.1 Método de identificación y reclutamiento

El reclutamiento de los participantes para la fase de validación se realizará por medio de anuncios por volantes y en redes sociales.

El reclutamiento de los participantes para la fase de campo se realizará amparados bajo el Decreto N° 39147S-TSS "Reglamento para la prevención y protección de las personas trabajadoras expuestas a estrés término por calor", el cual estipula en el artículo 4, que "los patronos deben:

"a) Velar para que las personas trabajadoras, expuestas a estrés térmico por calor, asistan a los servicios de salud públicos, con la finalidad de que se realicen las pruebas de función renal, como una actividad de vigilancia de la salud, en las zonas declaradas en condición endémica por parte del Ministerio de Salud". Por lo anterior se aprovechará la información recabada en cumplimiento de dicho decreto para revisar la información recopilada por el Hospital Enrique Baltodano y las áreas de salud cercanas para seleccionar a los posibles voluntarios a quienes se les solicitará el consentimiento para participar en el estudio.

Más en detalle, los investigadores van al campo (a cada empresa, con el apoyo de salud ocupacional o el servicio de medicina laboral), proponen el estudio y preguntan a los empleados quiénes estarían interesados en participar. Se plantean los criterios de inclusión y exclusión y se toma el consentimiento informado, en el cual se solicita permiso para revisar el LabCore para pruebas de creatinina y nitrógeno ureico. Posteriormente, los investigadores asociados al Hospital Enrique Baltodano revisan el LabCore y verifican quiénes sí pueden participar. Se les indicará a los empleados que no tengan pruebas recientes su derecho y su deber de actualizar sus datos.

El Equipo Investigador cumple con lo expresado en la Ley N° 9234, Ley Reguladora de



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

Investigación Biomédica en su Artículo 84: Utilización indebida de información privilegiada, si aplica. Cabe destacar que, ni el equipo investigador, ni las demás personas mencionadas en dicho artículo obtendrán beneficio económico alguno a raíz de este estudio.

La identidad de cada participante estará codificada secuencialmente; solamente los investigadores tendrán acceso a dicha codificación.

La tabulación de resultados en archivos digitales no incluirá la identidad de cada participante, solamente el código interno. La información impresa, así como los consentimientos informados firmados, se conservarán bajo llave en los archivos del CIMOHU durante 30 años, conforme a la interpretación del CONIS de la Ley #9234 y su reglamento.

11.2 Protocolos paralelos

Describir cualquier protocolo paralelo, del que se tenga conocimiento, que establezca los mismos criterios de inclusión de su propuesta; o sean sustancialmente similares.

No se tiene conocimiento de protocolo paralelo alguno.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 20 de 35

11.3 Competencia del participante

Para la fase de validación, la competencia del participante no será un inconveniente, puesto que se reclutarán estudiantes y funcionarios universitarios, así como otros adultos que hayan completado su V año de colegio y que expresen el deseo de participar libremente en el estudio.

Para la fase de campo, existe la posibilidad de que los voluntarios sean analfabetas, y por tanto no pueda leer el consentimiento informado. Ante dicha eventualidad, se procederá a obtener el consentimiento informado como descrito en la sección 11.4 del presente documento.

11.4 Proceso para obtener el consentimiento y/o asentimiento informado

Para el proceso de consentimiento informado de la fase de validación, el investigador se identificará ante cada participante con las credenciales necesarias que faciliten su identificación, realizará lectura del documento denominado consentimiento informado, y completará el cuestionario CAAF así como la correspondiente entrevista médica. En el formulario de consentimiento informado se explica, mediante un lenguaje claro, el objetivo del estudio, así como la descripción de la intervención a la que será sometido (deshidratación por ejercicio en el calor seguido de la ingesta de una carga de agua y la medición de la producción posterior de orina). El participante determinará de forma libre y voluntaria su participación en el estudio mediante la autorización en el documento denominado consentimiento informado.

Para el proceso de consentimiento informado de la fase de campo, el investigador se identificará ante los participantes con las credenciales necesarias que faciliten su identificación, realizará lectura del documento denominado consentimiento informado, en este se explica mediante un lenguaje claro el objetivo del estudio, la descripción de la intervención a la que será sometido (ingesta de carga de agua). El participante determinará de forma libre y voluntaria su participación en el estudio mediante la autorización en el documento denominado consentimiento informado. También cada participante completará el cuestionario de elementos de inclusión y exclusión, el cual será posteriormente evaluado por los médicos del estudio (ver apartado 13).

Para el caso de los participantes analfabetas, se les explicará mediante medios audio **visuales** (**ver anexo JJJ**), en los cuales se explique detalladamente el contenido del consentimiento informado, y de esta manera el participante tenga la posibilidad de dar su consentimiento.

El investigador dejará copia del consentimiento informado (CI) al participante.

Se le indica al participante, que el CI puede ser revocado por el otorgante, parcial o totalmente, en cualquier momento. Esto no supone ninguna sanción o pérdida de derechos.

11.5 Exenciones para obtener el consentimiento

No aplica

11.6 Propósito de información retenida

No aplica



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

12. Procesamiento y análisis de los datos

12.1 Manejo de datos

La información se va a guardar en archivos con llave en el CIMOHU. La identidad de cada participante estará codificada secuencialmente; solamente los investigadores tendrán acceso a dicha codificación.

La tabulación de resultados en archivos digitales no incluirá la identidad de cada participante, solamente el código interno. La información impresa, así como los consentimientos informados firmados, se conservarán bajo llave en los archivos del CIMOHU durante 30 años, conforme a la interpretación del CONIS de la Ley #9234 y su reglamento.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 21 de 35

12.2 Análisis de datos

Fase de validación: se realizará estadística descriptiva para la edad, masa corporal y estatura, para caracterizar a nuestros participantes. Se realizarán tres análisis de varianza de una vía (ANOVAs) para masa corporal de base, gravedad específica de la orina de base, e ingesta de agua, para asegurar que los participantes inicien cada sesión en las mismas condiciones.

Para las principales variables de resultados (volumen de orina, gravedad específica de la orina, osmolalidad de la orina), se realizarán ANOVAs de medidas repetidas de dos vías (4 condiciones por 3 puntos de tiempo). Se calcularán intervalos de confianza del 95% para el volumen de orina esperado para 0, 2,3, y 4%MC de deshidratación.

Fase de prueba de campo: se aplicará estadística descriptiva para la muestra bajo estudio en volumen de orina, gravedad específica de orina y osmolalidad de la orina. Intentaremos agrupar a nuestros participantes, de acuerdo con los intervalos de confianza calculados en la fase de validación. Se utilizará el programa estadístico JMP Pro 15, para el cual el CIMOHU cuenta con las licencias pertinentes.

12.3 Monitoreo de seguridad

La información se va a guardar en archivos con llave en el CIMOHU. La identidad de cada participante estará codificada secuencialmente; solamente los investigadores tendrán acceso a dicha codificación.

La tabulación de resultados en archivos digitales no incluirá la identidad de cada participante, solamente el código interno. La información impresa, así como los consentimientos informados firmados, se conservarán bajo llave en los archivos del CIMOHU durante 30 años, conforme a la interpretación del CONIS de la Ley #9234 y su reglamento.

13. Organización y registro de responsabilidades

Nombre de la persona	Rol	Institución	Número de participantes previsto
Luis Fernando Aragón Vargas	I.P. UCR Coordinación y supervisión del equipo de trabajo. Apoyo en toma del consentimiento informado. Recolección de datos, fase 2. Análisis estadístico Redacción de informes.	Universidad de Costa Rica	60 de la fase 2, pruebas de campo



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 22 de 35

Isabel Barrientos Calvo	Subinvestigadora, CCSS Entrevista médica y toma del consentimiento informado. Recolección de datos (ambas fases). Análisis estadístico de resultados. Redacción y revisión de informes.	Pertenece a la CCSS, pero hará su labor en la Universidad de Costa Rica.	7 de los 15 de la etapa 1 30 de los 60 de la fase 2
María Gabriela Morales Scholz	Reclutamiento de participantes. Entrevista médica y toma del consentimiento informado. Recolección de datos, fase 1. Análisis estadístico de resultados. Redacción y revisión de informes, fase 1.	Universidad de Costa Rica	15 en la fase 1, pruebas de laboratorio
José Ángel Ramírez Obando	Reclutamiento de participantes. Apoyo en la toma del consentimiento informado. Recolección de datos (ambas fases) Revisión de informes.	Pertenece a la CCSS, pero hará su labor en la Universidad de Costa Rica.	Los mismos 15, etapa 1, pruebas de laboratorio; Los mismos 60 de la fase 2, pruebas de campo.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Javier Estrada Zeledón	Interpretación de los resultados de pruebas de función renal en sangre, seguimiento en el hospital de casos que lo ameriten. Redacción del cuestionario de elementos de inclusión y exclusión; interpretación de cuestionarios. Revisión de informes.	Hospital Enrique Baltodano	La mitad de la muestra (30) de la fase 2, pruebas de campo
------------------------	---	----------------------------	--



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

**FORMULARIO
PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA INTERVENCIONAL**

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha:26/12/2019

Página: 23 de 35

Mónica Espinoza Trejos	Interpretación de los resultados de pruebas de función renal en sangre, seguimiento en el hospital de casos que lo ameriten. Redacción del cuestionario de elementos de inclusión y exclusión; interpretación de cuestionarios. Revisión de informes.	Hospital Enrique Baltodano	La mitad de la muestra (30) de la fase 2, pruebas de campo

14. Cronograma de actividades

Primer año

Fases del mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Capacitación de los subinvestigadores	■	■										
Reuniones de Coordinación	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Pruebas piloto de la fase de validación			■	■								
Recolección de datos de la fase de validación					■	■	■	■	■	■	■	■
Informes trimestrales			■			■			■			■
Informe anual												■

Segundo año

Fases del mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Análisis estadístico, preparación de reporte	■	■	■									
Informe final de la fase de validación				■	■							
Pruebas piloto de la fase de prueba de campo						■						
Recolección de datos de la fase de prueba de campo							■	■	■			



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 24 de 35

Tercer año												
Fases del mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Análisis estadístico y preparación y envío de manuscritos (2)	■	■										
Reuniones para discusión de resultados con todo el equipo de investigación, otras partes interesadas y divulgación			■	■								
Preparación y entrega de reporte final al ente patrocinador					■	■						
Informe Trimestrales			■			■			■			■
Informe Anual												■
Informe Final												■
Publicación									■	■	■	■

14. Financiamiento

Marcar la fuente de financiamiento de la investigación

15.1 Fuente de financiamiento

<input type="checkbox"/> Propia del Investigador(a)	<input type="checkbox"/> Autóctona (CCSS, con excepción del Fondo de Investigación e Innovación Tecnológica (FIIT))	<input checked="" type="checkbox"/> Fondo de Investigación e Innovación Tecnológica (FIIT)
<input type="checkbox"/> Patrocinio externo: (con fines comerciales directos o indirectos)	<input type="checkbox"/> Patrocinio externo: (sin fines comerciales directos o indirectos)	<input type="checkbox"/> Múltiples fuentes de financiamiento - Anote cada una de ellas: (incluya el % de distribución de cada una de ellas si corresponde):
<input type="checkbox"/> Otros: (especifique)	Escribir...	

15.2 Información de patrocinador externo

En caso de investigaciones con patrocinio externo, indicar:

Nombre del patrocinador externo	No aplica
Número de cédula jurídica	No aplica
Representante del patrocinador externo en el país	No aplica
Teléfono domiciliar	No aplica
Teléfono celular	No aplica
Correo electrónico	No aplica



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 25 de 35

Dirección física	No aplica
15.2.1 Información de la Organización de administración por contrato (OAC) (si aplica)	
En caso de que el patrocinador contrate a una OAC, indicar	
Nombre de la OAC	No aplica
Número de cédula jurídica	No aplica
Representante de la OAC	No aplica
Teléfono domiciliario	No aplica
Teléfono celular	No aplica
Correo electrónico	No aplica
Dirección física	No aplica
15.2.2 Información de la Organización de investigación por contrato (OIC) (si aplica)	
En caso de que el patrocinador contrate a una OIC, indicar	
Nombre de la OIC	No aplica
Número de cédula jurídica	No aplica
Representante de la OIC	No aplica
Teléfono domiciliario	No aplica
Teléfono celular	No aplica
Correo electrónico	No aplica
Dirección física	No aplica
¡Importante!	En investigaciones con patrocinio externo se debe adjuntar copia de los contratos suscritos entre el investigador principal y los patrocinadores, OIC, OAC, según corresponda.
15.3 Información sobre pagos por revisión de investigación biomédica	
En caso de investigaciones con patrocinio externo, indicar:	
Número de SICO	No aplica
Número de recibo de pago	No aplica
Monto pagado	No aplica
15.4 Remuneraciones al equipo investigador	
En caso de que exista algún tipo de remuneración, indicar: No aplica	
¿Recibe algún miembro del equipo investigador, remuneración de cualquier tipo, por concepto de esta investigación?	<input type="checkbox"/> Sí <input checked="" type="checkbox"/> No



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 26 de 35

¿Recibe el equipo investigador algún tipo de insumo (kits de diagnóstico de laboratorio, medicamentos, dispositivos, reactivos, programas de cómputo, entre otros) para realizar la presente investigación?

Sí

No

No aplica

¡Importante!

15. Presentaciones previas de la investigación biomédica para revisiones por parte de otros Comité Ético Científicos

Indicar si el protocolo ha sido previa o simultáneamente presentado a otro CEC en Costa Rica para su revisión y presentar las consideraciones y resultados de esa presentación.

Sí

No

¡Importante!

Adjuntar la(s) resolución(es) respectiva(s). Ver documentos anexos FFF y GGG Aprobación CEC y Formulario CEC

16. Aspectos éticos

17.1 Participantes

Los diferentes principios se estarán respetando en las diferentes secciones del formulario de consentimiento informado. El reclutamiento de los participantes será por medio de anuncios por volantes y redes sociales.

Se velará por el principio de autonomía garantizando la capacidad de toma de decisiones de los participantes, así como la voluntariedad a través del consentimiento informado, el cual brindará la información clara y concisa. Ninguno de los participantes tendrá una relación de subordinación con los investigadores: ni estudiantes de sus cursos, ni subalternos en el trabajo. Por lo que representa participar en el estudio, por tratarse de varones adultos entre 18 y 40 años, y por su condición de estudio o empleo que implican condición migratoria regular, no se consideran población vulnerable. Además, conforme a lo indicado en el formulario de consentimiento informado, cada participante estará en plena libertad de interrumpir su participación en el estudio sin perder derecho alguno.

El principio de justicia se aplicará a través de la selección de los participantes del estudio por medio de los criterios de inclusión y exclusión. El riesgo para estos participantes es bajo; el beneficio será conocer su tasa de sudoración en clima controlado y recibir recomendaciones sobre protocolos efectivos de rehidratación. Además, en el caso de los trabajadores agrícolas de la fase de campo, se está investigando precisamente a la población susceptible de sufrir problemas futuros por ERCnt: los mismos participantes sujetos a riesgo son parte de los potenciales beneficiarios de los hallazgos. Se trabajará con participantes adultos masculinos únicamente, ya que epidemiológicamente son los que se ha descrito que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar ERCnt.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

El principio de beneficencia y no maleficencia se garantizará haciendo énfasis a los riesgos y beneficios del estudio descritos en el consentimiento informado. No se conceptualiza un beneficio directo importante para los grupos de los participantes (especialmente para el de la fase de validación en laboratorio), pero sí para la población general y el conocimiento científico.

Sobre discriminación de participantes: No se presentará ninguna discriminación en cuanto a la selección de los participantes en el estudio que vaya en contra de las guías de buena práctica clínica de investigación: todos los sujetos que se ofrezcan para participar en el estudio y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, serán aceptados en el estudio. No se limitará la participación de sujetos por su nacionalidad.

Sobre coacción de los participantes: No existirá coacción sobre los participantes, ya que la participación será totalmente voluntaria. Además se consigna por escrito, en el formulario de consentimiento informado, la libertad de cada participante de retirarse del estudio en cualquier momento, sin temor a represalias y sin perder derecho alguno.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 27 de 35

17.2 Evaluación del riesgo / beneficio de la investigación biomédica

17.2.1 Clasificación de riesgo

¡Importante!

Para todos los casos, siempre va a existir el riesgo de la ruptura de la confidencialidad, por tanto, describir cuales son las medidas que se tomaran para asegurar que esto no ocurra.

Fase de validación: riesgo bajo pues los participantes realizarán actividad física de intensidad moderada, equivalente a la que realizan regularmente, en un calor similar a ejercitarse en la ciudad de San José al mediodía, mientras están sujetos al monitoreo constante de su frecuencia cardíaca y síntomas de posible agotamiento por calor.

Fase de prueba de campo: riesgo bajo pues los participantes (preseleccionados para ser de bajo riesgo), realizarán su trabajo acostumbrado en las condiciones climáticas acostumbradas.

Durante la ingesta de la carga de agua, y durante una hora posterior a la ingesta, estarán bajo observación de los investigadores que monitorearán la diuresis.

No se anotará el nombre en las hojas de recolección de datos; se asignará un código numérico manejado exclusivamente por los investigadores para que se resguarde la confidencialidad de los participantes en todo momento.

Ante el riesgo de ruptura de la confidencialidad a cada participante se le asignará un código que será conocido únicamente por el investigador principal, quien lo conservará en un documento aparte de los datos del estudio

17.2.2 Beneficios

Se ha mencionado ampliamente que la deshidratación recurrente es un factor de riesgo importante para esta epidemia de ERCnt en trabajadores agrícolas, pero no se ha determinado la prevalencia de este factor de riesgo. Para ello, se requieren de un método válido y confiable que mida el estado agudo de hidratación de los cortadores de caña.

A través de este estudio, Costa Rica sería el primer país de la región en contar con una herramienta validada para determinar la prevalencia de deshidratación en cortadores de caña, concretamente en la Región Chorotega. Se validará el método desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas, el cual posteriormente se utilizará para evaluar los niveles reales de deshidratación, al final de cada jornada, de los cortadores de caña de azúcar y otros trabajadores agrícolas y de la construcción que trabajan en climas cálidos en la región Chorotega. No se limitará expresamente la participación según la nacionalidad de los trabajadores.

Los resultados obtenidos serán fundamentales para la comprensión de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida, también conocida como nefropatía mesoamericana. Según los resultados obtenidos, se aspira así a sentar bases sólidas para la medición precisa y práctica de la deshidratación que están sufriendo los trabajadores agrícolas y otros grupos susceptibles al problema de ERCnt. En caso de detectar grados de deshidratación importantes, o una prevalencia alta del problema de la deshidratación aguda regular al final de la jornada laboral, se procedería a proponer con fundamentación sólida la implementación eficiente de protocolos de hidratación que disminuyan la probabilidad de llegar a padecer ERCnt.

(Solo para la etapa de campo): Cada participante tendrá la ventaja de recibir información sobre



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

qué tan fuerte es la deshidratación que tuvo durante la jornada laboral, lo cual le puede ayudar a programar o medir la ingesta de líquido regular y prevenir complicaciones por deshidratarse demasiado. Esto se realizará en sesiones de retroalimentación en las cuales se explicará, con botellas de distintos tamaños y con el número de estas, cuál fue el volumen de sudor que perdió en esa jornada laboral y que por lo tanto debería intentar reponer.

17.2.3 Daños potenciales

Fase de validación:

La participación en el estudio puede significar cierto riesgo o molestia para el participante, ya que el esfuerzo físico moderado que realizará en términos de intensidad no implica un esfuerzo mayor al que esta persona realiza normalmente, pero el hacer ejercicio en un ambiente caluroso puede generar en algún momento cansancio, mareo o calambres, especialmente hacia el final, cuando estará más deshidratado. Estos efectos desagradables desaparecen unos minutos después de completar el esfuerzo. Al finalizar la sesión el participante tendrá suficiente agua disponible para saciar su sed y reponer las pérdidas por sudoración.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 28 de 35

También existe el riesgo de pérdida de confidencialidad. Para evitar que otras personas se enteren de los resultados de las pruebas y de la información sensible de cada participante, se le asignará un código que será conocido únicamente por el investigador principal, quien lo conservará en un documento aparte de los datos del estudio. En caso de que algún participante presente alguna molestia que requiera atención médica o suceda alguna eventualidad, se procederá inmediatamente a activar el Plan de Emergencia del centro de investigación (CIMOHU) (adjunto en el anexo HHH y disponible en el laboratorio) además de reportar el incidente al número de emergencias de la UCR (2511-4911). Todos los participantes estarán cubiertos por una póliza de gastos médicos suscrita específicamente para este estudio; los investigadores estarán cubiertos por la póliza respectiva de responsabilidad civil.

Fase de prueba de campo:

La participación en este estudio puede significar cierto riesgo o molestia para los participantes ya que la cantidad de agua que deberá beber podría ser más alta de lo que acostumbra. Además, los participantes solamente podrán orinar un máximo de tres veces durante la hora en que se le dará seguimiento. Los demás riesgos son los que enfrentan los participantes todos los días en su trabajo, jornada que ya habrá terminado para ese día cuando inicie su participación en el estudio. Al finalizar la sesión, los participantes tendrán suficiente agua disponible para saciar su sed y reponer las pérdidas por sudoración, si así lo consideraran necesario. Todos los participantes estarán cubiertos por una póliza de gastos médicos suscrita específicamente para este estudio; los investigadores estarán cubiertos por la póliza respectiva de responsabilidad civil.

También existe el riesgo de pérdida de confidencialidad. Para evitar que otras personas se enteren de los resultados de las pruebas, el registro de datos no tendrá el nombre, sino que se le asignará un código que será conocido únicamente por el investigador principal, quien lo conservará en un documento aparte de los datos del estudio.

17.2.4 Balance beneficio / riesgo

El beneficio de esta investigación es la posibilidad de contar con un método válido y confiable que mida el estado agudo de hidratación de los cortadores de caña. Esto es indispensable para confirmar a la deshidratación recurrente como un factor de riesgo importante para la epidemia de ERCnt en trabajadores agrícolas, ya que hasta la fecha no se ha determinado la prevalencia de este factor de riesgo.

A través de este estudio, Costa Rica sería el primer país de la región en contar con una herramienta validada para determinar la prevalencia de deshidratación en cortadores de caña, concretamente en la Región Chorotega. Eso llevaría posteriormente a conocer los niveles reales de deshidratación, al final de cada jornada, de los cortadores de caña de azúcar y otros trabajadores agrícolas y de la construcción que trabajan en climas cálidos en Costa Rica, lo cual permitiría a su vez proponer con fundamentación sólida la implementación eficiente de protocolos de hidratación que disminuyan la probabilidad de llegar a padecer ERCnt.

Mientras tanto, cada participante de la fase de validación de laboratorio tendrá la oportunidad de conocer su tasa de sudoración, lo cual le facilitará programar la hidratación durante la práctica



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

deportiva de manera que esta sea más saludable. Y cada participante de la fase de validación de campo tendrá la ventaja de recibir información sobre qué tan fuerte es la deshidratación que tuvo durante la jornada laboral, lo cual le puede ayudar a programar o medir la ingesta de líquido regular y prevenir complicaciones por deshidratarse.

El riesgo, mientras tanto, no aumenta de manera importante en comparación con la vida normal, ya que los participantes estarán realizando las actividades a las que están acostumbrados, en condiciones climáticas a las que están acostumbrados, con la ventaja de que lo harán bajo supervisión y en condiciones controladas. La ingesta de agua es en un volumen moderado, equivalente a 2,15% de la masa corporal (1,5L para un hombre de 70 kg).

17.3 Compensación

No existirá compensación económica. Por el retraso de la posibilidad de comer en sus casas, se le entregará a cada participante una merienda fuerte de alimentos empacados consistente en una caja de leche, dos barras de granola y una botella de bebida hidratante fría.

17.4 Confidencialidad

La información se va a guardar en archivos con llave en el CIMOHU. La identidad de cada participante estará codificada secuencialmente; solamente los investigadores tendrán acceso a dicha codificación.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 29 de 35

La tabulación de resultados en archivos digitales no incluirá la identidad de cada participante, solamente el código interno. La información impresa, así como los consentimientos informados firmados, se conservarán bajo llave en los archivos del CIMOHU durante 30 años, conforme a la interpretación del CONIS de la Ley #9234 y su reglamento.

17.5 Documento de consentimiento / asentimiento informado

Adjuntar 02 copias del documento de consentimiento informado/asentimiento informado que se utilizará en la investigación. **Asegúrese que el documento conste el número de la versión y la fecha; así como las páginas numeradas.**

No se realizarán registros audiovisuales, grabaciones ni fotografías.

¡Importante!

El CEC-CENTRAL-CCSS puede aprobar la exención a utilizar el consentimiento informado. Para ello, debe adjuntar la valoración mediante el documento denominado "Solicitud de exención de consentimiento/asentimiento".

17.6 Informe a los participantes

¿Se realizarán informes periódicos para los participantes? Sí No

¿Se realizará un informe final para los participantes? Sí No

Si la respuesta es afirmativa, especifique el contenido del informe.

Se convocará a los participantes para una presentación audiovisual con los principales resultados (generales, en forma agregada sin identificación) del estudio y sus aplicaciones prácticas. Habrá oportunidad de preguntas y se darán recomendaciones sobre hidratación a cada participante según sus intereses, así como retroalimentación individualizada a quienes la soliciten. Para la fase de validación de laboratorio, esta sesión se llevará a cabo en la sala de sesiones del CIMOHU. Para la fase de campo, se hará en un aula de la sede regional de Guanacaste de la Universidad de Costa Rica.

Si la respuesta es negativa, especifique las razones.

No aplica

17. Presupuesto

Tabla de presupuesto programado (VER ANEXO)

18. Riesgos y eventos adversos



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

Fase de validación:

La participación en el estudio puede significar cierto riesgo o molestia para el participante, ya que el esfuerzo físico moderado que realizará en términos de intensidad no implica un esfuerzo mayor al que esta persona realiza normalmente, pero el hacer ejercicio en un ambiente caluroso puede generar en algún momento cansancio, mareo o calambres, especialmente hacia el final, cuando estará más deshidratado. Estos efectos desagradables desaparecen unos minutos después de completar el esfuerzo. Al finalizar la sesión el participante tendrá suficiente agua disponible para saciar su sed y reponer las pérdidas por sudoración.

También existe el riesgo de pérdida de confidencialidad. Para evitar que otras personas se enteren de los resultados de las pruebas, se le asignará un código que será conocido únicamente por el investigador principal, quien lo conservará en un documento aparte de los datos del estudio.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 30 de 35

En caso de que algún participante presente alguna molestia que requiera atención médica o suceda alguna eventualidad, se procederá inmediatamente a activar el Plan de Emergencia del centro de investigación (CIMOHU) (el cual se puede consultar en el laboratorio) además de reportar el incidente al número de emergencias de la UCR (2511-4911). Cada participante estará amparado a una póliza de gastos médicos suscrita específicamente para este estudio. .

Fase de prueba de campo:

La participación en este estudio puede significar cierto riesgo o molestia para los participantes ya que la cantidad de agua que deberá beber podría ser más alta de lo que acostumbra. Además, los participantes solamente podrán orinar un máximo de tres veces durante la hora en que se le dará seguimiento. Los demás riesgos son los que enfrentan los participantes todos los días en su trabajo, jornada que ya habrá terminado para ese día cuando inicie su participación en el estudio. Al finalizar la sesión, los participantes tendrán suficiente agua disponible para saciar su sed y reponer las pérdidas por sudoración, si así lo consideraran necesario. Cada participante estará amparado a una póliza de gastos médicos suscrita específicamente para este estudio.

También existe el riesgo de pérdida de confidencialidad. Para evitar que otras personas se enteren de los resultados de las pruebas, el registro de datos no tendrá el nombre, sino que se le asignará un código que será conocido únicamente por el investigador principal, quien lo conservará en un documento aparte de los datos del estudio.

19. Póliza de protección a los participantes

Todos los participantes estarán cubiertos por una póliza de gastos médicos suscrita específicamente para este estudio; los investigadores estarán cubiertos por la póliza respectiva de responsabilidad civil.

20. Referencias bibliográficas



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

1. García-Trabanino R, Cerdas M, Madero M, Jakobsson K, Barnoya J, Crowe J, et al. Nefropatía mesoamericana: revisión breve basada en el segundo taller del Consorcio para el estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM). *Nefrol Latinoam.* 2017 Jan;14(1):39–45.
2. Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramírez-Rubio O, et al. Biomarkers of Kidney Injury Among Nicaraguan Sugarcane Workers. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016 Feb;67(2):209–17.
3. Weiner DE, McClean MD, Kaufman JS, Brooks DR. The Central American epidemic of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2013 Mar;8(3):504–11.
4. Roncal-Jimenez CA, García-Trabanino R, Wesseling C, Johnson RJ. Mesoamerican Nephropathy or Global Warming Nephropathy? *Blood Purif.* 2016;41(1–3):135–8.
5. Wong-McClure, Cervantes-Loaiza, Abarca-Gomez. Factores asociados a Enfermedad Renal Crónica, Región Chorotega [Internet]. 2014 [cited 2017 Jun 20]. Available from: goo.gl/yBwskP
6. Pan American Health Organization. CD52.R10: Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America. US11 [Internet]. 2013 [cited 2017 Jun 18]; Available from: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/4438>
7. García-Trabanino R, Jarquín E, Wesseling C, Johnson RJ, González-Quiroz M, Weiss I, et al. Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador--A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environ Res.* 2015 Oct;142:746–55.
8. Laws RL, Brooks DR, Amador JJ, Weiner DE, Kaufman JS, Ramírez-Rubio O, et al. Changes in kidney function among Nicaraguan sugarcane workers. *Int J Occup Environ Health.* 2015 Sep;21(3):241–50.
9. Crowe J, Wesseling C, Solano BR, Umaña MP, Ramírez AR, Kjellstrom T, et al. Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am J Ind Med.* 2013 Oct;56(10):1157–64.
10. Kuwabara M, Hisatome I, Roncal-Jimenez CA, Niwa K, Andres-Hernando A, Jensen T, et al. Increased Serum Sodium and Serum Osmolarity Are Independent Risk Factors for Developing Chronic Kidney Disease; 5 Year Cohort Study. *PloS One.* 2017;12(1):e0169137.
11. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspá MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):294–302.
12. Bodin T, García-Trabanino R, Weiss I, Jarquín E, Glaser J, Jakobsson K, et al. Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador: Phase 1. *Occup Environ Med.* 2016 Jun;73(6):409–16.
13. Aragón Vargas LF, Moncada-Jiménez J., Hernández J., Barrenechea A., Monge M. Evaluation of pre-game hydration status, heat stress, and fluid balance during professional soccer competition in the heat. *Eur J Sport Sci.* 2009;9(5):269–76.
14. Passe DH, Horn M, Stofan J, Murray R. Palatability and voluntary intake of sports beverages,



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

- diluted orange juice, and water during exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2004 Jun;14(3):272–84.
15. Shirreffs S. M., Aragon-Vargas L. F., Chamorro M., Maughan R. J., Serratosa L., Zachwieja J. J. The Sweating Response of Elite Professional Soccer Players to Training in the Heat. *Int J Sports Med.* 2005;26:90–5.
 16. Aragón Vargas LF, Mayol Soto L. Hidratación en el Fútbol: ¿Qué hemos aprendido hasta ahora? [Internet]. 2008 [cited 2008 Jun 24]. Available from: <http://www.sobreentrenamiento.com/PublicE/Articulo.asp?Ida=964>
 17. República de Costa Rica. Decreto N° 39589-S. Norma de hidratación de las personas expuestas a estrés térmico por calor en actividades físicas de tipo laboral de riesgo IV. [Internet]. 2016 [cited 2017 Jun 20]. Available from: goo.gl/bg4JNu
 18. Capitán Jiménez C, Aragón-Vargas LF. Método sencillo para comprobar euhidratación. *Pensar En Mov Rev Cienc Ejerc Salud.* 2009;7(1):23–31.
 19. Capitán Jiménez C, Aragón Vargas LF. La eliminación de orina en respuesta a una ingesta de agua es consistente en personas bien hidratadas. *MH Salud.* 2010;7(2):1–10.
 20. Capitán Jiménez C, Aragón Vargas LF. Detection of Euhydration in Humans from the Diuresis Response to a Water Load. 2011 Sep 30 [cited 2020 Jan 16]; Available from: <http://www.kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/527>
 21. Trabanino RG, Aguilar R, Silva CR, Mercado MO, Merino RL. [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* 2002 Sep;12(3):202–6.
 22. Cuadra SN, Jakobsson K, Hogstedt C, Wesseling C. Chronic kidney disease: Assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America. In: Chronic kidney disease: Assessment of current knowledge and feasibility for regional research collaboration in Central America. *Work & Health Series, No. 2.* Heredia, Costa Rica: SALTRA, IRET-UNA. ISSN: 1659-2670. 2006. <http://www.saltra.info>. [Internet]. [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.iret.una.ac.cr/index.php/menupublicaciones/joomdtypepublicaciones/items/view/publicacion781>
 23. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The Epidemic of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Mesoamerica: A Call for Interdisciplinary Research and Action. *Am J Public Health.* 2013 Nov;103(11):1927–30.
 24. Ordunez P, Martinez R, Reveiz L, Chapman E, Saenz C, Silva AS da, et al. Chronic Kidney Disease Epidemic in Central America: Urgent Public Health Action Is Needed amid Causal Uncertainty. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Aug 7;8(8):e3019.
 25. Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH, et al. Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014 Mar;63(3):396–404.
 26. Correa-Rotter R, Wesseling C, Johnson RJ. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2014



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Mar;63(3):506–20.

27. O'Donnell JK, Tobey M, Weiner DE, Stevens LA, Johnson S, Stringham P, et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2011 Sep;26(9):2798–805.
28. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Hernández CE, Bayarre H, et al. Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Rev.* 2011 Oct;13(4):14–22.
29. Orantes CM, Herrera R, Almaguer M, Brizuela EG, Núñez L, Alvarado NP, et al. Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):23–30.
30. Torres C, Aragón A, González M, López I, Jakobsson K, Elinder C-G, et al. Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-based survey. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2010 Mar;55(3):485–96.
31. Ferreira A, Álvarez-Estévez G, Cerdas-Calderón M, Cruz-Trujillo Z, Mena E, Reyes M, et al. Confirmed clinical case of chronic kidney disease of nontraditional causes in agricultural communities in Central America: a case definition for surveillance. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health.* 2016 Nov;40(5):301–8.
32. Ordunez P, Hoy WE. Case definitions and approaches for surveillance of chronic kidney disease in agricultural communities in Central America: policy implications. *Kidney Int.* 2018 Feb 1;93(2):284–7.
33. Herrera R, Orantes CM, Almaguer M, Alfonso P, Bayarre HD, Leiva IM, et al. Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):39–48.
34. Ramirez-Rubio O, Brooks DR, Amador JJ, Kaufman JS, Weiner DE, Scammell MK. Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health.* 2013 Apr 16;13:350.
35. Elinder CG. Mesoamerican Nephropathy (MeN): A 'New' Chronic Kidney Disease related to Occupational Heat Exposure with Repeated Deprivation of Salts and Water. *Int J Nephrol Kidney Failure [Internet].* 2015 [cited 2020 Jan 14];1(2). Available from: <https://www.sciforschenonline.org/journals/nephrology-kidney/IJNKF-1-109.php>
36. Valcke M, Levasseur M-E, Soares da Silva A, Wesseling C. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 2017 23;16(1):49.
37. Jayasumana C, Gunatilake S, Senanayake P. Glyphosate, Hard Water and Nephrotoxic Metals: Are They the Culprits Behind the Epidemic of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Sri Lanka? *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Feb;11(2):2125–47.
38. Rango T, Jeuland M, Manthrilake H, McCornick P. Nephrotoxic contaminants in drinking water and urine, and chronic kidney disease in rural Sri Lanka. *Sci Total Environ.* 2015 Jun 15;518–519:574–85.



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

39. Campese VM. Con: Mesoamerican nephropathy: is the problem dehydration or rehydration? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017 01;32(4):603–6.
40. Elinder CG. (24) (PDF) Mesoamerican nephropathy: Report from the second international research workshop on MeN [Internet]. ResearchGate. [cited 2020 Jan 16]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/312526028_Mesoamerican_nephropathy_Report_from_the_second_international_research_workshop_on_MeN
41. Peraza S, Wesseling C, Aragon A, Leiva R, García-Trabanino RA, Torres C, et al. Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2012 Apr;59(4):531–40.
42. Laux TS, Bert PJ, Barreto Ruiz GM, González M, Unruh M, Aragon A, et al. Nicaragua revisited: evidence of lower prevalence of chronic kidney disease in a high-altitude, coffee-growing village. *J Nephrol.* 2012 Aug;25(4):533–40.
43. Johnson RJ. Pro: Heat stress as a potential etiology of Mesoamerican and Sri Lankan nephropathy: a late night consult with Sherlock Holmes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2017 01;32(4):598–602.
44. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N Engl J Med.* 2019 09;380(19):1843–52.
45. VanDervort DR, López DL, Orantes CM, Rodríguez DS. Spatial distribution of unspecified chronic kidney disease in El Salvador by crop area cultivated and ambient temperature. *MEDICC Rev.* 2014 Apr;16(2):31–8.
46. Herath C, Jayasumana C, De Silva PMCS, De Silva PHC, Siribaddana S, De Broe ME. Kidney Diseases in Agricultural Communities: A Case Against Heat-Stress Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2017 Oct 24;3(2):271–80.
47. Pearce N, Caplin B. Let's take the heat out of the CKDu debate: more evidence is needed. *Occup Environ Med.* 2019 Jun;76(6):357–9.
48. Crowe J, Nilsson M, Kjellstrom T, Wesseling C. Heat-related symptoms in sugarcane harvesters. *Am J Ind Med.* 2015 May;58(5):541–8.
49. Roncal-Jimenez C, García-Trabanino R, Barregard L, Lanaspá MA, Wesseling C, Harra T, et al. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016 Jan;67(1):20–30.
50. Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, Diaz HF, García-Trabanino R, Taduri G, et al. Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2016 Aug 8;11(8):1472–83.
51. Jayasumana C, Orantes C, Herrera R, Almaguer M, Lopez L, Silva LC, et al. Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial*



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 2017 01;32(2):234–41.

52. Nerbass FB, Pecoits-Filho R, Clark WF, Sontrop JM, McIntyre CW, Moist L. Occupational Heat Stress and Kidney Health: From Farms to Factories. *Kidney Int Rep.* 2017 Nov;2(6):998–1008.
53. Paula Santos U, Zanetta DMT, Terra-Filho M, Burdmann EA. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int.* 2015 Apr;87(4):792–9.
54. Bodin T, García-Trabanino R, Weiss I, Jarquín E, Glaser J, Jakobsson K, et al. Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador: Phase 1. *Occup Environ Med.* 2016 Jun;73(6):409–16.
55. Butler-Dawson J, Krisher L, Yoder H, Dally M, Sorensen C, Johnson RJ, et al. Evaluation of heat stress and cumulative incidence of acute kidney injury in sugarcane workers in Guatemala. *Int Arch Occup Environ Health.* 2019;92(7):977–90.
56. Wegman DH, Apelqvist J, Bottai M, Ekström U, García-Trabanino R, Glaser J, et al. Intervention to diminish dehydration and kidney damage among sugarcane workers. *Scand J Work Environ Health.* 2018 01;44(1):16–24.
57. Cheuvront S. N., Sawka M. N. Hydration Assessment of Athletes. *Sports Sci Exch.* 2005;18(2):1–8.
58. Kavouras SA. Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2002 Sep;5(5):519–24.
59. Villalobos Rodríguez MF. Enfermedad renal crónica en trabajadores agrícolas de la caña de azúcar: caracterización y abordaje institucional en la provincia de Guanacaste. Universidad de Costa Rica; 2018.
60. Harhay MN, Harhay MO, Coto-Yglesias F, Rosero Bixby L. Altitude and regional gradients in chronic kidney disease prevalence in Costa Rica: Data from the Costa Rican Longevity and Healthy Aging Study. *Trop Med Int Health TM IH.* 2016 Jan;21(1):41–51.
61. Sánchez Mas ES, Sánchez Brito DJ, Sequeira Calderón D, Murillo Saviano JA, Sandoval Loría, D. Revisión y Actualización en Nefropatía Mesoamericana. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD.* 2019 Nov 11;9(5):8–15.
62. Wesseling C, van Wendel de Joode B, Crowe J, Rittner R, Sanati NA, Hogstedt C, et al. Mesoamerican nephropathy: geographical distribution and time trends of chronic kidney disease mortality between 1970 and 2012 in Costa Rica. *Occup Environ Med.* 2015 Oct;72(10):714–21.
63. Correa-Rotter R, García-Trabanino R. Nefropatía mesoamericana: una nueva enfermedad renal crónica de alta relevancia regional. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2018;16(S1):16–22.
64. Capitán-Jiménez C, Aragón-Vargas LF. Thirst response to post-exercise fluid replacement needs and controlled drinking. *Pensar En Mov Rev Cienc Ejerc Salud.* 2016 Dec 24;14(2):1–16.
65. Engell DB, Maller O, Sawka MN, Francesconi RN, Drolet L, Young AJ. Thirst and fluid intake



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Fax 2220-1560

following graded hypohydration levels in humans. *Physiol Behav.* 1987;40(2):229–36.

66. Watson G, Judelson DA, Armstrong LE, Yeargin SW, Casa DJ, Maresh CM. Influence of Diuretic-Induced Dehydration on Competitive Sprint and Power Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(7).



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 31 de 35

21. Anexos

A continuación, se describen los anexos que deben ser incluidos en el paquete de sometimiento para autorización de investigación biomédica observacional, según corresponda.

22.1 Protocolo

1. Protocolo original vigente y en español (Formulario -1-Int)
2. Instrumentos de recolección de información.
3. Manual del investigador en español.
4. Lista de países y centros participantes del estudio (si aplica).
5. Resultado de revisiones del estudio por otros CEC en el país de origen del patrocinador (estudios internacionales).
6. Resultado de revisiones por otros CEC en Costa Rica.
7. Inscripción y registro del estudio a nivel internacional.
8. Presupuesto (Formulario E-8).
9. Diarios, bitácoras, cuestionarios u otros materiales que se le entregarán al participante (aparte del consentimiento informado / asentimiento informado).
10. IND de los fármacos experimentales a utilizarse y copia de la carta emitida por la FDA o su equivalente en otra agencia internacional (si aplica).
11. IDE para los dispositivos clase 3 junto con la copia de la carta emitida por la FDA o su equivalente en otra agencia internacional (si aplica).
12. Ficha técnica del dispositivo en español (si aplica).
13. Copia de registros sanitarios de los productos a utilizarse (si aplica).

22.2 Consentimiento, asentimiento informado o solicitud de exención

1. Consentimiento informado, en español (o idioma nativo del participante), debe contener fecha y versión, espacio adecuado para la firma del participante y para el sello del Comité, en todas las páginas (si procede).
2. Asentimiento informado, en español (o idioma nativo del participante), debe contener fecha y versión, espacio adecuado para la firma del participante y para el sello del Comité, en todas las páginas (si procede).
3. Oficio dirigido al Comité con la "Solicitud de exención de consentimiento/asentimiento" (si procede).



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 34 de 35

22.3 Equipo investigador

1. Currículum vitae firmado y fechado de cada miembro del equipo investigador (incluir tutor académico e institucional).
2. Fotocopia cédula o documento de identidad.
3. Fotocopia de carné profesional vigente o certificado de colegiatura vigente del colegio profesional de todos los miembros del equipo de investigación.
4. Constancia de curso de Buenas Prácticas Clínicas con menos de tres años de antigüedad avalado por el CONIS.
5. Copia de la acreditación de todos los miembros del equipo de investigación, emitida por el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS).
6. Compromisos y declaraciones del equipo investigador, este documento contiene: Compromiso de cumplir con lo establecido en la Ley N° 9234, el Reglamento N° 39061-S y la Buena Práctica Clínica, Declaración de conflicto de interés, Acuerdo de confidencialidad, Compromiso de reportar todos los eventos adversos, Declaración de fuentes de financiamiento sin patrocinio externo y obligaciones. Carta de compromiso del Investigador Principal de enviar un informe mensual de los reportes internacionales de seguridad.

22.4 Investigaciones con fines académicos

1. Declaración de tutores (institucional y académico).
Tutor institucional: Funcionario de la CCSS, responsable de la ejecución y supervisión del estudio en el(os) centro(s) asistencial(es) (deben estar acreditado ante el CONIS).
Tutor académico: funcionario o no de la CCSS, responsable de la supervisión académica de la investigación biomédica (debe estar acreditado ante el CONIS).
2. Certificación en papel membretado de la universidad correspondiente, emitida por el tutor académico responsable en la que conste la revisión exhaustiva y la recomendación favorable.
3. Copia en papel membretado de la universidad correspondiente, de la aprobación de los comités de tesis o unidad de posgrado respectivo, en su caso, incluir la siguiente frase: "Por este medio hago constar que (nombre de la persona), es (estudiante de.....) ha presentado el proyecto de tesis denominado: (nombre de la investigación), el cual cuenta con la revisión metodológica y aprobación de comités de tesis o unidad de posgrado (nombre de la unidad)."

22.5 Patrocinador (empresas transnacionales u organizaciones con fines de lucro)

1. Copia de la cédula jurídica del patrocinador o su representante legal en Costa Rica.
2. Comprobante de pago de depósito en la cuenta 820-180 por concepto de revisión.
3. Contrato suscrito entre el investigador principal y el patrocinador, o en su defecto el representante del patrocinador.
4. Certificación de cuotas obrero-patronales al día.
5. Compromiso para suscribir una póliza de responsabilidad civil, o en su defecto el representante del patrocinador.
6. Convenio entre el patrocinador y el centro médico donde se atenderán los Eventos Adversos Serios (EAS).
7. Compromiso del patrocinador de reportar los resultados finales al CEC.
8. Compromiso del patrocinador de participar al investigador en la publicación de los resultados.

22.6 Administrativos



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL

Comité Ético Científico Central

(CEC-CENTRAL-CCSS)

Teléfono: 2519-3044 / Faz 2220-1560

FORMULARIO PRESENTACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA INTERVENCIONAL

Código: 1-Int

Versión: 2

Fecha: 26/12/2019

Página: 35 de 35

1. Carta de solicitud por escrito del investigador para la revisión del estudio para su posible aprobación (en caso de que el investigador principal no sea funcionario de la CCSS, se deberá nombrar subinvestigador, una persona funcionaria de la Institución, quien asume ante la CCSS, de manera solidaria con el investigador principal, la responsabilidad del estudio).
2. No objeción para la realización de la investigación por parte de la Dirección(es) Médica(s) y de la Jefatura(s) de unidad(es)/servicio(s) y del centro(s) asistencial(es). **Debe completarse un formulario para cada centro asistencial participante.**
3. Carta de entendimiento entre la Institución y entidades públicas (investigaciones compartidas).
4. Documentación de donación según el "Reglamento para la tramitación de donaciones a favor de la CCSS" (si aplica). Incluyendo la carta de la institución o de la persona que brinda la donación respectiva en el caso que el investigador reciba algún tipo de insumo como kits de diagnóstico de laboratorio, medicamentos, dispositivos, reactivos, programas de cómputo, dinero, entre otros, para realizar la investigación
5. Declaración de origen de fondos.
6. Declaración jurada en la que se indique todas las empresas en las que el interesado tenga participación como representante legal, apoderado, socio o empleado. De no tener participación, igualmente, deberá presentar la declaración jurada.
7. Certificado de habilitación y acreditación vigente del sitio de la investigación, y demás instalaciones de la investigación emitida por el Ministerio de Salud (si aplica).
8. Propuesta de acuerdo de transferencia de muestras biológicas, éste debe contemplar al investigador y la institución que envía, por el investigador y la institución que recibe y por el patrocinador (Cumplir con la Normativa UN3373, siguiendo todos los lineamientos de la categoría A para material biológico y categoría B para material infeccioso y la normativa que para estos efectos establece el Ministerio de Salud. Asimismo, el personal del laboratorio a cargo del transporte del material biológico debe contar con una certificación válida, vigente y reconocida para el transporte de material biológico, como, por ejemplo, la Certificación de IATA.
9. Certificado de habilitación y de regencia del Ministerio de Salud vigente del sitio de investigación, laboratorios, otros. (Cuando el estudio incluya exámenes de laboratorio o gabinete externos a la CCSS) (si aplica).
10. Información detallada sobre los diferentes medios de comunicación que se va a utilizar con el fin de reclutar participantes para la investigación biomédica (publicidad).