

CARGA DE AGUA: EVALUACIÓN DE LA DESHIDRATACIÓN AGUDA, TOMA UNO

Esta propuesta fue elaborada por Luis Fernando Aragón Vargas, Ph.D., FACSM y el Lic. José Ángel Ramírez Obando en 2019. Fue consultada y compartida con personal del hospital Enrique Baltodano Briceño de Liberia, Guanacaste, Costa Rica: Dr. Marvin Palma Lostalo; Dra. Marta Avellán Boza; Dr. Bernal Porras Mora; Dr. Javier Estrada Zeledón; Dra. Mónica Espinoza Trejos, con la idea de que participaran del proyecto que se ejecutaría con apoyo económico de la Caja Costarricense de Seguro Social. Se concretó la propuesta original en esta versión de enero de 2020.

Capítulo I: Planteamiento del problema

1. Introducción.

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 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. Los culpables tradicionales, a saber, la hipertensión y la diabetes mellitus, desempeñan un papel insignificante. La deshidratación aguda se propone como uno de los principales factores, pero debe estudiarse y abordarse sistemáticamente.

Una forma muy práctica de evaluar la deshidratación aguda en estudios de campo requiere obtener una muestra de orina. Sin embargo, muchos trabajadores no pueden proporcionar orina al final de su turno de trabajo debido al grado de deshidratación.

Se estudiará una modificación del método desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas¹⁻³ en el laboratorio y luego se llevará al campo, para evaluar los niveles reales de deshidratación de los cortadores de caña de azúcar y otros trabajadores manuales que laboran en climas cálidos. Esto proporcionará datos valiosos para la comprensión de esta enfermedad renal crónica de etiología desconocida.

2. Antecedentes

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 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^{4,5}. Los culpables tradicionales, a saber, la hipertensión y la diabetes mellitus, desempeñan un papel insignificante⁶. La deshidratación se propone como uno de los principales factores, pero debe estudiarse y abordarse sistemáticamente.

La ERC está afectando a miles de trabajadores agrícolas. Hasta ahora ha matado a más de 20,000 hombres en El Salvador, Nicaragua y Costa Rica⁷; la mortalidad es de 5 a 10 veces mayor que en la población general⁸.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han declarado que la ERC por causas no tradicionales en América Central es un problema de salud grave⁹. Entre otras acciones, acordaron

instar a los Estados miembros a trabajar con las autoridades sanitarias e investigadores para "... promover el diseño y la implementación de agendas de investigación nacionales y regionales para la enfermedad renal crónica a fin de cerrar la brecha de conocimiento para (...) mitigar, de manera urgente, las consecuencias sanitarias, sociales y económicas de esta enfermedad (...) ". Un Consorcio para el Estudio de la Epidemia de Nefropatía en Centroamérica y México (CENCAM) ha realizado dos talleres para abordar el problema; y recomendaron acciones similares⁴.

Constantemente se menciona a la deshidratación recurrente como un factor de riesgo importante para esta epidemia de ERC en trabajadores agrícolas^{4,9-11}, pero no se ha determinado la prevalencia de este factor de riesgo. Los modelos experimentales con ratas han documentado que el estrés por calor recurrente y la restricción de agua pueden conducir a la ERC^{12,13}. Si bien los estudios de laboratorio con ratas pueden controlar estrictamente la deshidratación, los estudios de campo son necesarios para determinar no solo la prevalencia general de hipohidratación sino también su gravedad. Además, cualquier intervención de hidratación con los trabajadores agrícolas debe apuntar a una rehidratación efectiva, en lugar de simplemente tratar de calmar su sed, ya que la sed es un mecanismo imperfecto durante el esfuerzo prolongado en el calor¹⁴ y podría estar mitigada o suprimida en estos hombres. Una vez más: si bien el estrés por calor ambiental típico sugiere fuertemente que estos hombres sufren de deshidratación¹⁵, es absolutamente necesario obtener mediciones válidas y confiables del estado agudo de hidratación.

Al ver la deshidratación desde una perspectiva diferente, se ha demostrado que los atletas profesionales no se hidratan adecuadamente durante la práctica deportiva, incluso en circunstancias ideales¹⁶⁻¹⁸. Además, no es raro que los jugadores de fútbol profesionales ya estén hipohidratados antes de comenzar su práctica¹⁹. El problema es probablemente peor en trabajadores agrícolas que viven y trabajan en climas cálidos. Es posible que las normas oficiales no cumplan con los volúmenes de agua necesarios para satisfacer las necesidades de estos trabajadores: las normas costarricenses requieren beber de 100 a 250 ml por hora cuando se trabaja bajo estrés por calor²⁰.

Mientras tanto, 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. 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 estado agudo de hidratación. Sin embargo, un método reciente desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas¹⁻³ 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 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)¹. 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: $r = 0.85$, $p = 0.001^2$; 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)³. 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.

Por lo tanto, el método de carga aguda de agua será validado 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. Esto proporcionará datos valiosos para la comprensión de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida, también conocida como nefropatía mesoamericana.

3. Justificación

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 ERC con evidencia más sólida.

Muchos trabajadores son incapaces de proporcionar una muestra de orina al final de su turno laboral debido a la deshidratación, limitando los métodos prácticos que podrían usarse para evaluar su nivel de hipohidratación. Sin embargo, un método reciente 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, el método de carga aguda de agua será validado 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 que laboran en climas cálidos en la región Chorotega de Costa Rica. Esto proporcionará datos valiosos para la comprensión de la enfermedad renal crónica de etiología desconocida, también conocida como Nefropatía Mesoamericana.

4. Planteamiento y formulación del problema o descripción de la situación objeto de estudio.

La deshidratación es un proceso que se caracteriza por una pérdida excesiva de

agua corporal que no se compensa con una ingesta suficiente. Lleva a un contenido de líquido corporal insuficiente, o hipohidratación, que puede alcanzar distintos grados, con sus correspondientes complicaciones.

La deshidratación se ha asociado con la disfunción renal aguda; sin embargo, se ha considerado en gran medida reversible y no se asocia con efectos a largo plazo en el riñón.

Recientemente, el concepto de que la deshidratación no causaba enfermedad renal crónica (ERC) ha sido retado a raíz de la aparición de una misteriosa forma de ERC de frecuencia notable que afecta particularmente a los trabajadores agrícolas de la Costa Pacífica y ha sido llamada Nefropatía Mesoamericana. Aun cuando la etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida, una hipótesis que ha estado cobrando fuerza es que puede relacionarse con la deshidratación.

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.

5. Objeto de estudio.

El trabajador agrícola o de la construcción de la Región Chorotega, con alto riesgo de padecer de Enfermedad Renal Crónica.

6. Objetivo general.

Evaluar la hipohidratación alcanzada al final de un turno de trabajo en el calor, a partir de la respuesta de diuresis a una carga aguda de agua.

7. Objetivos específicos, investigación cuantitativa.

- a) Validar un método simple para el monitoreo preciso del estado agudo de hidratación al final de la jornada laboral.
- b) Obtener una primera estimación de la prevalencia de hipohidratación aguda en trabajadores agrícolas en riesgo de ERC en la región Chorotega en Guanacaste, Costa Rica

8. Alcances y límites.

Alcances

Se ha mencionado ampliamente que la deshidratación recurrente es un factor de riesgo importante para esta epidemia de ERC en trabajadores agrícolas, pero no se ha determinado la prevalencia de este factor de riesgo. Para ello, se requieren investigaciones que brinden mediciones válidas y confiables del estado agudo de hidratación de los cortadores de caña.

El alcance del presente estudio será el de ser el primero en el país en determinar la prevalencia de deshidratación en cortadores de caña en la Región Chorotega. Se validará específicamente para este propósito el método desarrollado por Capitán-Jiménez y Aragón-Vargas; posteriormente, se utilizará el método validado 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 de Costa Rica.

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 implementación eficiente de protocolos de hidratación que disminuyan la probabilidad de llegar a padecer ERCnt.

Limitaciones

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, y se valida y aplica una metodología práctica y de bajo costo para 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. No se limitará la participación según la nacionalidad ni según el estar o no asegurados.

9. Hipótesis o supuestos.

Ho: Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el volumen de orina producido en respuesta a una carga aguda de agua estandarizada, según la deshidratación alcanzada (0, 1, 2 o 4% MC) durante el ejercicio en el calor.

Ha: No existe una diferencia estadísticamente significativa entre el volumen de orina producido en respuesta a una carga aguda de agua estandarizada, según la deshidratación alcanzada (0, 1, 2 o 4% MC) durante el ejercicio en el calor.

Capítulo II: Marco teórico o estado de la cuestión.

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 2002²¹. 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 colaboradores²² 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 Central⁷. Tanto Wesseling y colaboradores²⁵ como Correa-Rotter, Wesseling y Johnson²⁶ 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, también llamada ERC de origen desconocido, en los cuales se han descartado los factores de riesgo tradicionales²⁷⁻²⁹. 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 enfermedad²⁷. 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 agrícola²⁸. 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 mujeres²⁹.

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 de la tasa de filtración glomerular (eGFR, del término en inglés). Esta eGFR se calcula mediante distintas metodologías, algunas cuestionadas; el corte está en $eGFR < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, como puede verificarse en varios estudios publicados^{27,30-32}. Entre los múltiples estudios, realizados no solamente en Centroamérica sino en Asia, se han propuesto como posibles factores de riesgo: el contacto frecuente con agroquímicos, sobre el cual existen tanto estudios a favor (sí es factor de riesgo)^{26,29,33}, como en contra³⁴⁻³⁶; el uso habitual de AINEs^{26,33,34}; la ingesta de grandes volúmenes de agua contaminada^{26,37-39}, aunque Elinder muestra algunas razones para estar en desacuerdo⁴⁰; la exposición prolongada al calor^{25,26,34,41-44}, factor potencial que también tiene algunos estudios en contra⁴⁵⁻⁴⁷.

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 azúcar⁵³; 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 $890 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$ (rango de 576 a $1031 \text{ mOsm} \cdot \text{kg}^{-1}$). La gravedad específica de la orina fue de $1,015 \pm 0,006$ (media \pm d.e.) antes de iniciar su jornada, y $1,020 \pm 0,009$ 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 Salvador¹⁰ 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 $0.8 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 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 Salvador⁵⁴. 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. Es posible que, debido a que el énfasis del estudio estaba en la intervención y el posible resultado sobre la productividad de los trabajadores, no se hayan obtenido buenos datos que cuantifiquen la deshidratación.

Jaime Butler-Dawson y sus colegas investigaron a 517 cortadores de caña⁵⁵ 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 de referencia. Tanto este estudio de Butler-Dawson y colaboradores⁵⁵ en el 2019, como uno publicado por Wegman y sus colegas⁵⁶ 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.

Cómo medir el estado agudo de hidratación

Existen muchas formas distintas de estimar el estado agudo de hidratación de una persona. Para el problema de la ERC, 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 precisas⁵⁷. Los métodos más precisos y debidamente validados incluyen la gravedad específica de la orina (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 de 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 agresiva⁵⁸.

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 ideales¹⁶⁻¹⁸. Además, no es raro que los jugadores de fútbol profesionales ya estén hipohidratados antes de comenzar su práctica¹⁹, 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)¹⁶.

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-Vargas¹⁻³ 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 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)¹. 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: $r = 0.85$, $p = 0.001^2$; 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)³. 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, el cual será validado en el laboratorio y luego llevado al campo, 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.

□ **Capítulo III: Marco de referencia.**

Según Villalobos, Costa Rica tiene una importante historia de producción agrícola y actualmente mantiene una gran parte de su territorio dedicada a esa actividad⁵⁹. 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)^{8,15,60}, la que desencadena en incapacidad para trabajar y hasta la muerte de la persona trabajadora⁵⁹.

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 país¹⁵. 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 vida¹⁵.

Los trabajadores que se encargan de recolectar la caña de azúcar son mano de obra temporal. La mayoría de los recolectores en las áreas más grandes de cultivo de caña de azúcar son migrantes que llegan de Nicaragua específicamente para la temporada de cosecha^{15,60}. Una gran cantidad de la población que se dedica a labores agrícolas especialmente de modo estacional son personas migrantes nicaragüenses. Se ha documentado que, solo en caña de azúcar, para cada zafra ingresan al país aproximadamente entre 500 y 700 trabajadores migrantes nicaragüenses⁵⁹.

La provincia de Guanacaste se caracteriza por:

a. Ser predominantemente agrícola. La ERC es mucho más frecuente en trabajadores con actividades laborales de gran esfuerzo, principalmente la agricultura (corte de caña y otros)^{4,15}.

b. Ubicarse a altitudes inferiores a los 500 metros, específicamente 20 metros sobre el nivel del mar. Se ha documentado que la ERC 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 nivel⁸ 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^{6,8,15,53} 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 trabajo⁸.

En un estudio reciente¹⁵, 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 ERCu sobrepasa ampliamente los límites máximos permisibles.

Entre los factores de riesgo para MeN, 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 azúcar⁶¹.

d. Es la zona de mayor afectación de ERC en el país^{8,15}. La mortalidad por ERC resultó ser la más elevada en el país⁸. 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 azúcar⁶².

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 1970⁶².

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 provincias⁸. En Guanacaste la tasa de mortalidad en hombres ha aumentado casi 9 veces en los últimos 40 años: 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 se duplicó para ambos sexos⁶².

Deshidratación y consumo de agua

Como se mencionó en el capítulo II, se han llevado a cabo varios estudios para determinar cuáles son los factores de riesgo para MeN. Los resultados obtenidos son variados dependiendo de la zona geográfica y la población con la que se llevó a cabo el estudio⁶¹. Sin embargo, un factor que ha sido asociado constantemente con la MeN es el esfuerzo físico intenso en condiciones o bajo estrés térmico^{4,8,15,61}. 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 persona⁶¹.

Para los trabajadores, la disipación de la energía térmica de un día caluroso puede complicarse, entre otras razones, por una pobre hidratación^{15,61}. 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 MeN^{4,63}.

Consumo de líquidos

En un estudio en Costa Rica⁸ el consumo de agua, auto reportado, durante la jornada laboral típica resultó ser un factor protector para la presencia de ERC de forma significativa, lo que coincide con un estudio en el cual se asocia la ERC con los procesos de deshidratación como consecuencia del estrés térmico⁸. 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 ERC 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 MeN, el hallazgo sería fundamental para las regiones afectadas en el país y vendría a favorecer proyectos en prevención de la enfermedad.

□ **Capítulo IV: Marco metodológico.**

Paradigma

El método de la respuesta diurética a una carga aguda de agua se basa en una perspectiva de causalidad, esto es, que en los humanos la producción de orina responde al estado agudo de hidratación. Según el principio de homeostasis, los seres humanos tenemos un equilibrio hídrico óptimo (euhidratación) que, al verse afectado, genera una serie de respuestas fisiológicas que persiguen recuperar el equilibrio. Entre estas se encuentra la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que regula la eliminación o conservación de agua por medio de la orina, así como la sensación de sed, que puede (en condiciones normales) inducir a la ingesta voluntaria de líquido. La producción normal de orina de $60 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1}$ puede aumentar o disminuir según las necesidades individuales; aprovechando esto, si la respuesta diurética a una carga aguda de agua es alta, se puede deducir que la persona está euhidratada, pero si la producción es baja o nula, eso probablemente indica que hay hipohidratación.

A pesar de que el método de la carga aguda de agua ya se ha validado en términos generales, está pendiente la evaluación de una escala cuantitativa que permita distinguir entre distintos grados de hipohidratación.

La posibilidad de que los trabajadores agrícolas de la región Chorotega en Costa Rica estén laborando en largas jornadas, en condiciones extremas de calor y con un consumo inadecuado de agua, es preocupante, ya que no solamente perjudica su productividad, sino que se presenta como factor de riesgo muy probable para la enfermedad renal crónica, que tiene consecuencias graves y a menudo provoca la mortalidad prematura. La posibilidad de aplicar un nuevo método, práctico y de bajo costo, para la valoración del estado agudo de hidratación de estos trabajadores, no solamente tiene valor teórico, sino también humano y de salud pública.

Enfoque o alcance investigativo

El presente estudio tiene dos etapas. La primera (validación interna) tiene un enfoque experimental, en el cual se asignarán distintas condiciones a cada participante, en orden aleatorizado, para evaluar la respuesta aguda a la ingesta de una cantidad determinada de agua. La segunda etapa (prueba de campo) es de enfoque descriptivo: con la metodología ya validada, se hará recolección de datos en el campo, para determinar la prevalencia de hipohidratación al final de una jornada de trabajo.

Para la validación interna, se realizará un estudio de laboratorio de medidas repetidas en la Universidad de Costa Rica. Quince hombres normales, físicamente activos y aparentemente saludables, visitarán el laboratorio en cuatro

oportunidades (a última hora de la tarde, para contribuir con la validez externa) para ser evaluados en cada una de las cuatro condiciones en orden aleatorio. Seguirán un patrón específico de ingesta de alimentos y líquidos dependiendo de la sesión. En todas las sesiones, ingerirán su última comida al menos cuatro horas antes de la prueba. Al llegar al laboratorio, proporcionarán una muestra de orina para medir el valor de referencia de la gravedad específica de la orina (GEO) y se pesarán desnudos y secos.

Luego se deshidratarán haciendo ejercicio de forma intermitente al 65% de FCmax en el calor en una cámara de ambiente controlado (32 ° C y 75% de HR; TGBH = 29.2 ° C), hasta que alcancen uno de los cuatro niveles de deshidratación: 0% (euhidratación), y 2, 3 y 4% de MC. Al alcanzar el nivel de deshidratación para la sesión, vaciarán la vejiga e ingerirán una carga aguda de agua equivalente al 2.15% de MC en 30 minutos (1.5L para un individuo de 70 kg). Se recogerán muestras de orina a los 0, 30 y 60 minutos después de ingerir su carga aguda de agua y se obtendrá un peso corporal desnudo final. Se medirá el volumen de orina, así como su osmolalidad, gravedad específica y otros posibles marcadores. Cada participante recibirá una botella de bebida deportiva y una barra de granola al final de cada sesión.

Para las pruebas de campo se deberá reclutar un mínimo de 60 trabajadores agrícolas que serán evaluados al final de sus jornadas de trabajo. En un solo día, cada participante ingerirá una carga de agua aguda equivalente a 2.15% de MC en 30 minutos (1.5L para un individuo de 70 kg). Se recogerá orina a los 0, 30 y 60 minutos después de completar su ingesta de líquidos. Se medirá el volumen de orina, la osmolalidad, la gravedad específica y otros posibles marcadores.

Criterios de inclusión:

Para la etapa de validación interna, los participantes deben ser físicamente activos (al menos 4 veces a la semana de actividad física), aparentemente saludables y tener entre 18 y 40 años de edad. Completarán el Cuestionario de Disposición a la Actividad Física (CAF / PAR-Q, por sus siglas en inglés, *Physical Activity Readiness Questionnaire*) para verificar su idoneidad para participar en el estudio. Además, deben estar libres de problemas renales, endocrinos o cardíacos, y nunca deben haber sufrido de golpe de calor o agotamiento por calor. Al momento del estudio, no deben estar tomando medicamentos diuréticos. Los participantes en la etapa de pruebas de campo deberán ser trabajadores agrícolas o de la construcción de la región Chorotega, que estén laborando regularmente en el calor. Pueden ser de cualquier nacionalidad, pero está por definirse si necesariamente deben ser asegurados con la CCSS. Deben ser aparentemente saludables y tener entre 18 y 40 años de edad. Durante la semana del estudio no deberán estar tomando medicamentos diuréticos. Aquellos trabajadores que ya hayan sido diagnosticados con enfermedad renal crónica, particularmente aquellos que estén sometidos a hemodiálisis, serán excluidos de participar en el estudio.

Tipo de estudio

Por la naturaleza fisiológica del fenómeno bajo estudio (la hipohidratación aguda como factor de riesgo de la enfermedad renal crónica no tradicional o de origen desconocido), se trabajará con un enfoque científico-naturalista. Así, se realizarán mediciones estrictamente controladas, primero en el laboratorio y luego en el campo. Los resultados se procesarán y analizarán estadísticamente.

El estudio es de tipo cuasiexperimental: es un estudio de medidas repetidas en el cual todos los participantes serán sometidos a todos los tratamientos, 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.

Limitaciones metodológicas

La principal limitación del estudio de laboratorio, a saber, la validez externa de los resultados, será compensada mediante la segunda fase del estudio, esto es, el estudio de campo. Durante este último, no solamente se documentará la prevalencia de la hipohidratación al final de la jornada laboral, sino que se someterá a prueba la practicidad del método.

Conceptualización y operacionalización de las variables

Euhidratación: es el estado ideal o equilibrado de hidratación, que permite el funcionamiento normal del ser humano.

Deshidratación: cuando se pierde agua a un ritmo mayor que el ritmo de reposición, ocurre un proceso de deshidratación.

Hipohidratación: es el estado alcanzado luego de un proceso de deshidratación, en el cual el contenido de agua corporal no es el deseable para un buen funcionamiento.

Volumen de orina: es el volumen excretado de orina que se puede recolectar y medir. Puede ser menor que el volumen de orina producido, si parte de este permanece en la vejiga.

Gravedad específica de la orina (GEO): Es una medida objetiva del estado agudo de hidratación. Se utiliza un refractómetro, mediante el cual se mide la GEO; el punto de corte utilizado para euhidratación es cuando $GEO \leq 1,020$.

Osmolalidad de la orina: Es una medida objetiva del estado agudo de hidratación. Por un método de depresión del punto de congelamiento, se puede medir la concentración de agua de una solución, en miliosmoles de soluto por cada kilogramo de agua.

Carga aguda de agua: Es un volumen de agua que una persona debe ingerir en

un tiempo predeterminado (en nuestro caso, media hora). Se calcula como un volumen proporcional a la masa corporal (peso) de la persona. Para el presente estudio se utilizará 2,15% MC.

Análisis Estadístico

Etapa 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 a los intervalos de confianza calculados en la fase de validación.

Capítulo V: Plan de trabajo (cronograma de actividades y presupuesto para el proyecto).

Cronograma de actividades (una vez aprobado el proyecto)

ACTIVIDAD	Duración	Participantes
Capacitación del investigador asociado	2 meses	
Pruebas piloto de la fase de validación	2 meses	
Recolección de datos, fase de validación	8 meses	
Análisis estadístico, preparación de reporte	3 meses	
Trabajo de todo el equipo para redacción de la versión final del informe	2 meses	I.P., I.A., E.M.
Pruebas piloto de la fase de prueba de campo	4 semanas	
Recolección de datos, fase de prueba de campo	3 meses	
Análisis estadístico y preparación y envío de manuscritos (2)	5 meses	
Reuniones para discusión de resultados con todo el equipo de investigación, otras partes interesadas y divulgación	2 meses	
Preparación y entrega de reporte final al ente patrocinador	2 meses	

PRESUPUESTO PRELIMINAR

(Este presupuesto lo vamos a refinar en colaboración con dos colegas del CENDEISS que nos ofrecieron ayuda. Se incluye aquí como referencia).

OBJETO DEL GASTO	JUSTIFICACIÓN	MONTO
Impresión, encuadernación y otros	Para la impresión de folletos informativos de divulgación y reclutamiento de participantes para ambas fases del estudio.	¢285.000
Transporte dentro del país	Primera etapa, dos giras de 600 kilómetros cada una, a 165 colones por kilómetro (vehículo particular rural de más de 10 años, según tarifas de la resolución R-DC-73-2016 del 17 de agosto 2016, publicada en La Gaceta N° 184 del 26 de setiembre de 2016, según lo dispuesto en el artículo 131 inciso l) del citado Reglamento y el ordenamiento jurídico vigente. Para la segunda etapa, Seis giras de 600 kilómetros cada una, a 165 colones por kilómetro (vehículo particular rural de más de 10 años, según tarifas de la resolución R-DC-73-2016 del 17 de agosto 2016, publicada en La Gaceta N° 184 del 26 de setiembre de 2016, según lo dispuesto en el artículo 131 inciso l) del citado Reglamento y el ordenamiento jurídico vigente. Las giras son para recolección de datos de campo.	¢198.000 ¢594.000
Viáticos dentro del país	Para cubrir los costos de 2 giras de 3 noches cada una a varias fincas de la región Chorotega, para coordinar la logística de la fase de estudio de campo por realizarse en el 2021. Calculado a un costo de 34.100 colones por noche, según Resolución R-DC-0038-2017 de la Contraloría General de la República de 22 de mayo de 2017, publicada en La Gaceta N° 116 de 20 de junio de 2017. Para la segunda etapa, Cubre 6 giras de 5 noches cada una para realizar la recolección de datos en la región Chorotega. Corresponde a la fase de estudio de campo. Calculado conforme a la R-DC-0038-2017 de la Contraloría General de la República, a 34.100 colones por noche.	¢204.600 ¢1,023.000
Alimentos y bebidas	Se requieren 240 botellas de agua de 500mL a 500 colones cada una (120 mil colones), 120 botellas de bebida deportiva a 900 colones cada una (108 mil colones) y 120 barras de granola a 800 colones cada una (96 mil colones) para las pruebas de los participantes.	¢324.000
Útiles y material médico, hospitalario y de investigación	Dos bicicletas estacionarias tipo Spinning de trabajo pesado, \$1750 cada una a TC de 630 colones por dólar. Necesarias para las 60 sesiones de deshidratación en el cuarto de clima controlado, de la fase de validación en laboratorio	¢2,205.000
Costos de publicación y divulgación	\$2500 APC (cargos de procesamiento de artículo) para publicación en revista de acceso abierto; \$3000 para presentación en el congreso <i>Hydration for Health</i> 2021 o 2022.	¢3.465.000
Designación de tiempo para un colaborador profesional	20 horas semanales durante 10 meses para la primera etapa; 3 meses a tiempo completo para la segunda etapa, para un profesional que labora para la CCSS	¢???
TOTAL	No incluye la designación de tiempo del colaborador profesional	¢8,298.600

Capítulo VI: Referencias bibliográficas.

1. Capitán Jiménez, C. & Aragón-Vargas, L. F. Método sencillo para comprobar euhidratación. *Pensar En Mov. Rev. Cienc. Ejerc. Salud* **7**, 23–31 (2009).
2. Capitán Jiménez, C. & Aragón Vargas, L. F. La eliminación de orina en respuesta a una ingesta de agua es consistente en personas bien hidratadas. *MH Salud* **7**, 1–10 (2010).
3. Capitán Jiménez, C. & Aragón Vargas, L. F. Detection of Euhydration in Humans from the Diuresis Response to a Water Load. (2011).
4. García-Trabanino, R. *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.* **14**, 39–45 (2017).
5. Laws, R. L. *et al.* Biomarkers of Kidney Injury Among Nicaraguan Sugarcane Workers. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **67**, 209–217 (2016).
6. Weiner, D. E., McClean, M. D., Kaufman, J. S. & Brooks, D. R. The Central American epidemic of CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **8**, 504–511 (2013).
7. Roncal-Jimenez, C. A., García-Trabanino, R., Wesseling, C. & Johnson, R. J. Mesoamerican Nephropathy or Global Warming Nephropathy? *Blood Purif.* **41**, 135–138 (2016).
8. Wong-McClure, Cervantes-Loaiza & Abarca-Gomez. Factores asociados a Enfermedad Renal Crónica, Región Chorotega. (2014).
9. Pan American Health Organization. CD52.R10: Chronic kidney disease in agricultural communities in Central America. *USI.1* (2013).
10. García-Trabanino, R. *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.* **142**, 746–755 (2015).
11. Laws, R. L. *et al.* Changes in kidney function among Nicaraguan sugarcane workers. *Int. J. Occup. Environ. Health* **21**, 241–250 (2015).

12. Kuwabara, M. *et al.* Increased Serum Sodium and Serum Osmolarity Are Independent Risk Factors for Developing Chronic Kidney Disease; 5 Year Cohort Study. *PloS One* **12**, e0169137 (2017).
13. Roncal Jimenez, C. A. *et al.* Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int.* **86**, 294–302 (2014).
14. Capitán-Jiménez, C. & Aragón-Vargas, L. F. Thirst response to post-exercise fluid replacement needs and controlled drinking. *Pensar En Mov. Rev. Cienc. Ejerc. Salud* **14**, 1–16 (2016).
15. Crowe, J. *et al.* Heat exposure in sugarcane harvesters in Costa Rica. *Am. J. Ind. Med.* **56**, 1157–1164 (2013).
16. Aragón Vargas, L. F., 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.* **9**, 269–276 (2009).
17. Passe, D. H., Horn, M., Stofan, J. & Murray, R. Palatability and voluntary intake of sports beverages, diluted orange juice, and water during exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* **14**, 272–84 (2004).
18. Shirreffs S. M. *et al.* The Sweating Response of Elite Professional Soccer Players to Training in the Heat. *Int J Sports Med* **26**, 90–95 (2005).
19. Aragón Vargas, L. F. & Mayol Soto L. Hidratación en el Fútbol: ¿Qué hemos aprendido hasta ahora? <http://www.sobrentrenamiento.com/PublicCE/Articulo.asp?Ida=964> (2008).
20. 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. (2016).
21. Trabanino, R. G., Aguilar, R., Silva, C. R., Mercado, M. O. & Merino, R. L. [End-stage renal disease among patients in a referral hospital in El Salvador]. *Rev. Panam. Salud Publica Pan Am. J. Public Health* **12**, 202–206 (2002).

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>.
<http://www.iret.una.ac.cr/index.php/menupublicaciones/joomdtypepublicaciones/items/view/publicacion781>.
23. Wesseling, C. *et al.* The Epidemic of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Mesoamerica: A Call for Interdisciplinary Research and Action. *Am. J. Public Health* **103**, 1927–1930 (2013).
24. Ordunez, P. *et al.* Chronic Kidney Disease Epidemic in Central America: Urgent Public Health Action Is Needed amid Causal Uncertainty. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **8**, e3019 (2014).
25. Wesseling, C. *et al.* Resolving the enigma of the mesoamerican nephropathy: a research workshop summary. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **63**, 396–404 (2014).
26. Correa-Rotter, R., Wesseling, C. & Johnson, R. J. CKD of unknown origin in Central America: the case for a Mesoamerican nephropathy. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **63**, 506–520 (2014).
27. O'Donnell, J. K. *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.* **26**, 2798–2805 (2011).
28. Orantes, C. M. *et al.* Chronic kidney disease and associated risk factors in the Bajo Lempa region of El Salvador: Nefrolempa study, 2009. *MEDICC Rev.* **13**, 14–22 (2011).
29. Orantes, C. M. *et al.* Epidemiology of chronic kidney disease in adults of Salvadoran agricultural communities. *MEDICC Rev.* **16**, 23–30 (2014).
30. Torres, C. *et al.* Decreased kidney function of unknown cause in Nicaragua: a community-

- based survey. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **55**, 485–496 (2010).
31. Ferreiro, A. *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* **40**, 301–308 (2016).
 32. Ordunez, P. & Hoy, W. E. Case definitions and approaches for surveillance of chronic kidney disease in agricultural communities in Central America: policy implications. *Kidney Int.* **93**, 284–287 (2018).
 33. Herrera, R. *et al.* Clinical characteristics of chronic kidney disease of nontraditional causes in Salvadoran farming communities. *MEDICC Rev.* **16**, 39–48 (2014).
 34. Ramirez-Rubio, O. *et al.* Chronic kidney disease in Nicaragua: a qualitative analysis of semi-structured interviews with physicians and pharmacists. *BMC Public Health* **13**, 350 (2013).
 35. Elinder, C. G. 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* vol. 1 (2015).
 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* **16**, 49 (2017).
 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* **11**, 2125–2147 (2014).
 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.* **518–519**, 574–585 (2015).
 39. Campese, V. M. Con: Mesoamerican nephropathy: is the problem dehydration or rehydration? *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **32**, 603–

- 606 (2017).
40. Elinder, C. G. (24) (PDF) Mesoamerican nephropathy: Report from the second international research workshop on MeN. *ResearchGate*
https://www.researchgate.net/publication/312526028_Mesoamerican_nephropathy_Report_from_the_second_international_research_workshop_on_MeN.
 41. Peraza, S. *et al.* Decreased kidney function among agricultural workers in El Salvador. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **59**, 531–540 (2012).
 42. Laux, T. S. *et al.* Nicaragua revisited: evidence of lower prevalence of chronic kidney disease in a high-altitude, coffee-growing village. *J. Nephrol.* **25**, 533–540 (2012).
 43. Johnson, R. J. 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.* **32**, 598–602 (2017).
 44. Johnson, R. J., Wesseling, C. & Newman, L. S. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1843–1852 (2019).
 45. VanDervort, D. R., López, D. L., Orantes, C. M. & Rodríguez, D. S. Spatial distribution of unspecified chronic kidney disease in El Salvador by crop area cultivated and ambient temperature. *MEDICC Rev.* **16**, 31–38 (2014).
 46. Herath, C. *et al.* Kidney Diseases in Agricultural Communities: A Case Against Heat-Stress Nephropathy. *Kidney Int. Rep.* **3**, 271–280 (2017).
 47. Pearce, N. & Caplin, B. Let's take the heat out of the CKDu debate: more evidence is needed. *Occup. Environ. Med.* **76**, 357–359 (2019).
 48. Crowe, J., Nilsson, M., Kjellstrom, T. & Wesseling, C. Heat-related symptoms in sugarcane harvesters. *Am. J. Ind. Med.* **58**, 541–548 (2015).
 49. Roncal-Jimenez, C. *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.* **67**, 20–30 (2016).
50. Glaser, J. *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* **11**, 1472–1483 (2016).
 51. Jayasumana, C. *et al.* Chronic interstitial nephritis in agricultural communities: a worldwide epidemic with social, occupational and environmental determinants. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **32**, 234–241 (2017).
 52. Nerbass, F. B. *et al.* Occupational Heat Stress and Kidney Health: From Farms to Factories. *Kidney Int. Rep.* **2**, 998–1008 (2017).
 53. Paula Santos, U., Zanetta, D. M. T., Terra-Filho, M. & Burdmann, E. A. Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney Int.* **87**, 792–799 (2015).
 54. Bodin, T. *et al.* Intervention to reduce heat stress and improve efficiency among sugarcane workers in El Salvador: Phase 1. *Occup. Environ. Med.* **73**, 409–416 (2016).
 55. Butler-Dawson, J. *et al.* Evaluation of heat stress and cumulative incidence of acute kidney injury in sugarcane workers in Guatemala. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **92**, 977–990 (2019).
 56. Wegman, D. H. *et al.* Intervention to diminish dehydration and kidney damage among sugarcane workers. *Scand. J. Work. Environ. Health* **44**, 16–24 (2018).
 57. Cheuvront S. N. & Sawka M. N. Hydration Assessment of Athletes. *Sports Sci. Exch.* **18**, 1–8 (2005).
 58. Kavouras, S. A. Assessing hydration status. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **5**, 519–524 (2002).
 59. Villalobos Rodríguez, M. F. 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, M. N., Harhay, M. O., 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* **21**, 41–51 (2016).
61. Sánchez Mas, E. S., Sánchez Brito, D. J., Sequeira Calderón, D., Murillo Saviano, J. A. & Sandoval Loría, D. Revisión y Actualización en Nefropatía Mesoamericana. *Rev. Clínica Esc. Med. UCR-HSJD* **9**, 8–15 (2019).
62. Wesseling, 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.* **72**, 714–721 (2015).
63. Correa-Rotter, R. & García-Trabanino, R. Nefropatía mesoamericana: una nueva enfermedad renal crónica de alta relevancia regional. *Acta Médica Grupo Ángeles* vol. 16 16–22 (2018).

