

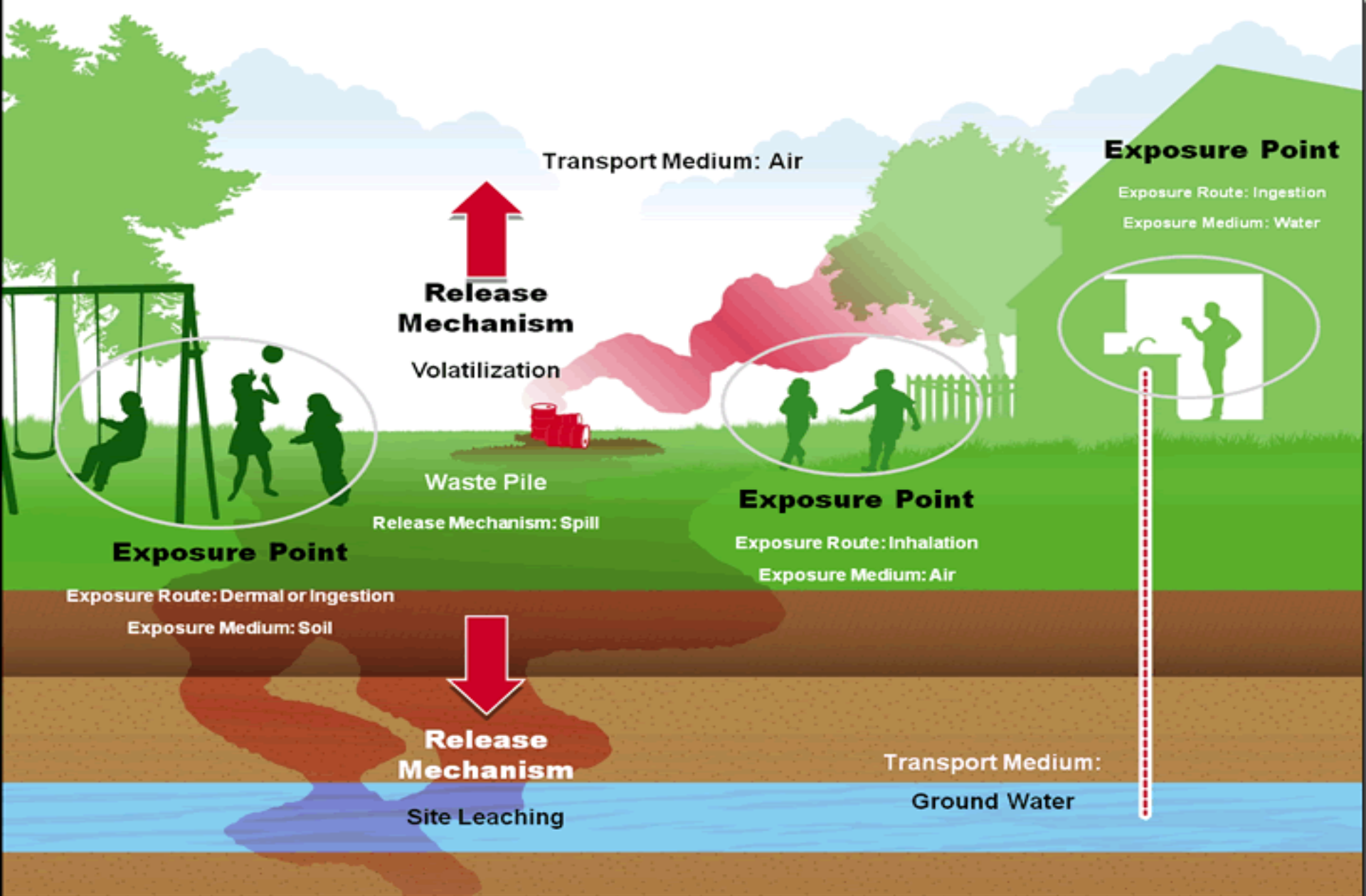
Escenario de exposición a tóxicos asociados a Enfermedad Renal Crónica de origen desconocido en Costa Rica basado en Medicina Geológica

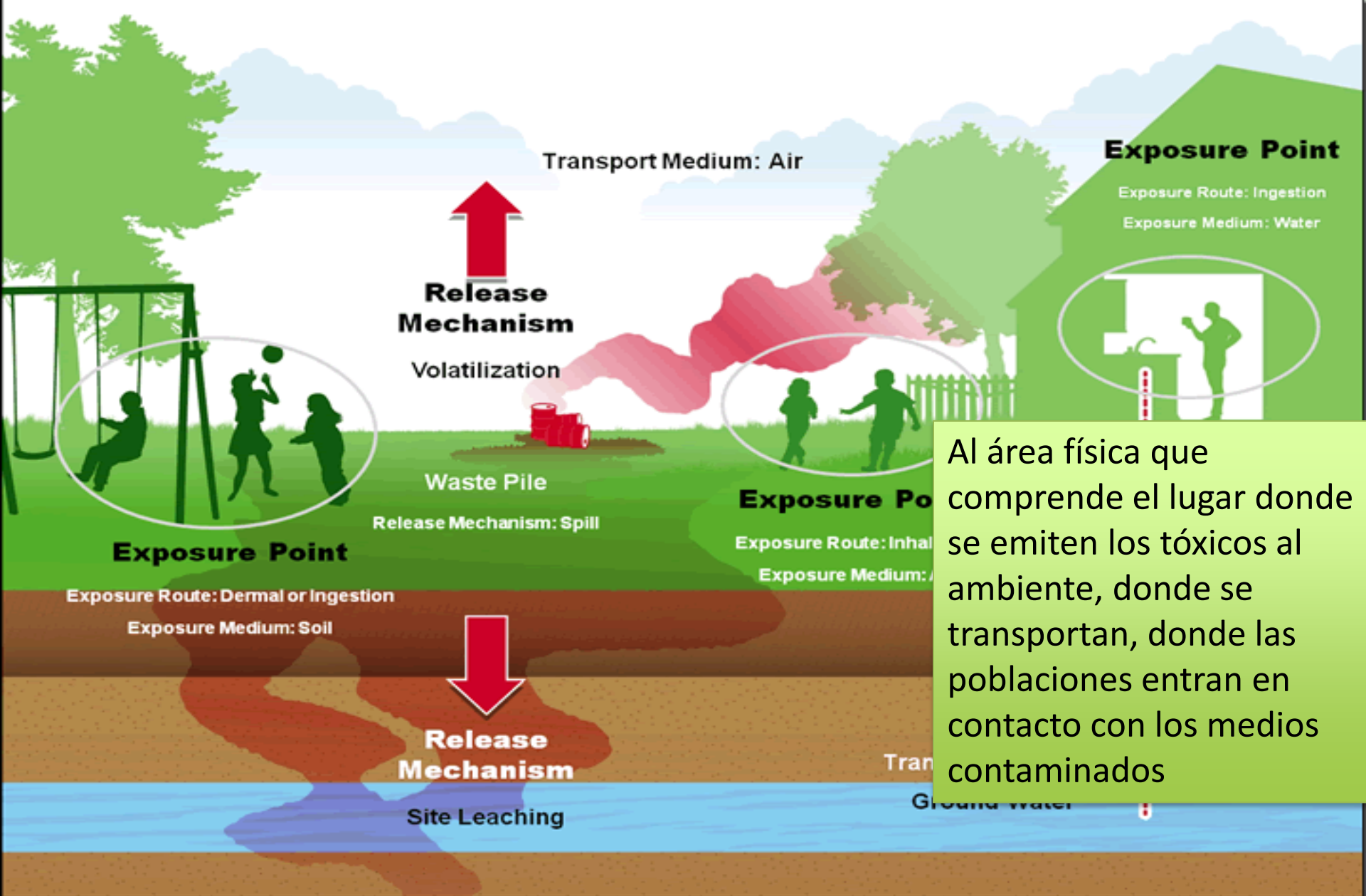
Virginia Montero, Oscar Ulloa, Matthew Siebecker, Amanda Jo Zimmerman, David C. Weindorf, Marcela Quirós, Javier Estrada and Sharon Ulate.



TEXAS TECH
UNIVERSITY.

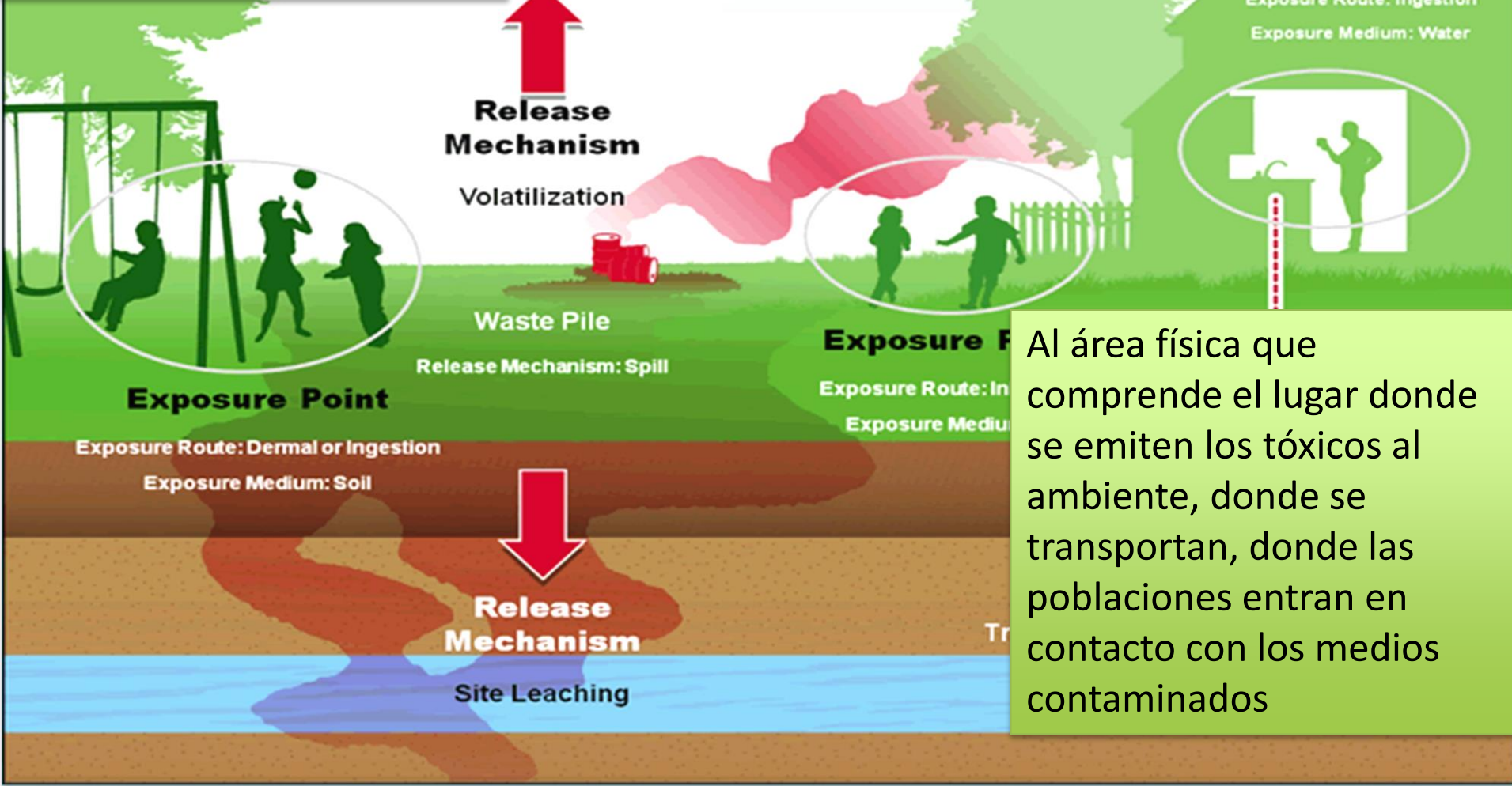






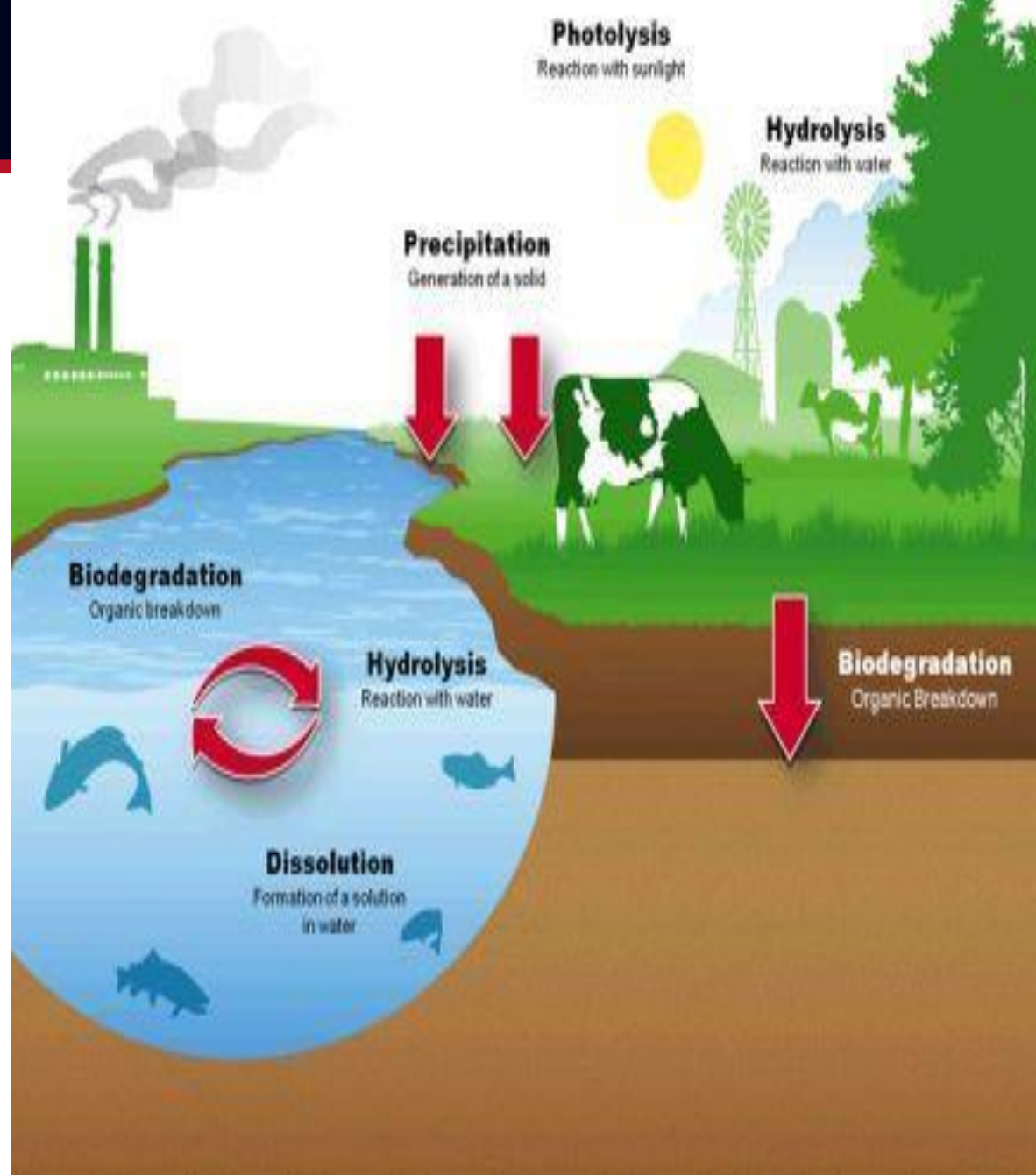
Al área física que comprende el lugar donde se emiten los tóxicos al ambiente, donde se transportan, donde las poblaciones entran en contacto con los medios contaminados

El estudio del escenario consta de dos partes; la descripción física y química del sitio

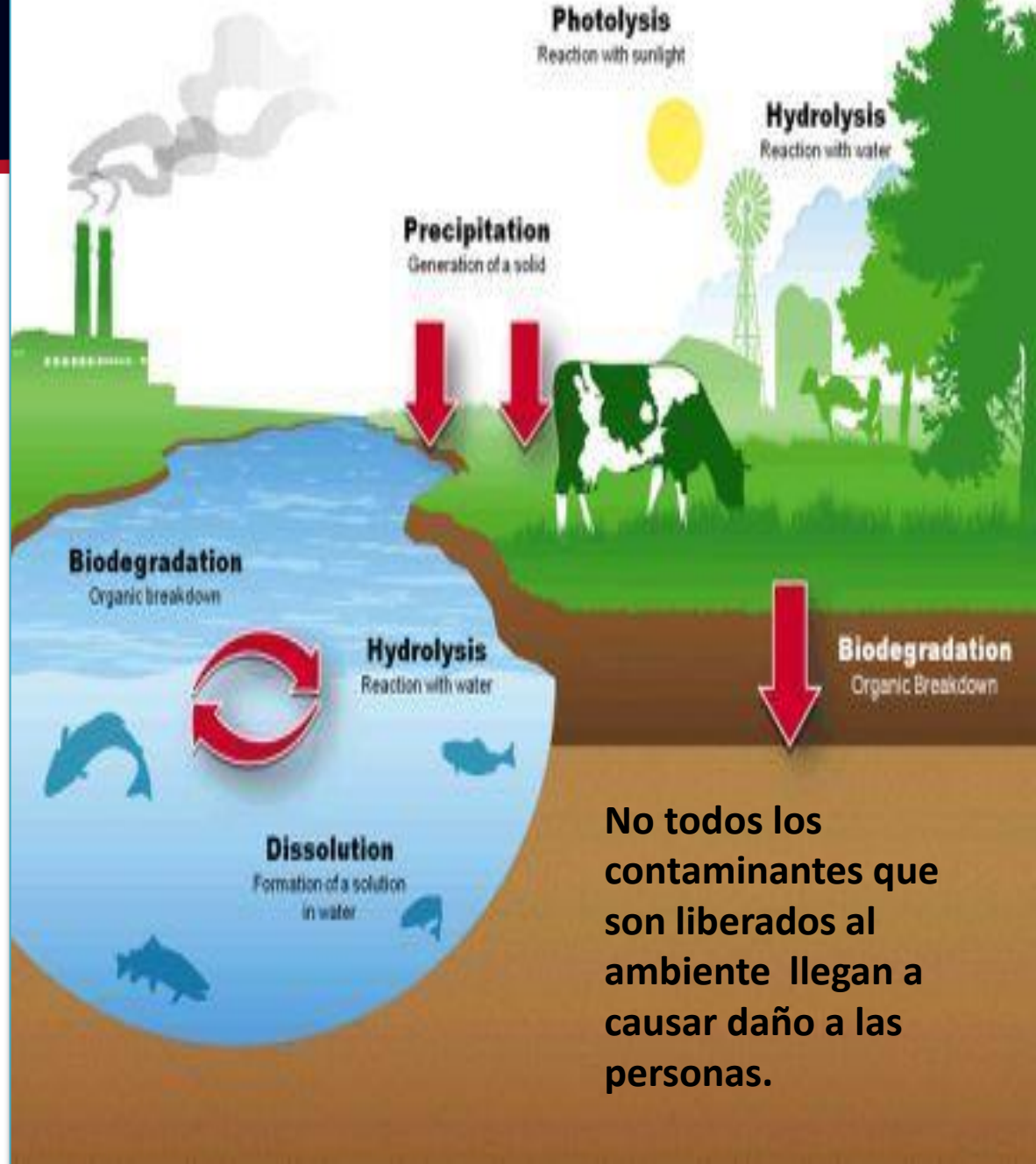


Al área física que comprende el lugar donde se emiten los tóxicos al ambiente, donde se transportan, donde las poblaciones entran en contacto con los medios contaminados

U.S. EPA's *Sociodemographic Data Used for Identifying Potentially Highly Exposed Populations* (U.S. EPA) prove una guía para ayudar a identificar los riesgos y exposiciones potenciales a la población.



U.S. EPA's *Sociodemographic Data Used for Identifying Potentially Highly Exposed Populations* (U.S. EPA) prove una guía para ayudar a identificar los riesgos y exposiciones potenciales a la población.



No todos los contaminantes que son liberados al ambiente llegan a causar daño a las personas.

Se calcula exposición y dosis, sobre bases de datos oficiales.

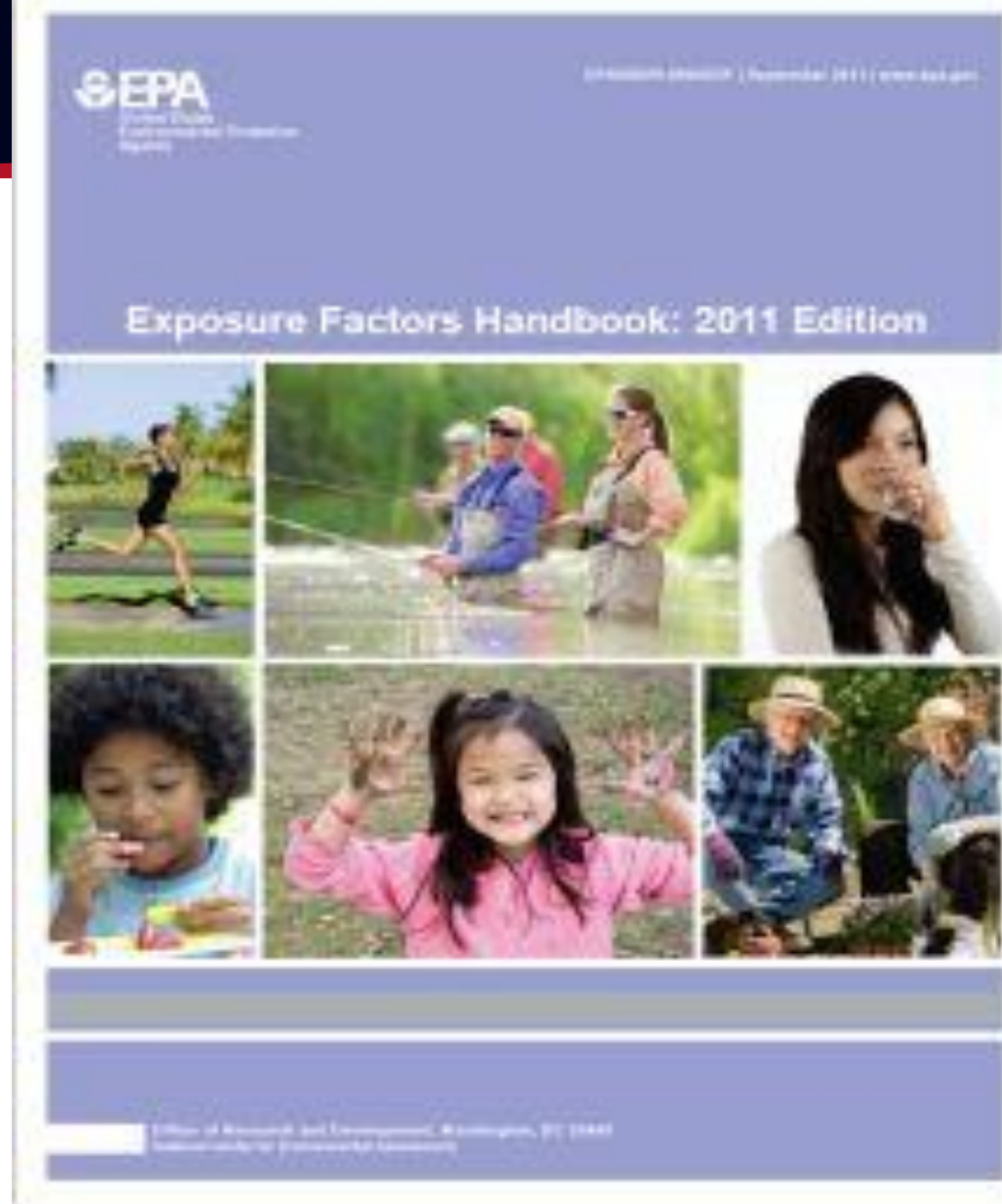
U.S. EPA. Exposure Factors Handbook 2011 Edition (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-09/052F, 2011

A partir de Octubre 2017

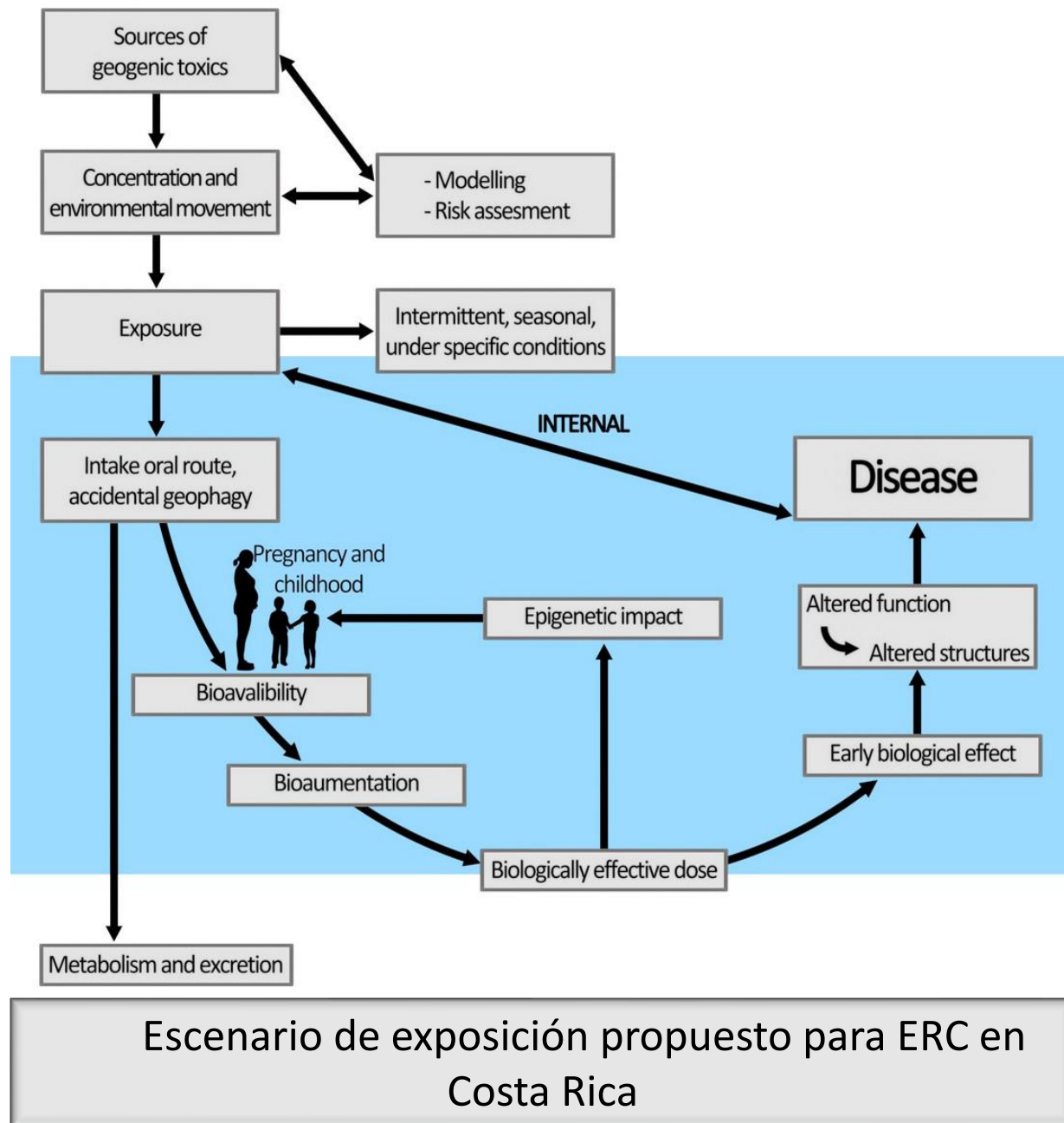
Exposure Factors Handbook empezó a sacar capítulos para actualizar la información específica.

[Chapter 5. Soil and Dust Ingestion](#)

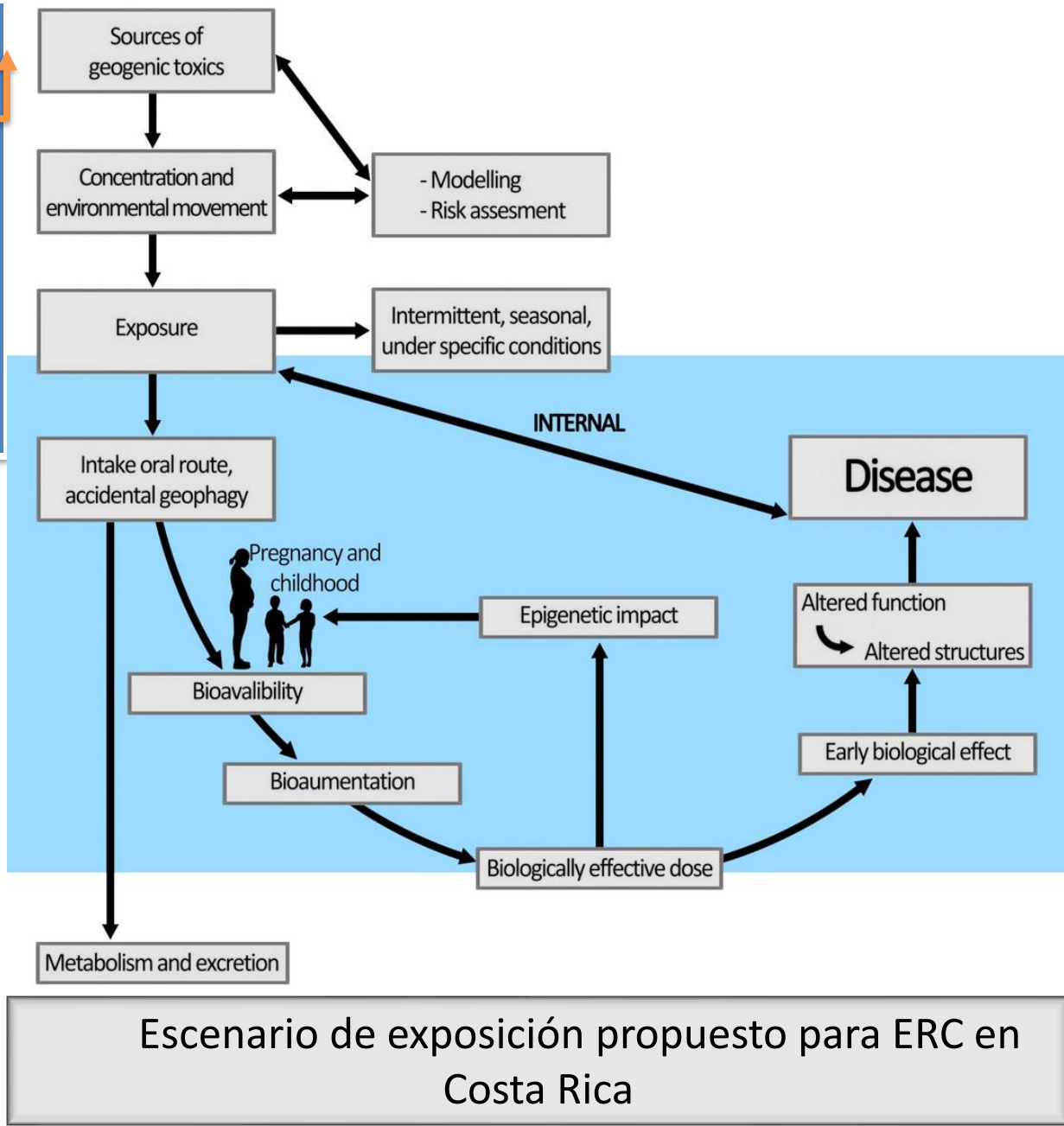
Virginia Montero, PhD



Instituto Tecnológico de Costa Rica



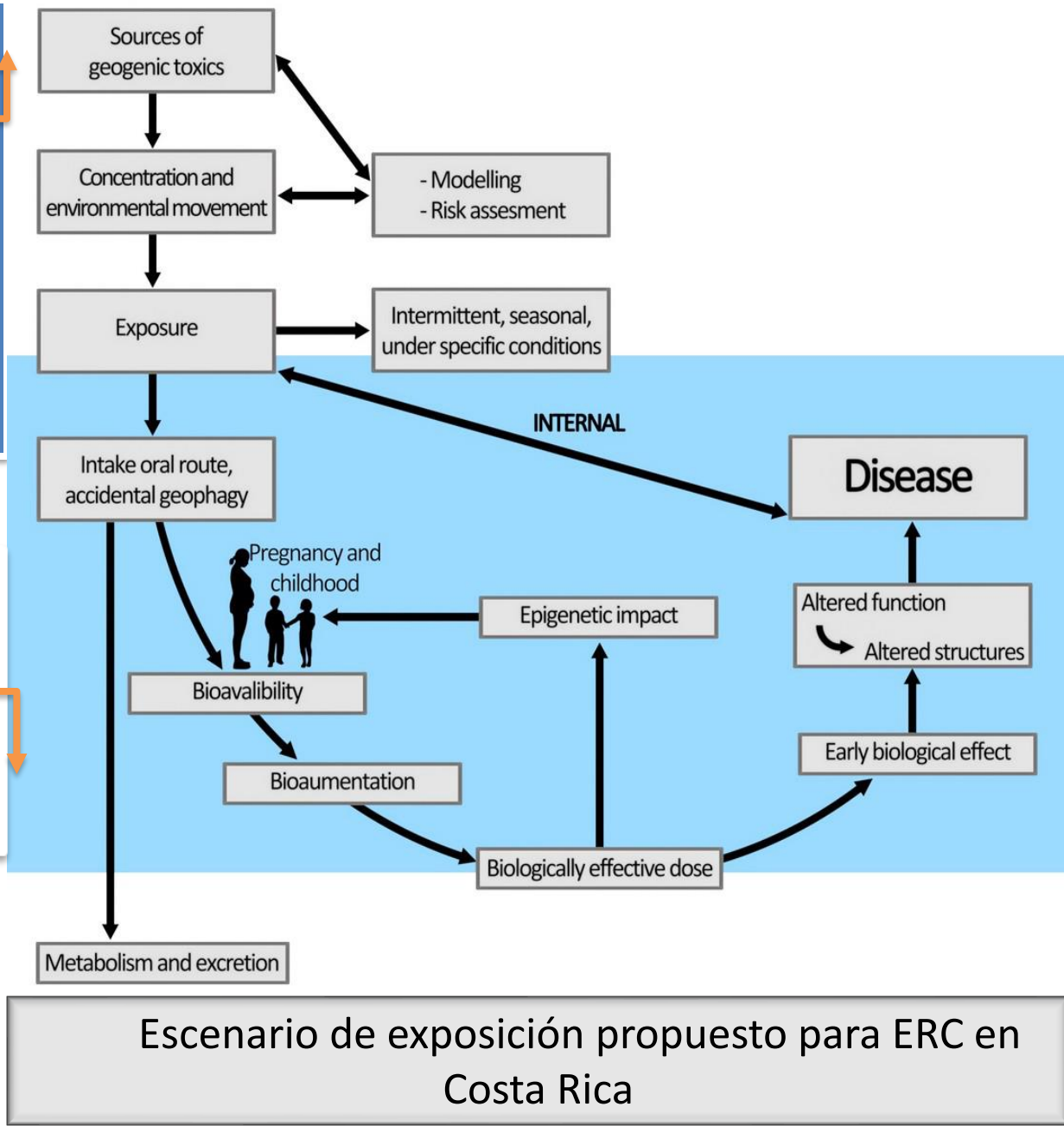
Las variables atmosféricas, edafológicas, geográficas, geológicas que entran en juego en el mismo lugar y tiempo.
FALACIA ECOLOGICA



Escenario de exposición propuesto para ERC en Costa Rica

Las variables atmosféricas, edafológicas, geográficas, geológicas que entran en juego en el mismo lugar y tiempo. FALACIA ECOLOGICA

Implica cambios a nivel genómico, que expliquen el estado final de enfermedad. en poblaciones susceptibles.



Qué pasa en Costa Rica con respecto a la ERC cd (Nefropatía Mesoamericana)

- La Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), gasta al año aproximadamente \$26 millones en hemodiálisis y otros \$5,5 millones en diálisis peritoneal.

Qué pasa en Costa Rica con respecto a la ERC cd (Nefropatía Mesoamericana)

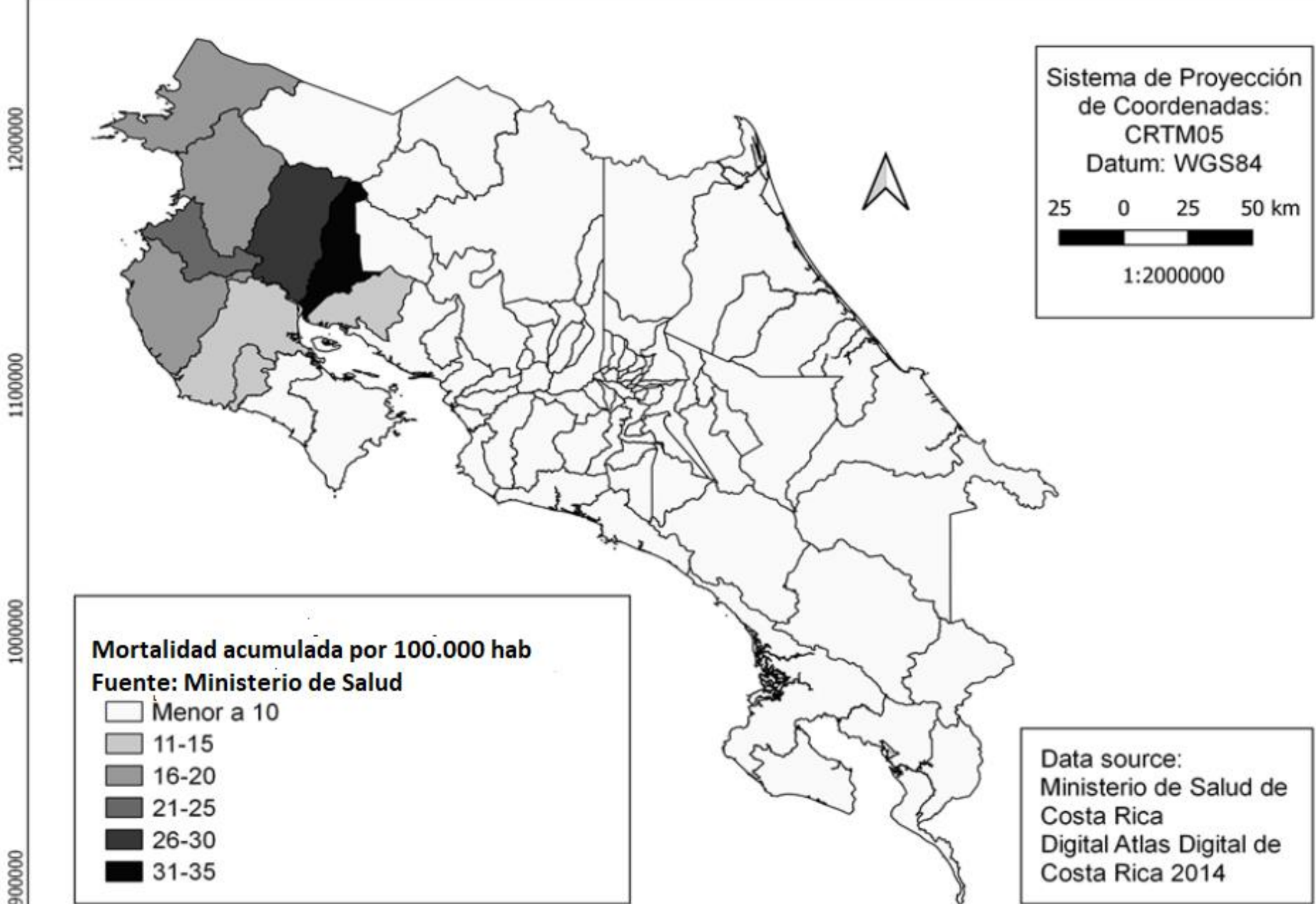
- La Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), gasta al año aproximadamente \$26 millones en hemodiálisis y otros \$5,5 millones en diálisis peritoneal.
- No hay en Costa Rica un padecimiento cuya tasa de mortalidad crezca tan rápidamente como la Enfermedad Renal Crónica. Mientras en el 2000 morían 15 personas por cada 100.000 habitantes, en el 2016 la tasa llegó a 20.

Ministerio de Salud. Enfermedad Renal Crónica de causas no tradicionales.
Informe 2017. Foro Nacional Respuesta de CR a la ERCcd

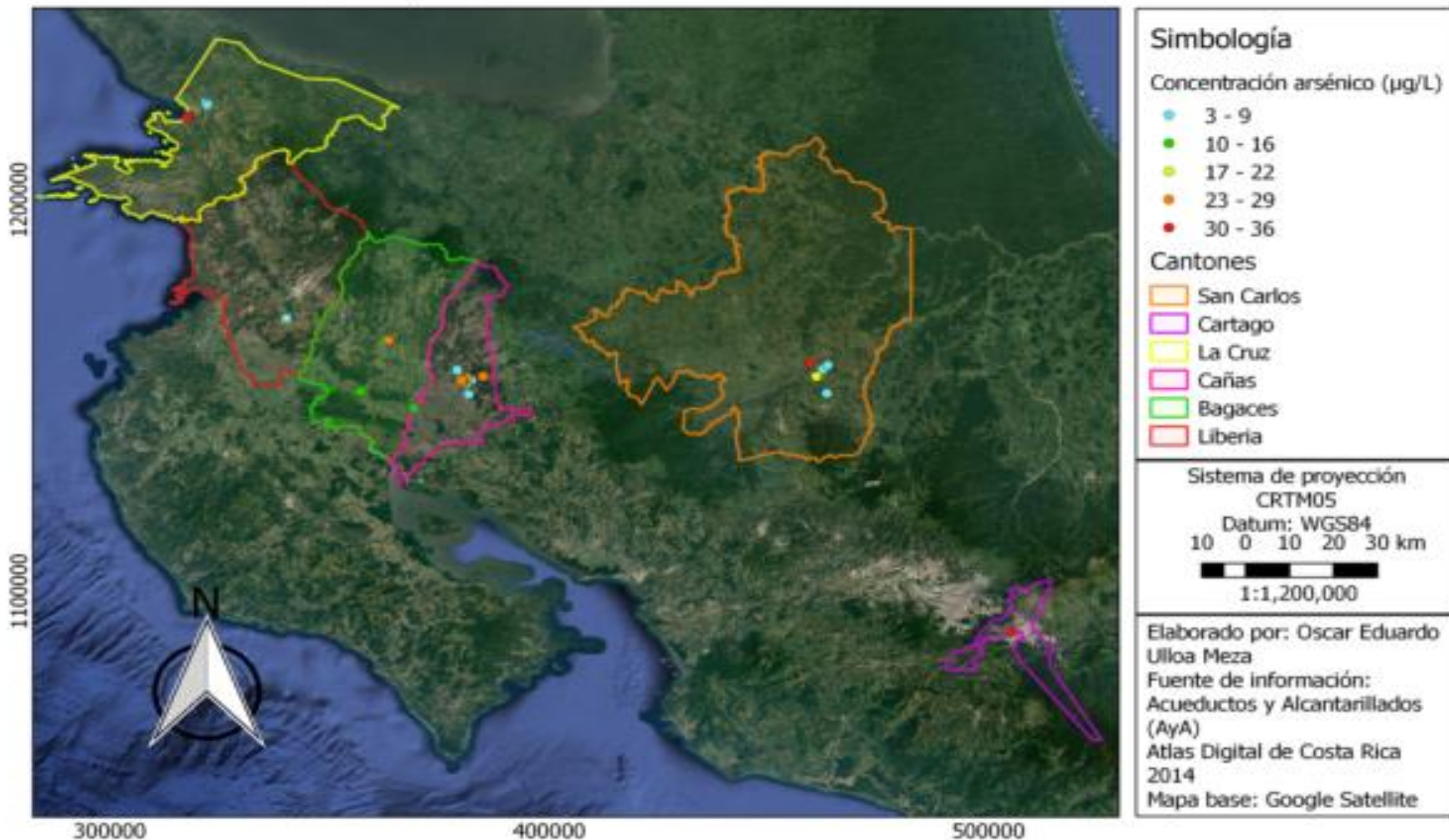
Antecedentes

- En 2013 el Consejo Directivo de la OPS a una solicitud del M de Salud de El Salvador se reconoció como un grave problema de salud pública y se reconoció adoptar medidas urgentes.
- Se reconoció que ese es un fenómeno que se presenta desde los años 70 el cual concentra a hombres entre los 30-39 años principalmente trabajadores agrícolas.





Puntos de muestreo de agua determinados como positivos por arsénico en Costa Rica







La enfermedad es totalmente geográfica

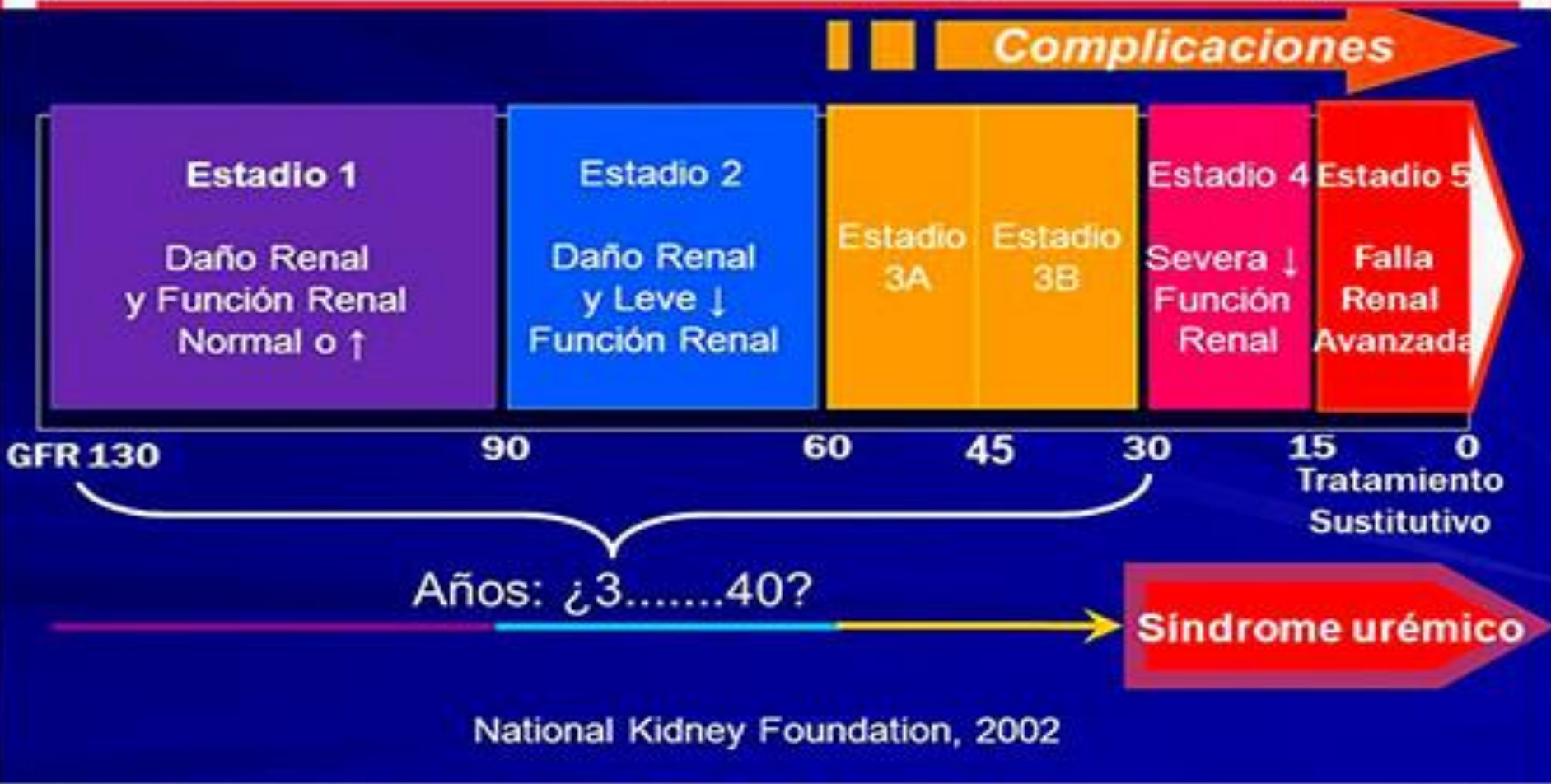
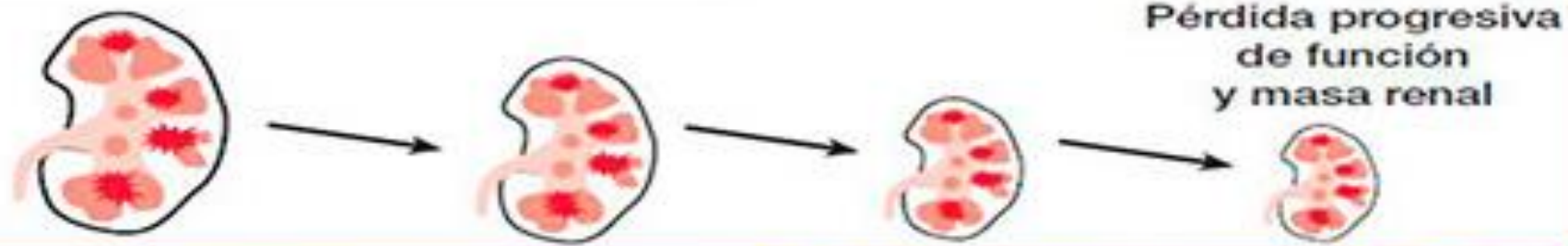




La enfermedad es totalmente geográfica



Factor genético, que por lo tanto es heredado



¿Quiénes la padecen?

Población general
Mayores de 60 años
Ambos sexos



Jóvenes
Agricultores
Sexo masculino

Factores de riesgo

Diabéticos
Hipertensos
Obesos



Agricultura
Exposición laboral
Metales pesados
Agroquímicos

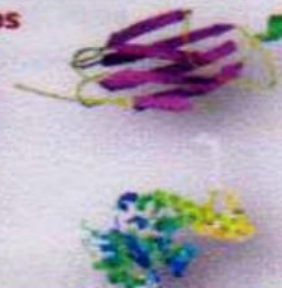
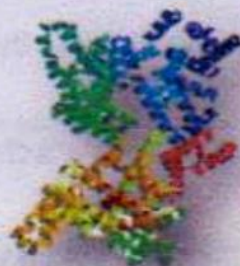
Sitio del daño Predominante

Daño glomerular

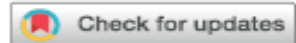


Daño túbular e intersticial

Albumina
Proteínas de alto peso molecular



Proteínas de bajo peso molecular
B-2-microglobulina
NGAL
KIM-1



see commentary on page 258

OPEN

Chronic interstitial nephritis in agricultural communities is a toxin-induced proximal tubular nephropathy

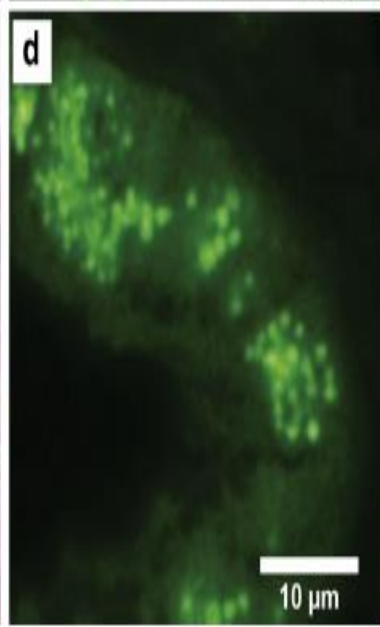
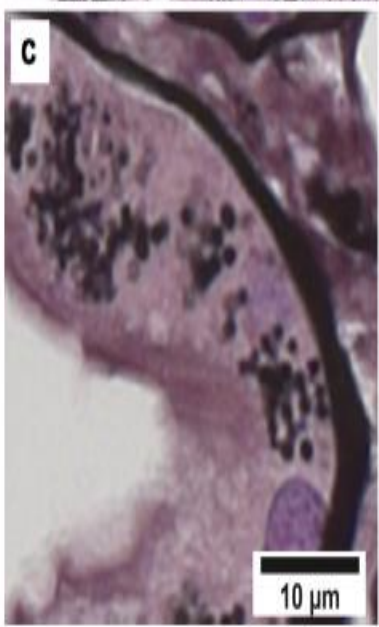
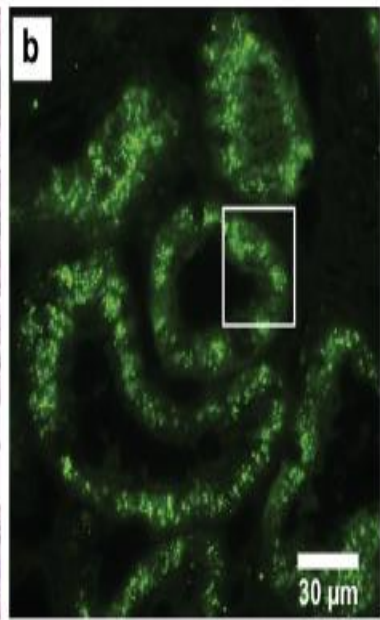
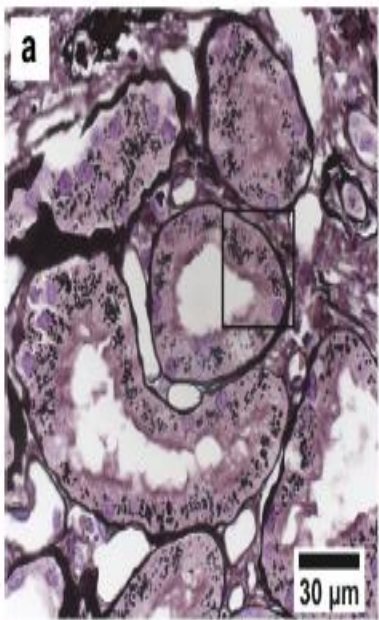
Benjamin A. Vervaet¹, Cynthia C. Nast², Channa Jayasumana³, Gerd Schreurs¹, Frank Roels⁴, Chula Herath⁵, Nika Kojc⁶, Vahid Samaee⁷, Sonali Rodrigo⁵, Swarnalata Gowrishankar⁸, Christiane Mousson⁹, Rajeewa Dassanayake¹⁰, Carlos M. Orantes¹¹, Vincent Vuiblet¹², Claire Rigotherier¹³, Patrick C. D'Haese¹ and Marc E. De Broe¹

¹Laboratory of Pathophysiology, University Antwerp, Antwerp, Belgium; ²Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA; ³Faculty of Medicine, Rajarata University of Sri Lanka, Anuradhapura, Sri Lanka; ⁴Department of Pathology, Ghent University, Ghent, Belgium; ⁵Department of Nephrology, Sri Jayewardenepura General Hospital, Colombo, Sri Lanka; ⁶Institute of Pathology, Faculty of Medicine, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; ⁷Electron Microscopy for Materials Science (EMAT), University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ⁸Department of Pathology, Apollo Hospitals, Hyderabad, India; ⁹Department of Nephrology, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon, France; ¹⁰Renal Unit, General Hospital, Polonnaruwa, Sri Lanka; ¹¹National Institute of Health, Ministry of Health of El Salvador, San Salvador, El Salvador; ¹²Departments of Nephrology and Renal Pathology, Centre Hospitalier Universitaire de Reims, Reims, France; and ¹³Service Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France

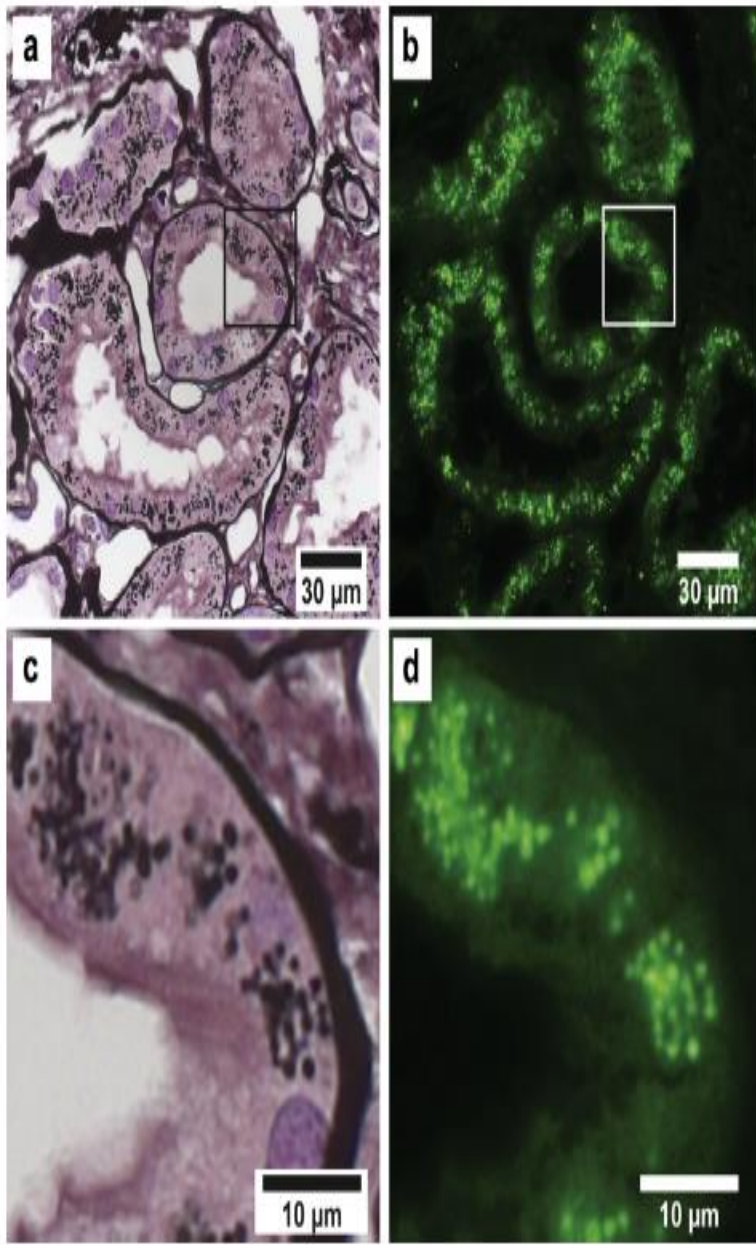
Almost 30 years after the detection of chronic interstitial nephritis in agricultural communities (CINAC) its etiology remains unknown. To help define this we examined 34 renal biopsies from Sri Lanka, El Salvador, India and France of patients with chronic kidney disease 2-3 and diagnosed

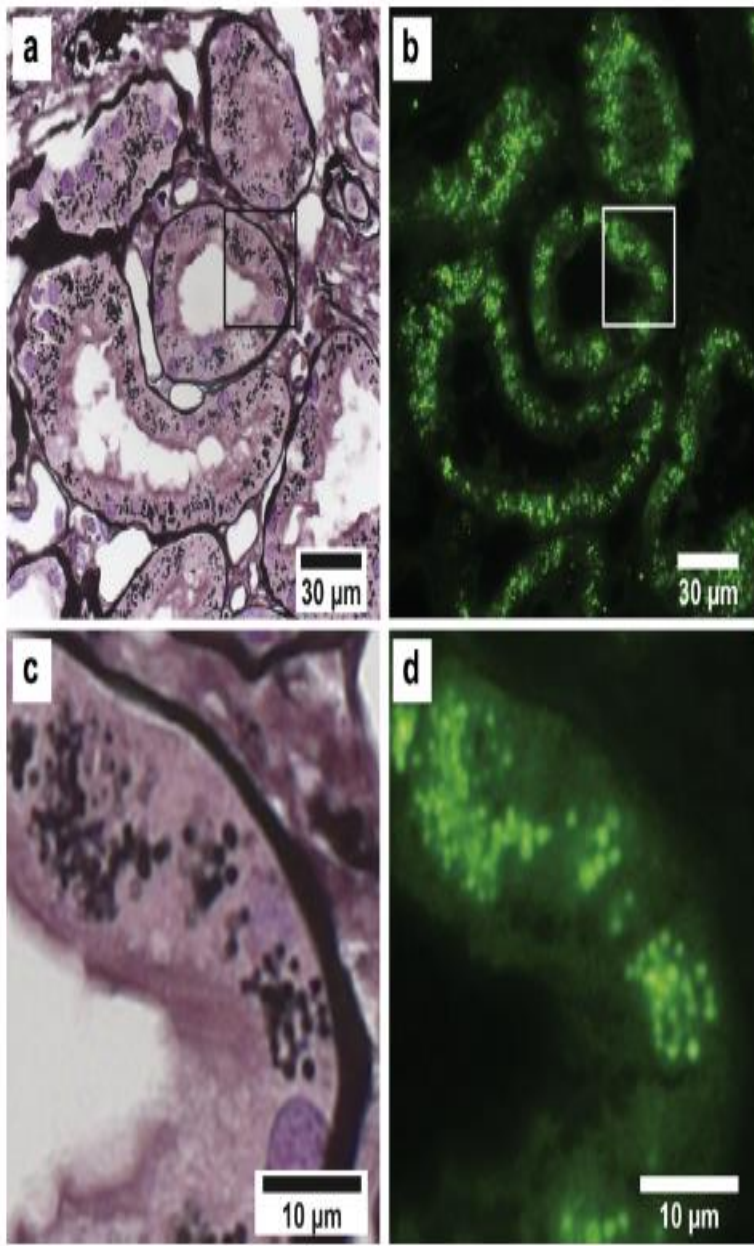
proximal tubular cell lysosomal alterations, which were absent in a dehydration group. Overall, the finding of an identical proximal tubular cell (lysosomal) lesion in CINAC and calcineurin inhibitor nephrotoxicity in different geographic regions suggests a common paradigm where

Kidney International (2020) 97, 350–369; <https://doi.org/10.1016/.kint.2019.11.009>

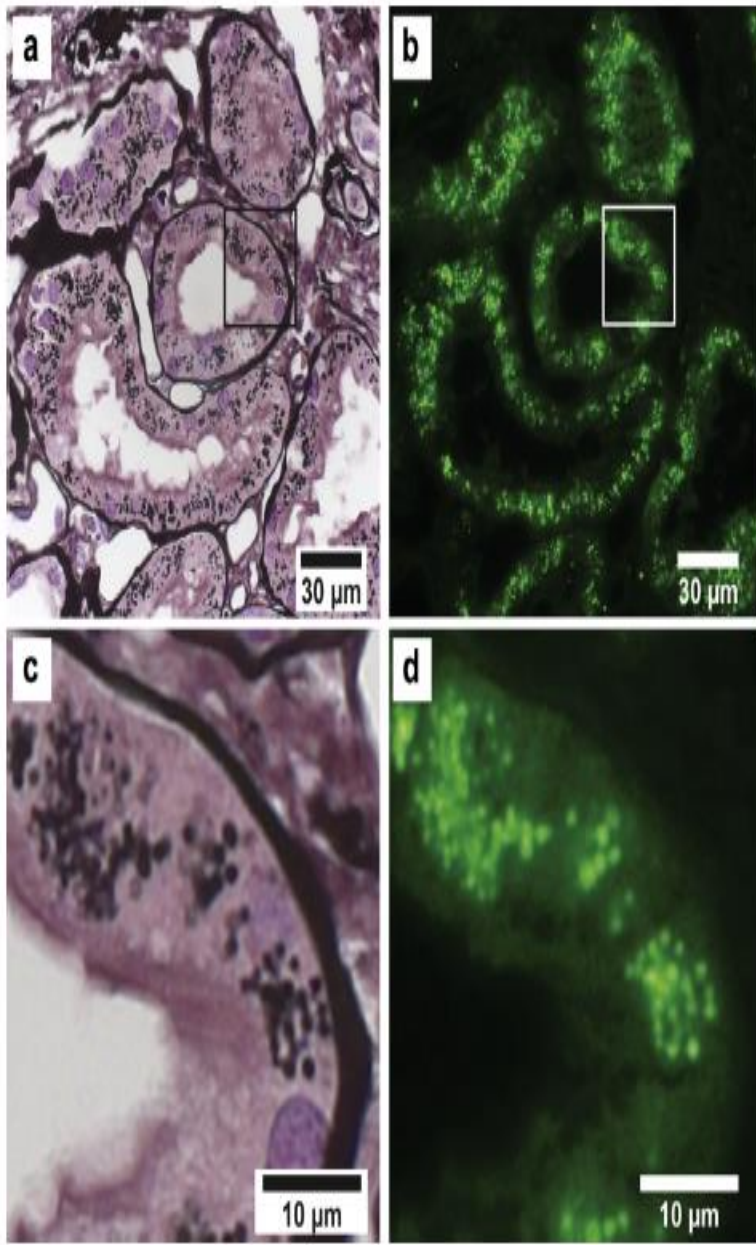


- “Tubulopatía lisosomal”
semejante a la que se presenta
con sustancias tóxicas (Verbaet et al,
2020).

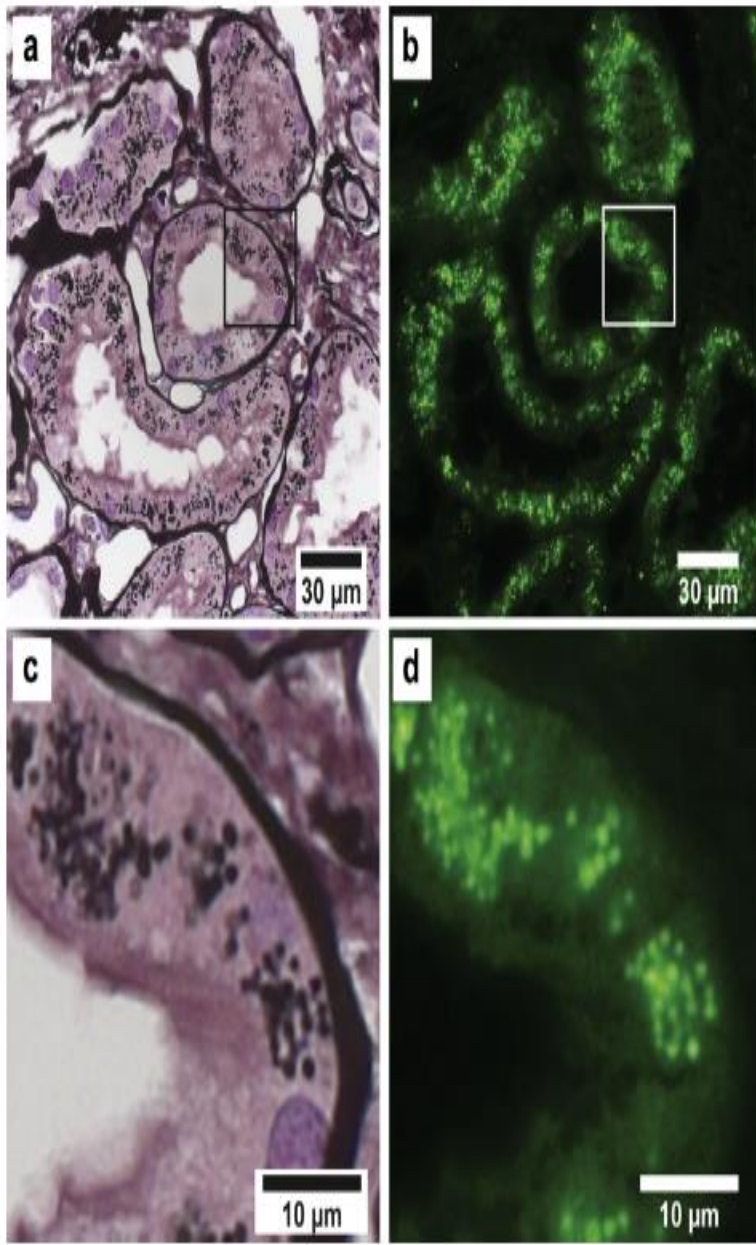




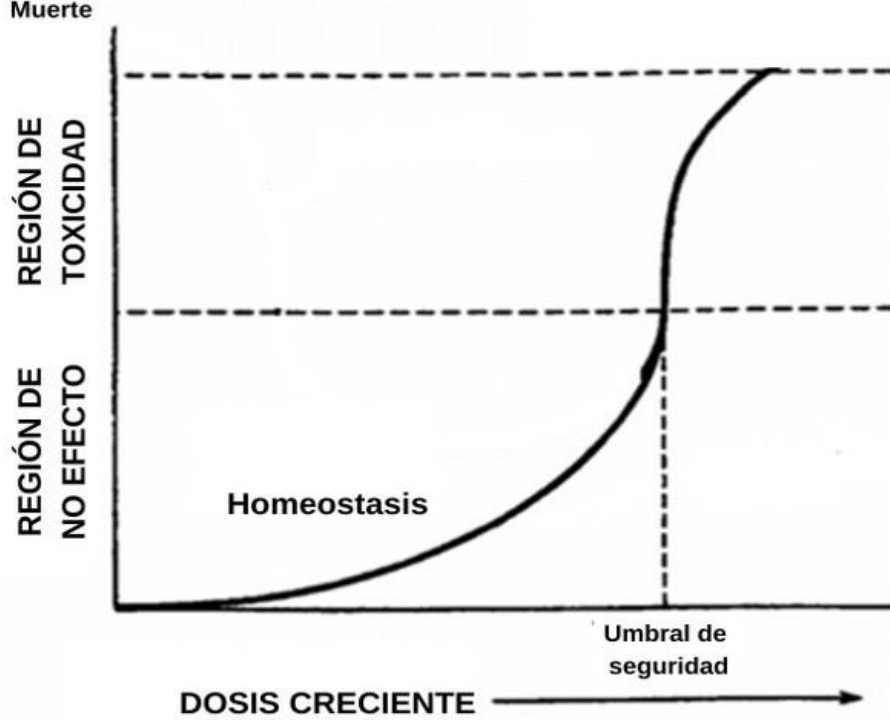
- “Tubulopatía lisosomal” semejante a la que se presenta con sustancias tóxicas (Verbaet et al, 2020).
- Los autores demostraron que experimentos en ratas con deshidratación y stress térmico por 4 semanas no inducen a ese tipo de lesión lisosomal (Verbaet et al, 2020).

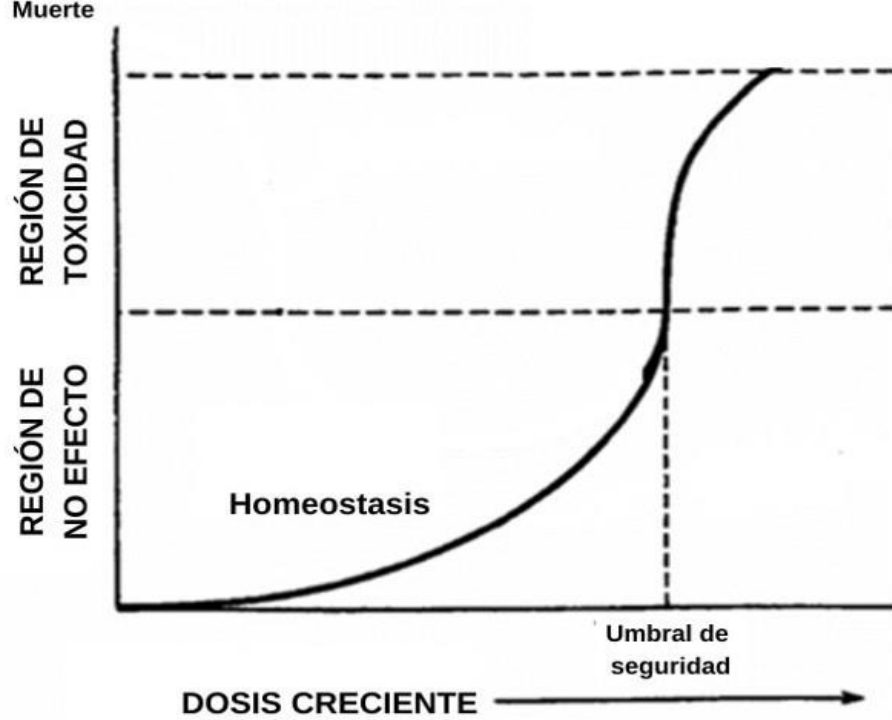


- “Tubulopatía lisosomal” semejante a la que se presenta con sustancias tóxicas (Verbaet et al, 2020).
- Los autores demostraron que experimentos en ratas con deshidratación y stress térmico por 4 semanas no inducen a ese tipo de lesión lisosomal (Verbaet et al, 2020).
- Daño similar se ve con drogas que inhiben la calcineurina (inhibidores de respuesta inmune)

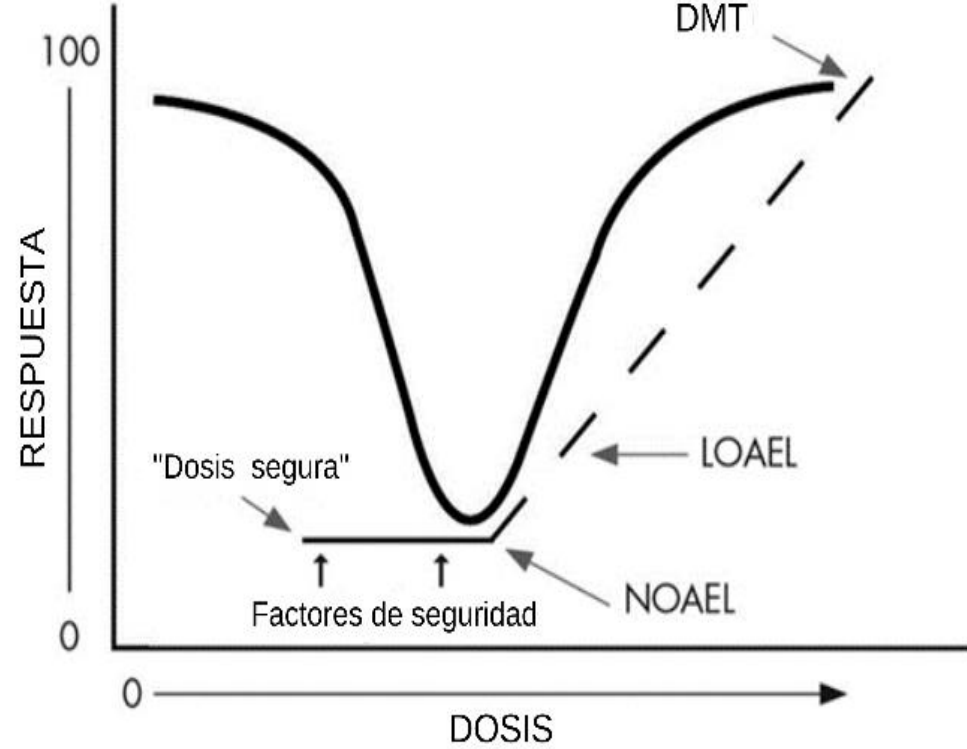
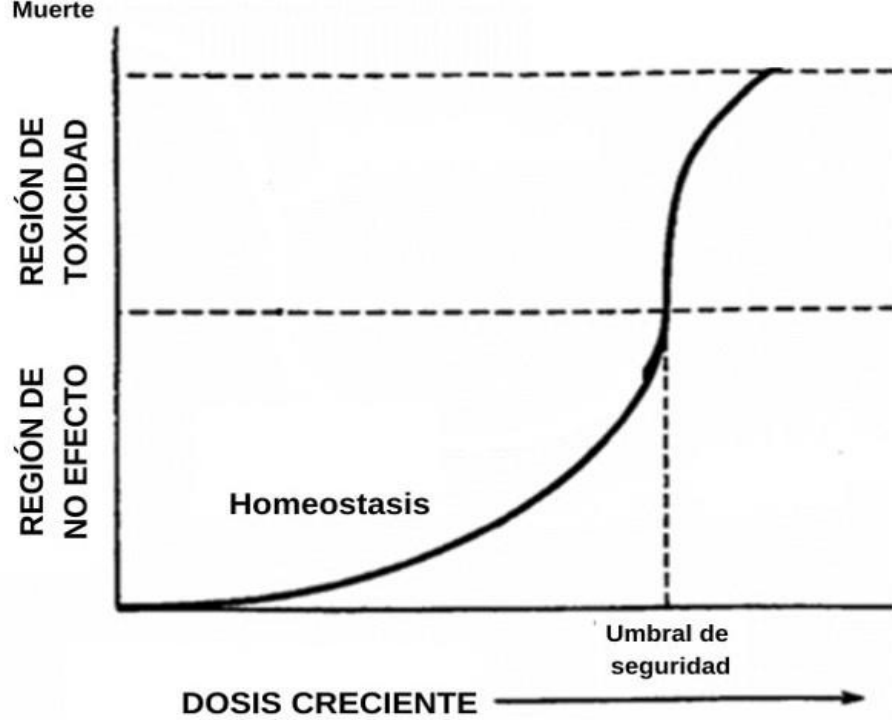


- “Tubulopatía lisosomal” semejante a la que se presenta con sustancias tóxicas (Verbaet et al, 2020).
- Los autores demostraron que experimentos en ratas con deshidratación y stress térmico por 4 semanas no inducen a ese tipo de lesión lisosomal (Verbaet et al, 2020).
- Daño similar se ve con drogas que inhiben la calcineurina (inhibidores de respuesta inmune)
- MetP tienen efectos importantes inmunosupresivos en modelos animales. (Attred et al, 2017; Duan et al 2022).

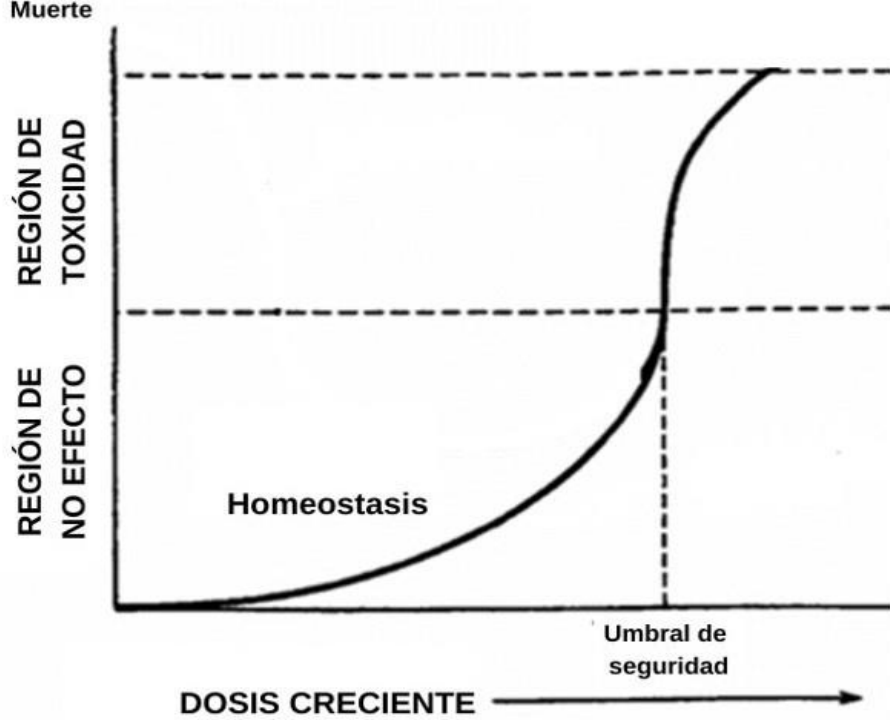




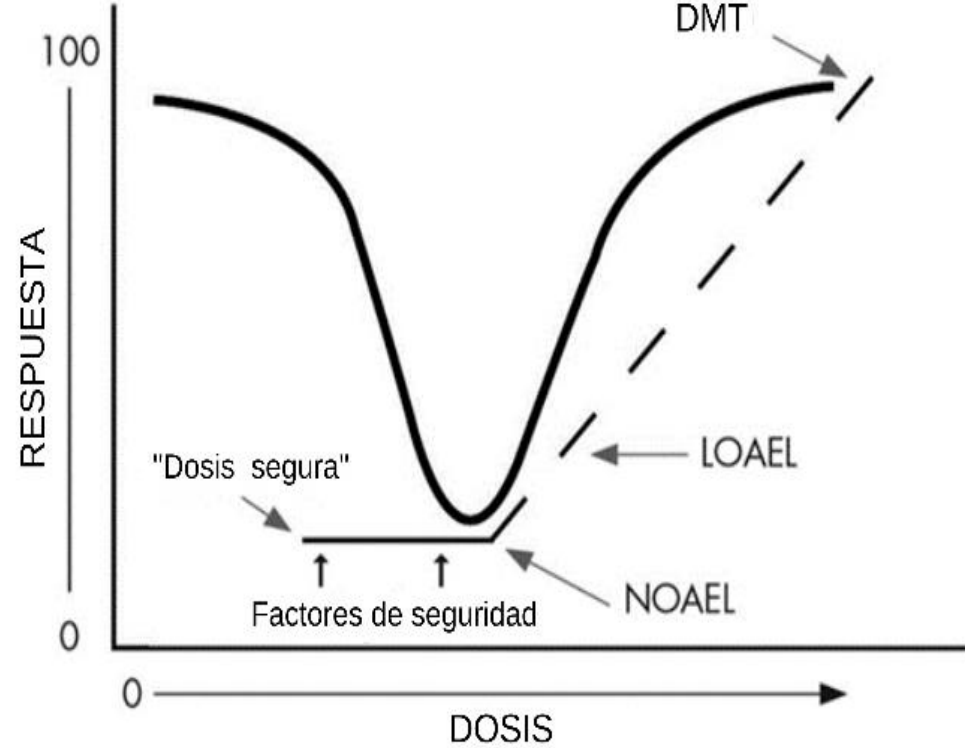
- Tolerancia a dosis medias.
- Curva se puede desplazar a la derecha o a izquierda



- Tolerancia a dosis medias.
- Curva se puede desplazar a la derecha o a izquierda



- Tolerancia a dosis medias.
- Curva se puede desplazar a la derecha o a izquierda



- Genotóxicos
- Disruptores endocrinos (picogramos)

L Vandenberg, et al. "Low Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses for Endocrine Disruptors". In book: Endocrine Disruption and Human Health 2022.

- Mecanismos celulares de acción de M P a baja dosis: As/Pb/Cd
 - Estrés oxidativo (ROS), efecto inmunosupresor (hace el órgano susceptible a infecciones).
 - Disminuye la función mitocondrial, daño celular y apoptosis, ruptura lisosomal (Cd)
 - Competencia con calcio intracelular
 - El V se ha visto que compite con el fósforo lo que implica con varias ATPasas: Na⁺ K⁺ ATPasa, Ca⁺ Mg⁺ ATPasa.

El peor escenario es la acción por mezclas de metales pesados en dosis bajas

ATSDR (2012b) Toxicological profile for Vanadium. U.S. Dep. Heal. Hum.Serv. Public Heal. Serv. 2019.

Attreed SE, Navas-Acien A, Heaney CD. 2017 Arsenic and Immune. Response to Infection During Pregnancy and Early Life. *Curr Environ*

Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR and Sadeghi M

2021 Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front. Pharmacol.*

Engwa GA, et al. 2019 Mechanism and Health Effects of Heavy Metal Toxicity in Humans. Poisoning in the Modern World. <https://doi.org/10.5772/intechopen.82511>

Koedrith P, et al. 2013 Toxicogenomic approaches

for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. *Int. J. Hyg. Environ. Health*

Establishing a scenario of exposure to
environmental toxins associated with
nephropathies in agricultural areas of Costa
Rica based on Geological Medicine:
supplementary information

Virginia Montero^{1,2*}, Oscar Ulloa², Matthew G.
Siebecker³, Amanda Jo Zimmerman³, David C.
Weindorf⁴, Marcela Quirós², Javier Estrada⁵ and Sharon
Ulate²

^{1*}Biotechnology Research Center, Technological Institute of
Costa Rica, Cartago, 30101, Cartago, Costa Rica.

²School of Chemistry, Technological Institute of Costa Rica,
Cartago, 30101, Cartago, Costa Rica.

³Department of Plant and Soil Science, Texas Tech University,
Lubbock, 79409, Texas, USA.

⁴Department of Earth and Atmospheric Sciences, Central
Michigan University, Mount Pleasant, 48859, Michigan, USA.

⁵Nephrology Service, Enrique Baltodano Briceño Hospital,
Liberia, 50101, Guanacaste, Costa Rica.

*Corresponding author(s). E-mail(s): vmontero@itcr.ac.cr;

Contributing authors: oscarum7@gmail.com;

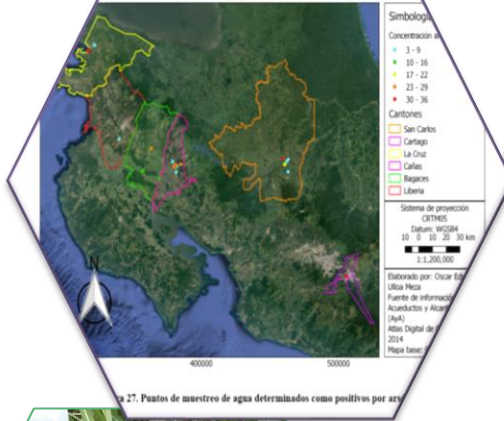
Matthew.Siebecker@ttu.edu; amandajo.zimmerman@ttu.edu;

weind1dc@cmich.edu; mquiroslepiz@gmail.com;

jaestrada@ccss.sa.cr; sharonu25_01@hotmail.com;



muestreo de agua determinados como positivos por arsénico en Costa Rica



Se tomó muestras de suelo en Cañas y en sitio control



Se trabajó con un **marcador ambiental** de metales pesados

As

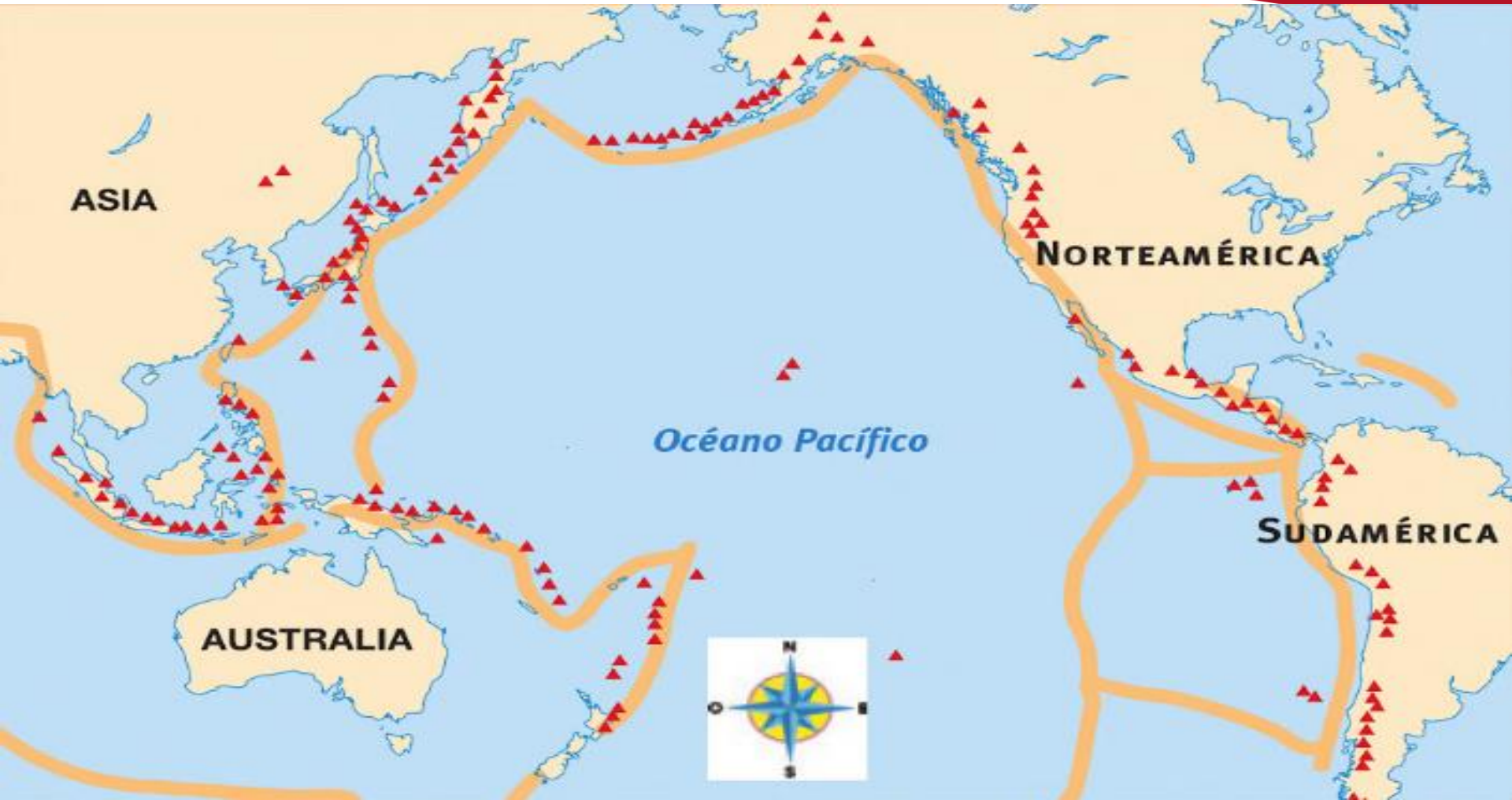
Se elaboraron mapas que mostraran las relaciones geográficas

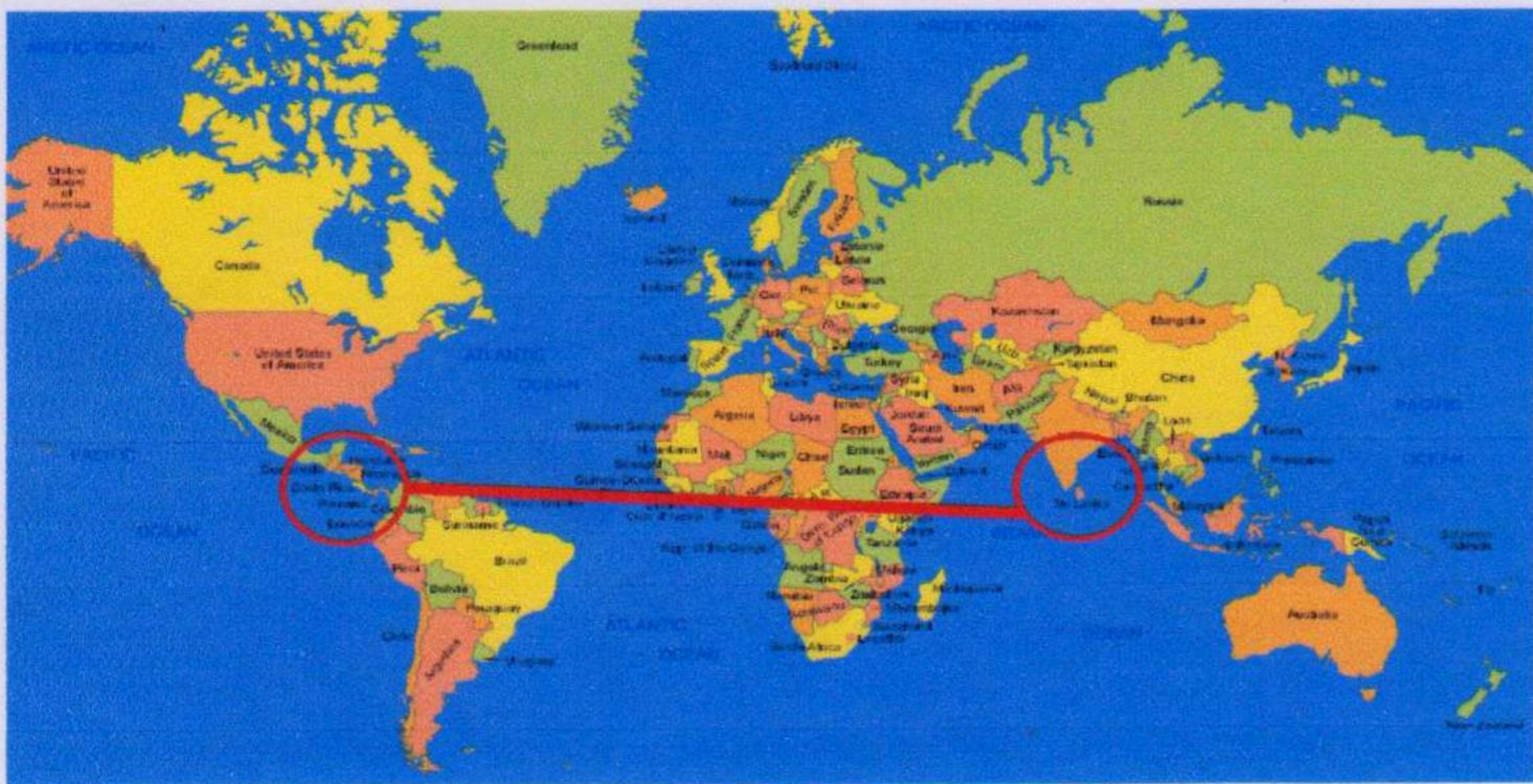




Escenario de Exposición a tóxicos, ¿Por qué Mesoamérica?

Cinturón de Fuego del Pacífico





“Sri Lankan Agricultural Nephropathy”

- North Central Province.
- Alta prevalencia de ERC de causa desconocida.
- Predominante en hombres agricultores.
- Nefritis intersticial crónica.
- De etiología multifactorial: arsénico, cadmio, residuos de pesticidas, agua dura + características de los suelos.

Polvo del Sahara

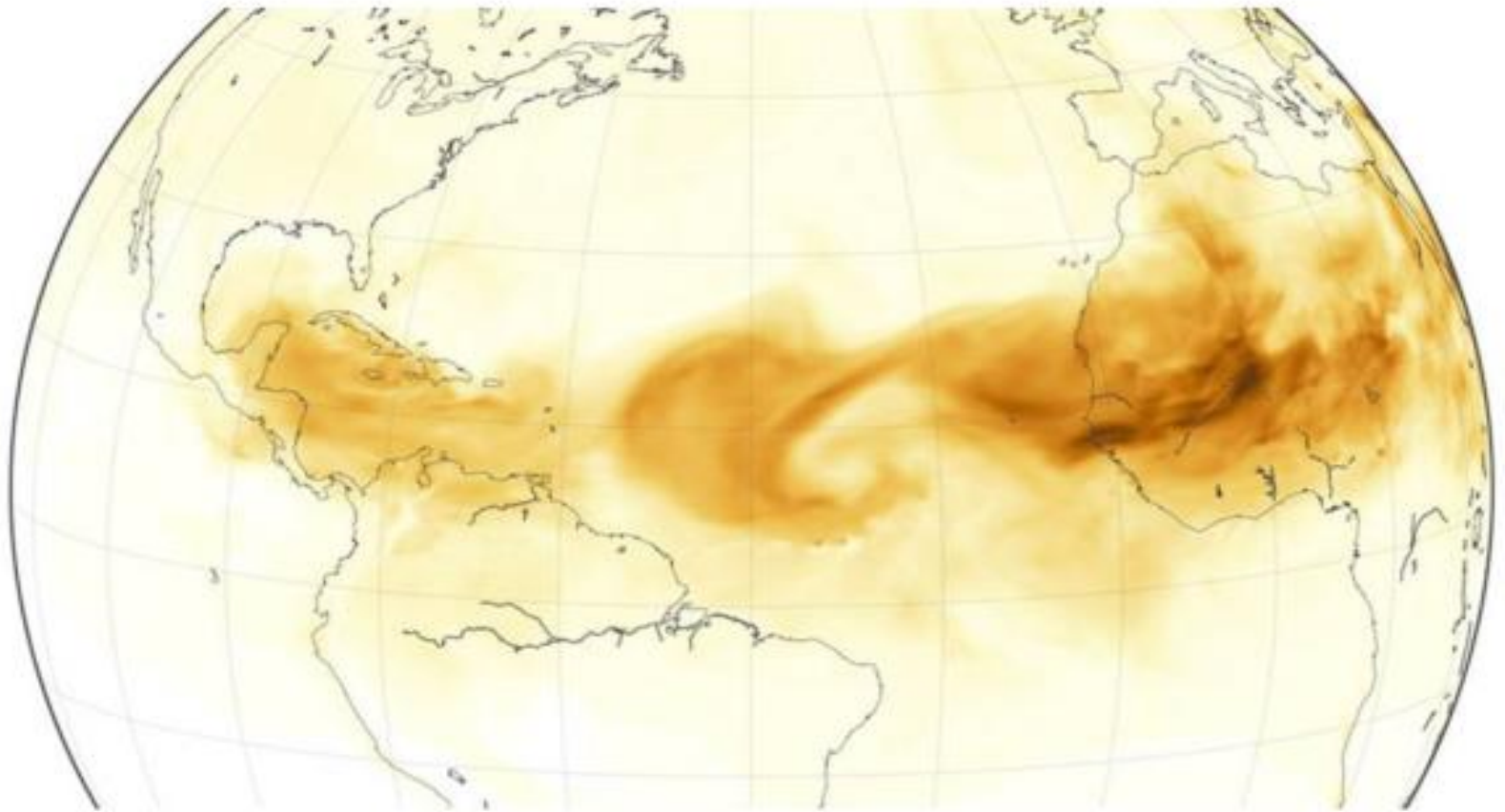
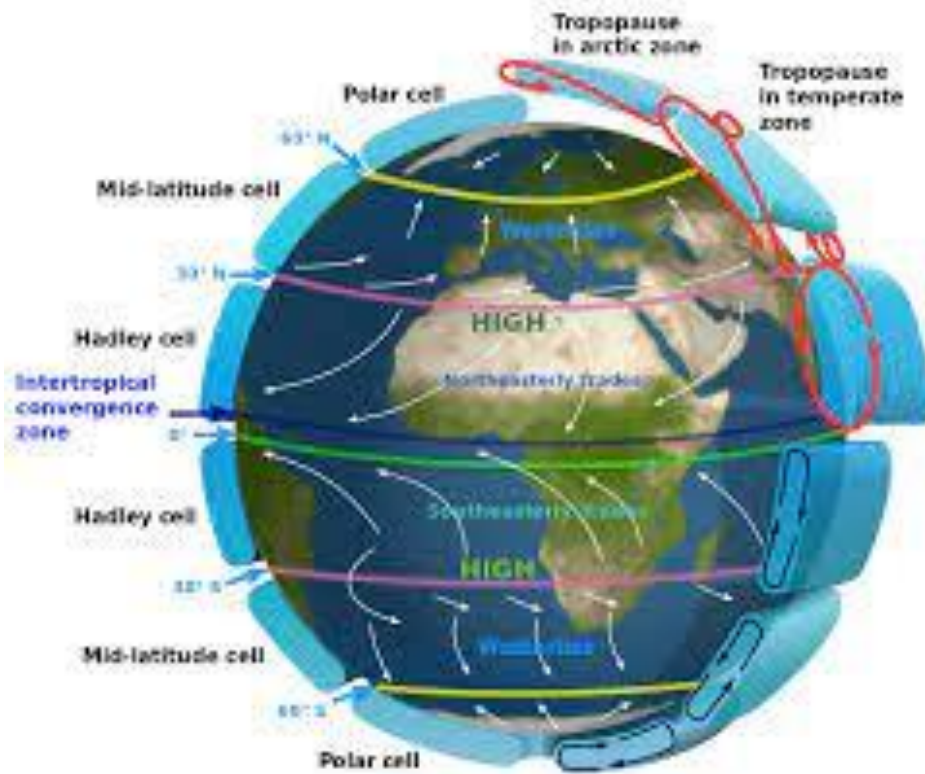


Figura 28. Distribución del polvo del Sahara en Mesoamérica por acción del viento. Tomado de Martins (2018).

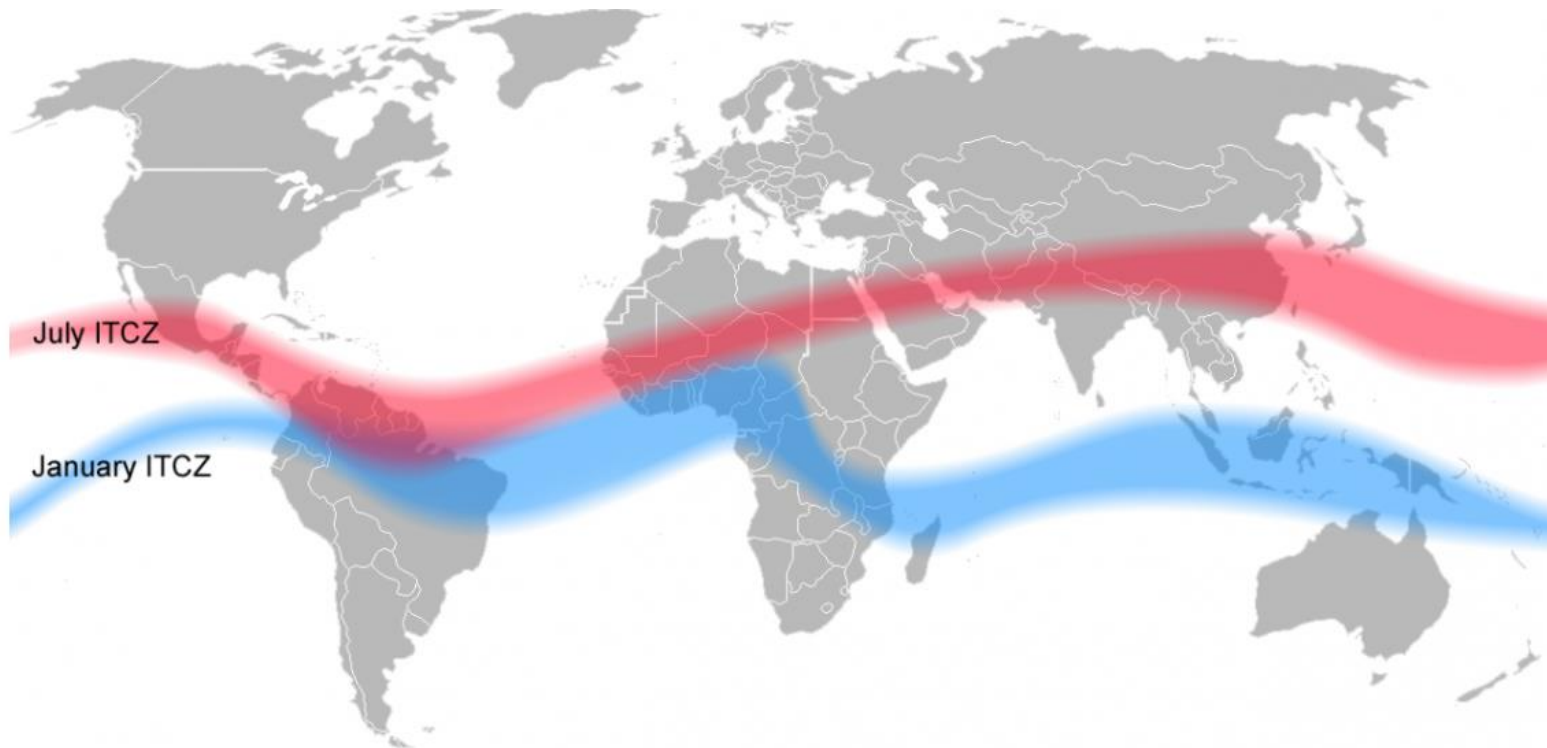
Zona de Convergencia Intertropical





The ITCZ is the band of bright white clouds that cuts across the center of the image above.

Source: Wikicommons/NOAA



Position of the intertropical convergence zone in January (in blue) and in July (in red). Source: Wikicommons. Author Mats Halldin, 13 Dec 2006.

Resultados



Se corrieron modelos para calcular la correlación y regresión entre las variables.



Temperatura máxima promedio, altitud, humedad relativa promedio, tasa de superficie sembrada (he) caña de azúcar, caña de azúcar quemada, Índice de desarrollo social.



Ecuación por el método simplex para determinar el peor escenario de riesgo.

Resultados

MAT: Temperatura máxima promedio.

RBHSC: Tasa de hectáreas de caña quemada.

RPA: Tasa de hectáreas sembradas.

Altitude: Altura

SDI: Índice de desarrollo social.

ARH: Humedad relativa promedio

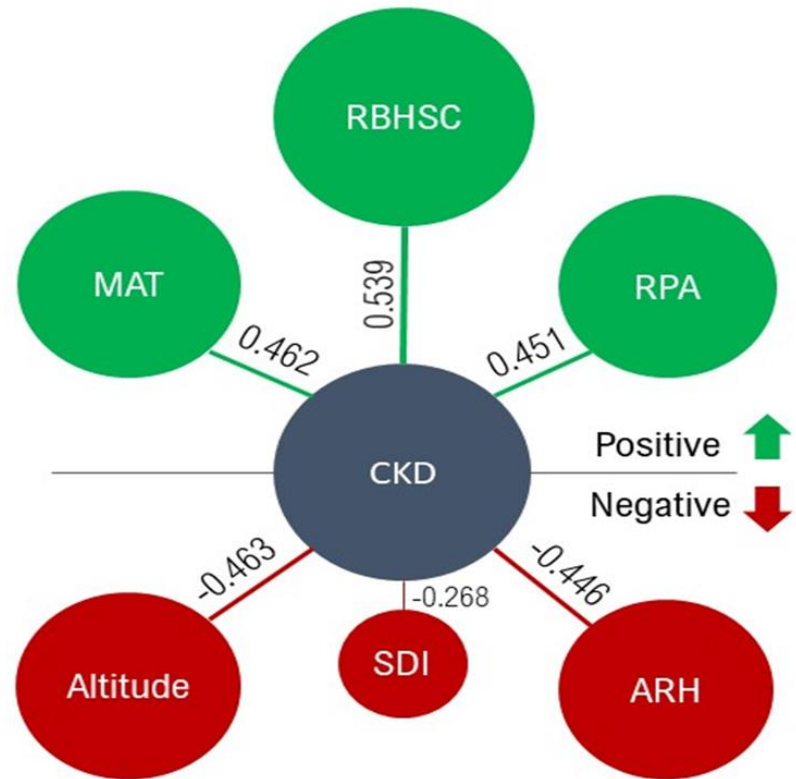
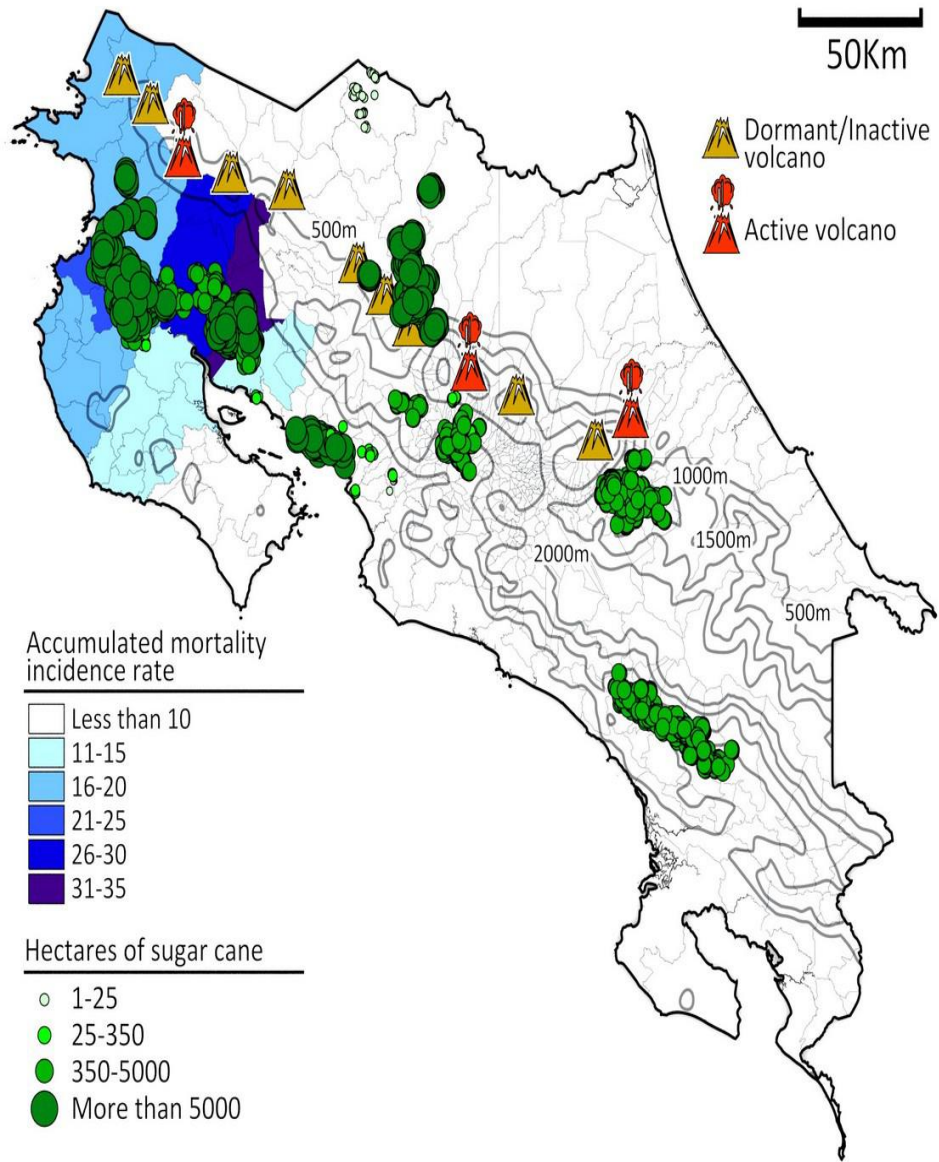


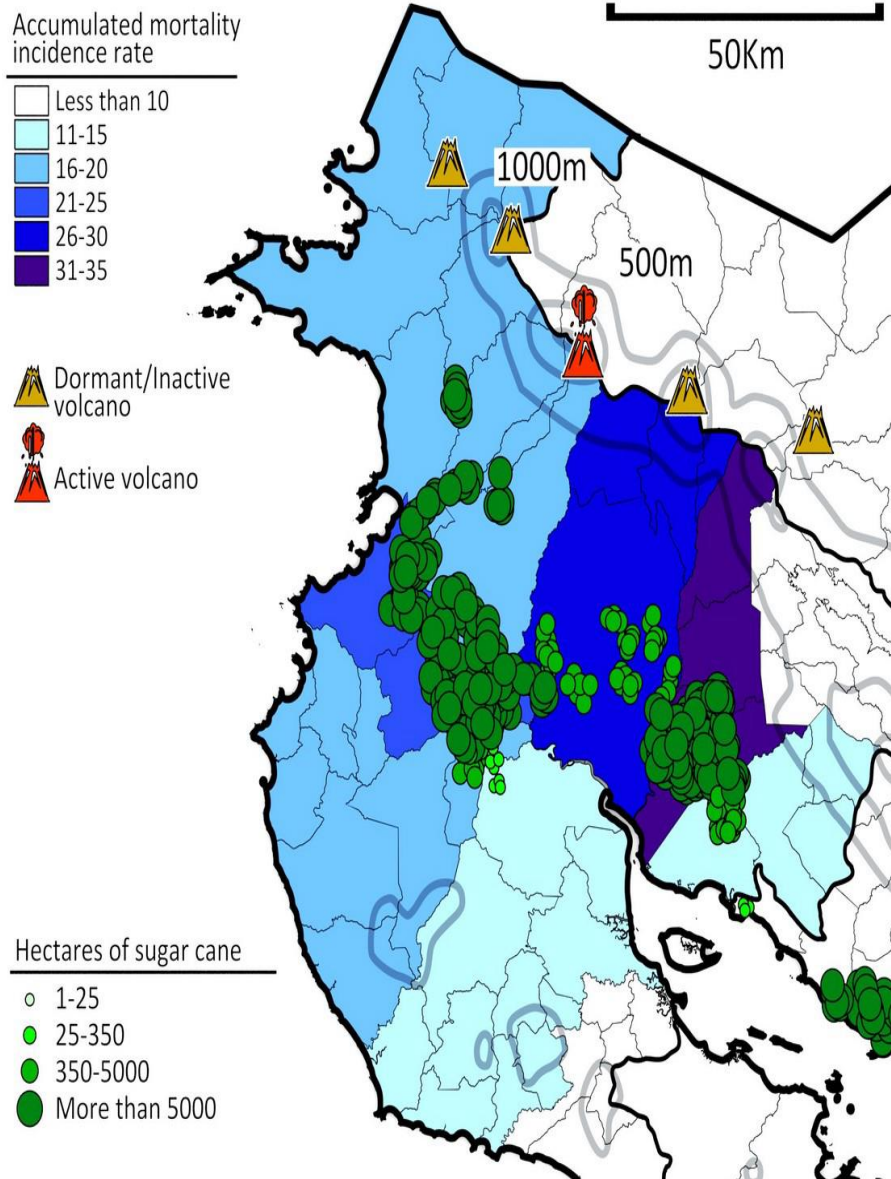
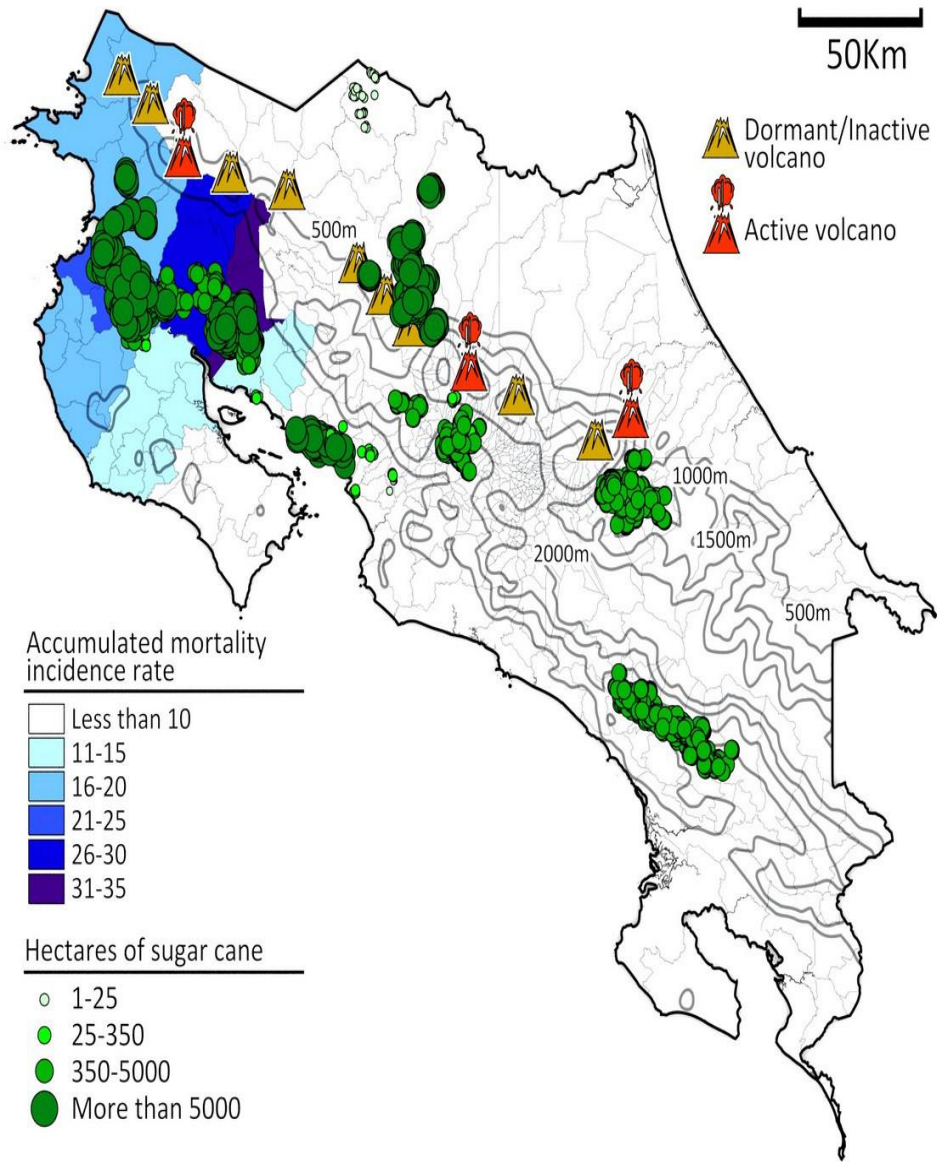
Table 1 Pearson Correlation test values using Minitab 18 with respect to the rate of CKD. All variables had a p-value of <0.05 .

Resultados

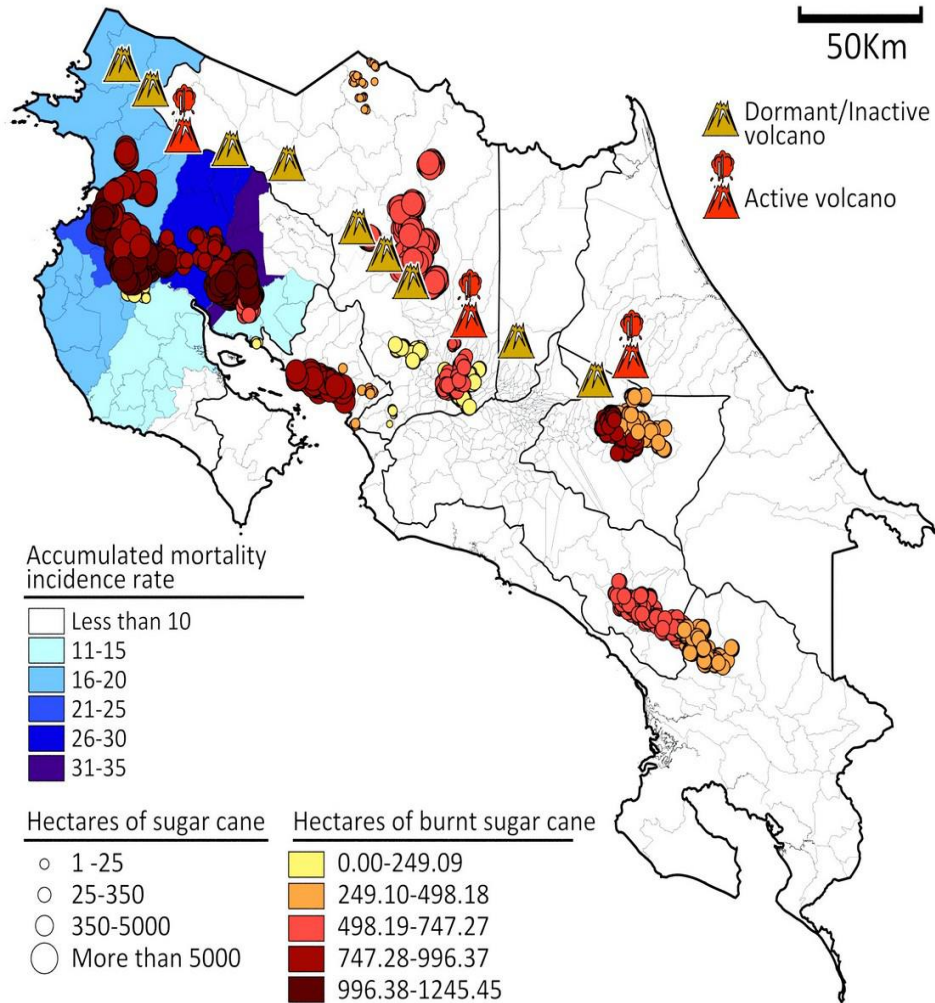
- La ecuación no indica las causas solo una relación estadística con la variable de respuesta.

Equation 1: $\text{Log rate of CKD} = 3,04 + (0,000670 \text{ rate of burned hectares}) - (0,0465 \text{ annual average relative humidity}) + 0,0791 \text{ annual maximum average temperature} - 0,00774 \text{ SDI} - (0,2845 \text{ absent arsenic}) + (0,2845 \text{ arsenic present})$.

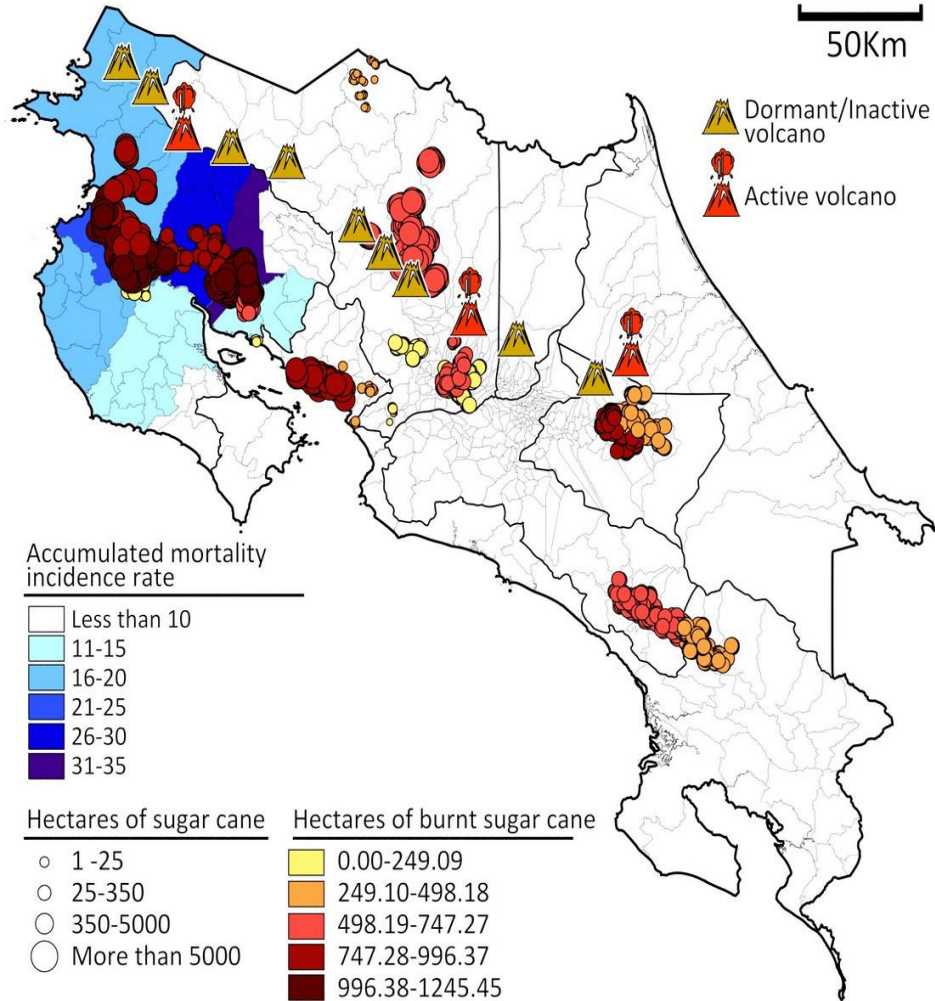




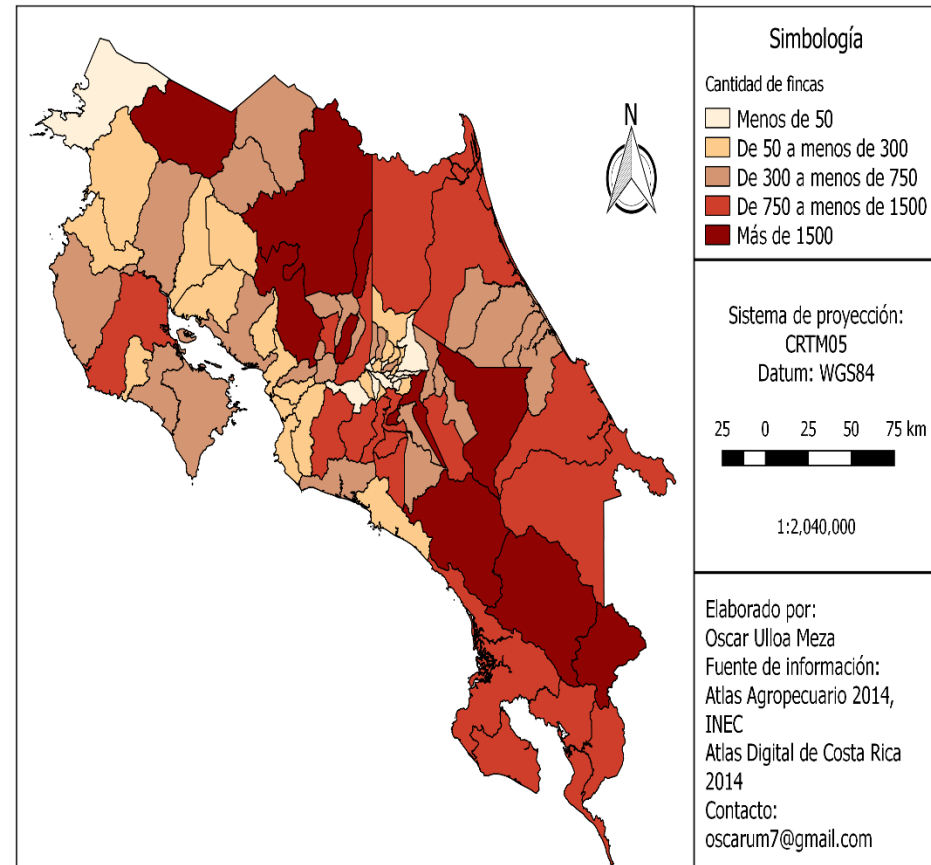
Resultados



Resultados



Distribución de la cantidad de fincas con actividad principal agrícola por cantón en Costa Rica



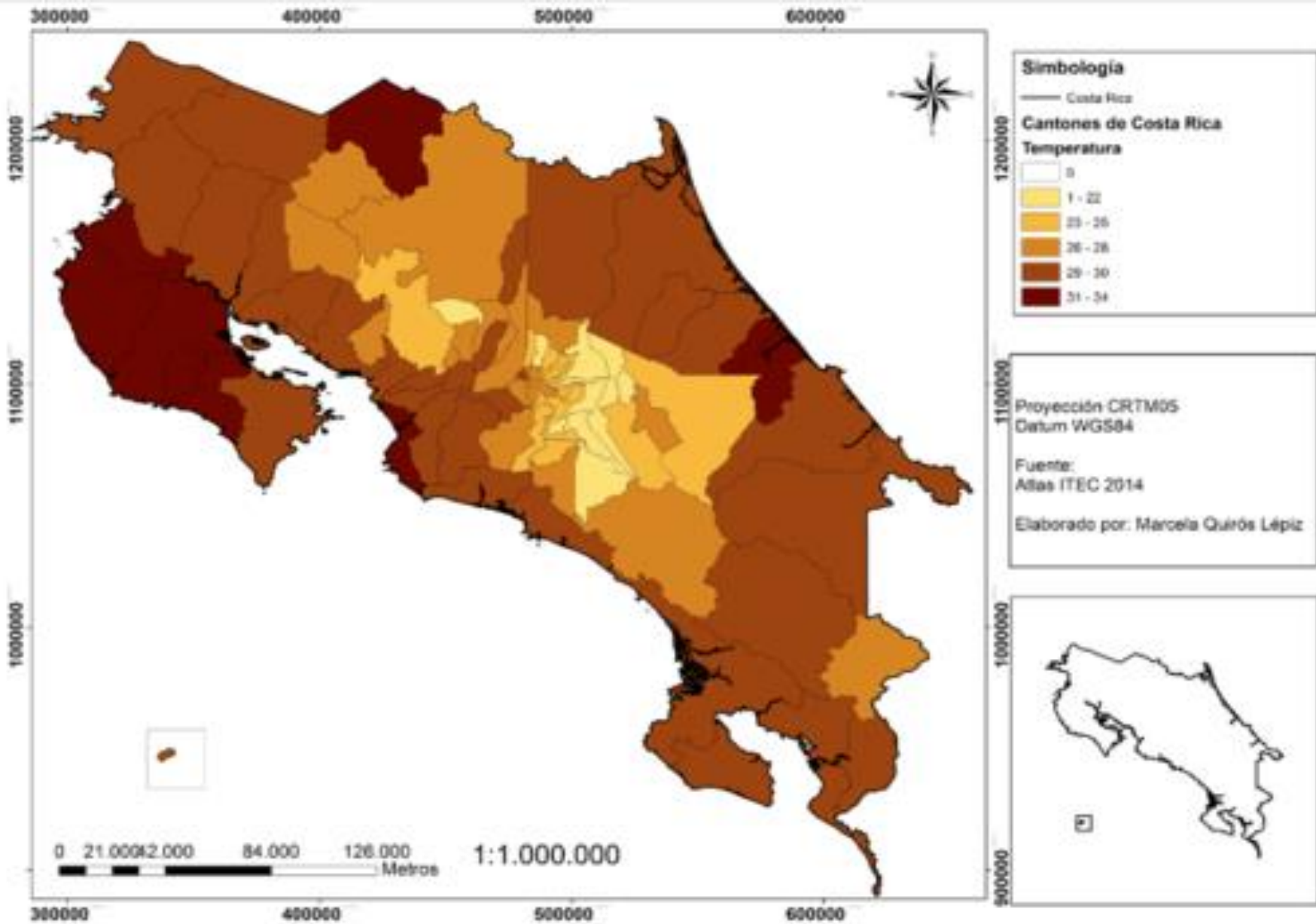


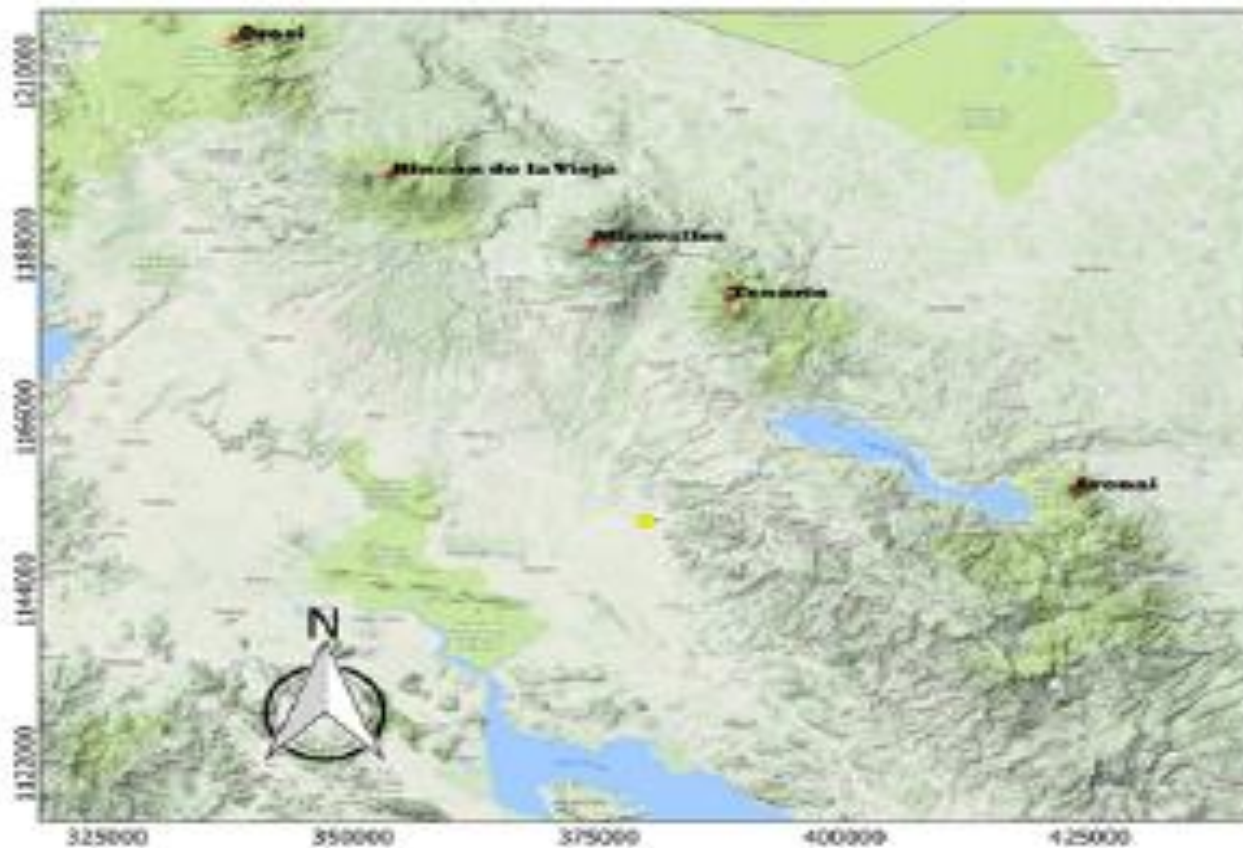
Figura 32. Distribución de la temperatura máxima promedio anual por cantón en Costa Rica.

Resultados



Fig. 5 Temperature variation in degrees Celsius from 2003 to 2017 in the province of Guanacaste cause by the effects of El Niño and La Niña. Source: Adapted from NOAA (2018) and IMN

Resultados Área Geográfica



Legend

- Volcanoes
- ⊙ Cañales

Projected Coordinate System:
CRTM05
Datum: WGS84

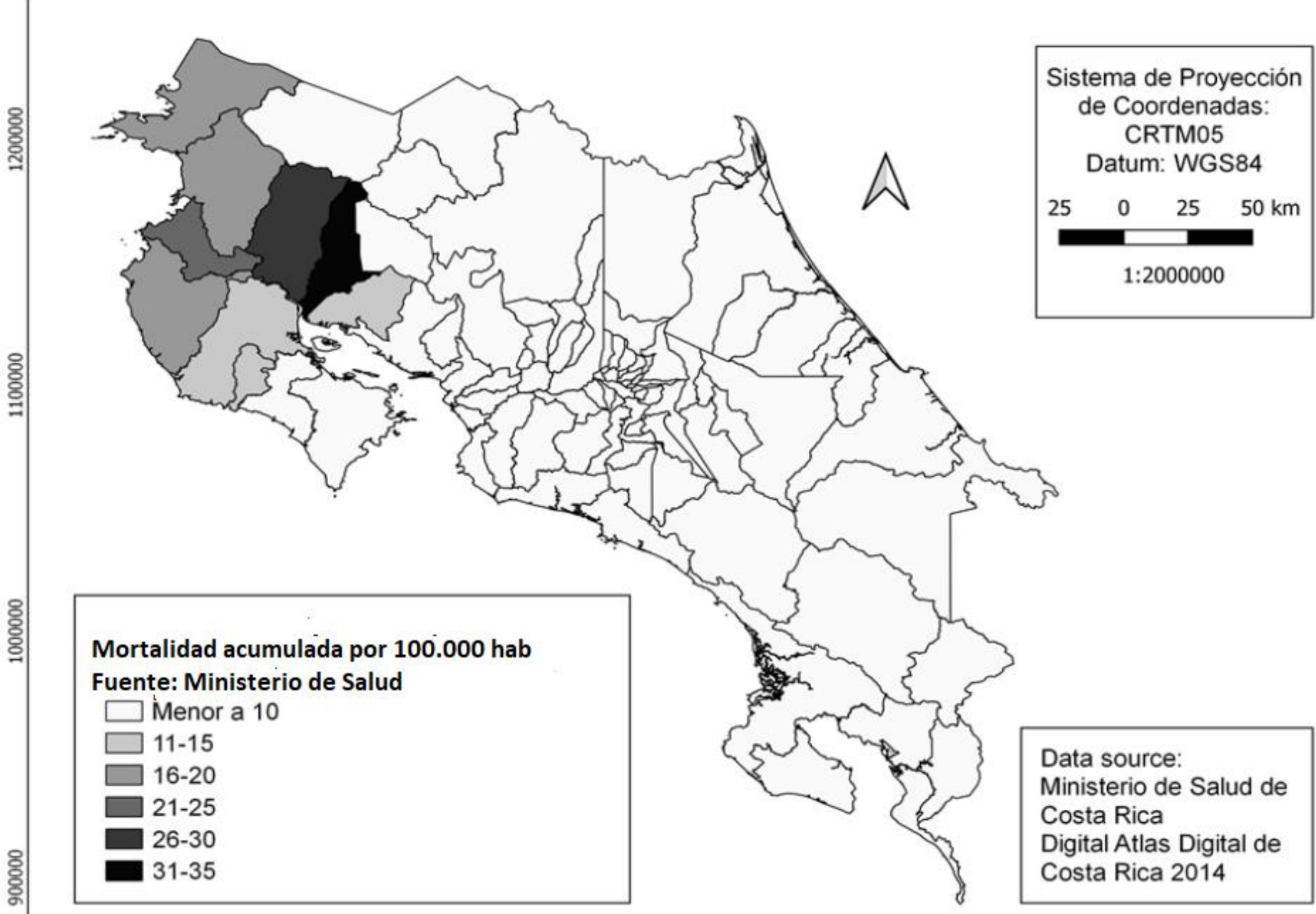
100 0 100 km



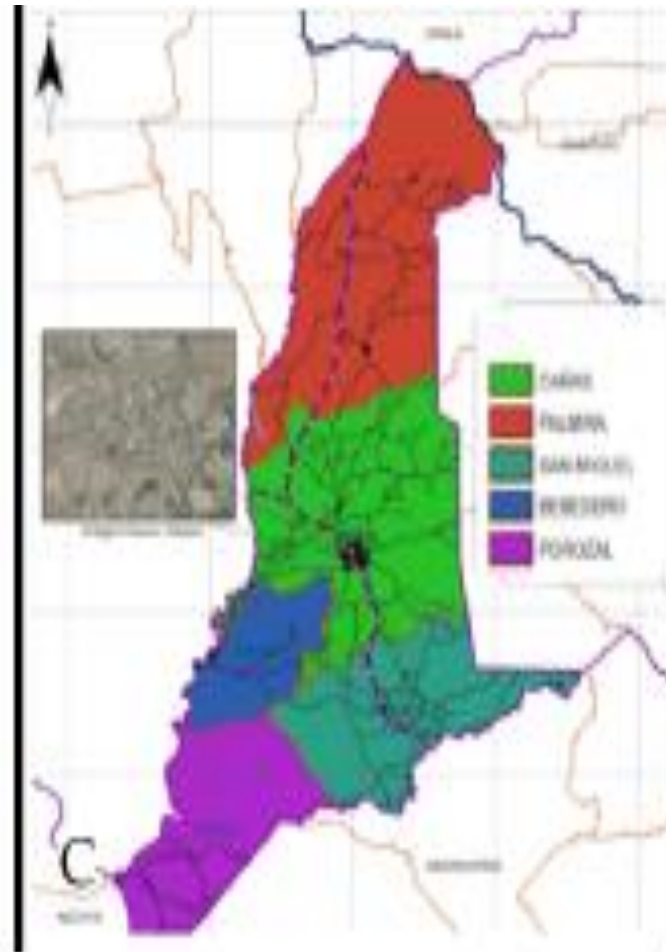
1:550000

Data source:
GPS Garmin MAP64S
±10 m
Digital Atlas of Costa
Rica 2014
Google Terrain
Basemap

Relationship between the location of the Cañas county with respect to the Guanacaste Volcanic Mountain Range and the Tilarán Mountain Range.

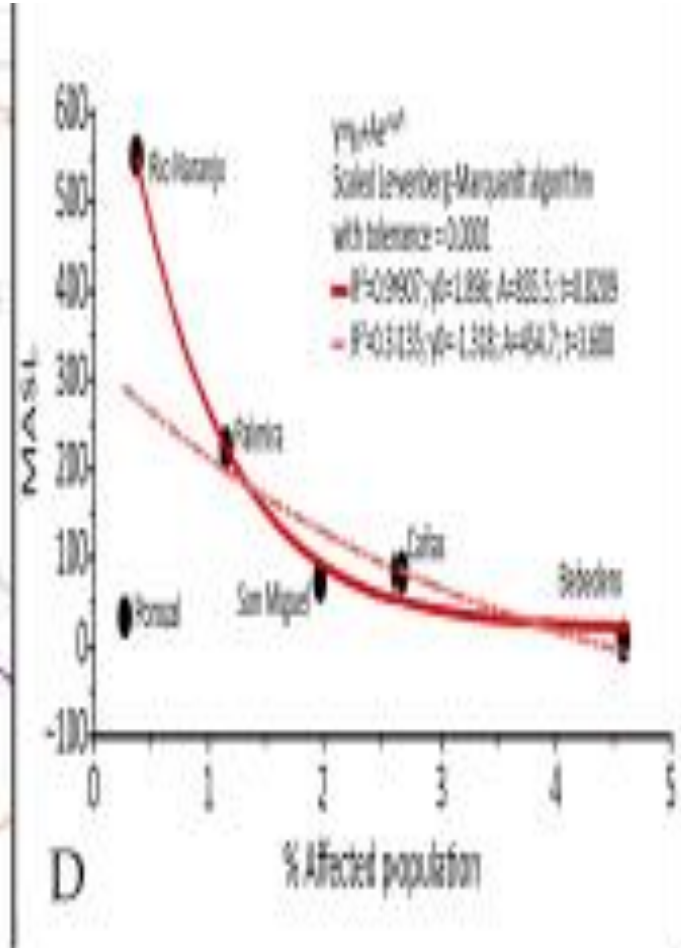


Resultados

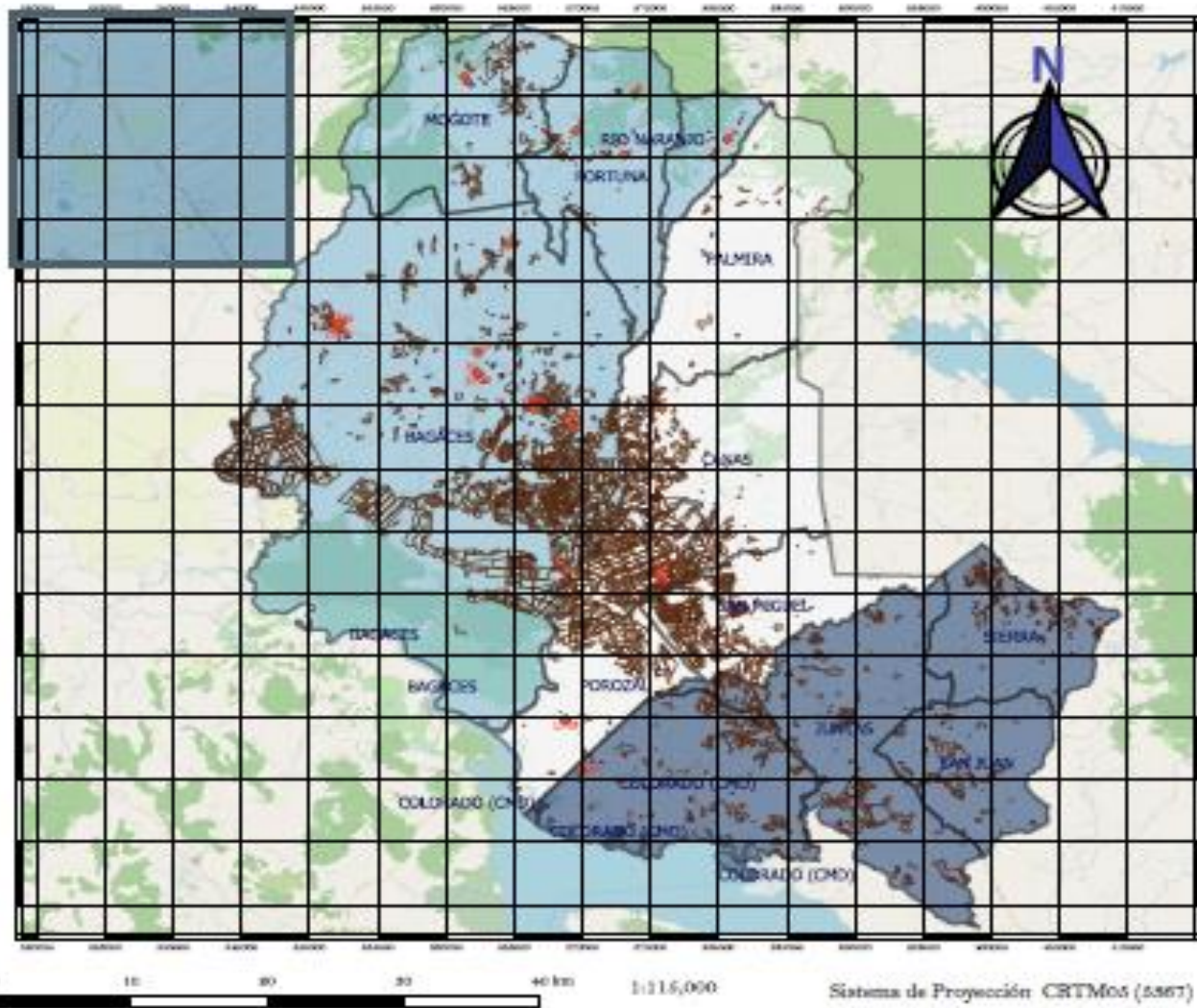


Resultados

County	Affected diagnosed population to 2019 ¹ (%)	Geographical altitude (masl)
Bebedero	4.58	7
Porozal	0.27	35
Cañas	2.65	36
San Miguel	1.97	75
Palmira	1.15	225
Rio Naranjo	0.37	552



Cañales y puntos de muestreo en los suelos de los cantones de Cañas, Bagaces y Abangares, Guanacaste, CR.



Elaborado por:
 Mónica Fallas Navarro
 Mariela Gamboa Oviado
 Melissa Mora Alpízar
 Jennifer Navarro Narajo

Fecha de elaboración:
 15 de noviembre de 2023

Fuentes:
 Capas Atlas Costa Rica 2014
 IGN-SNIT 2020

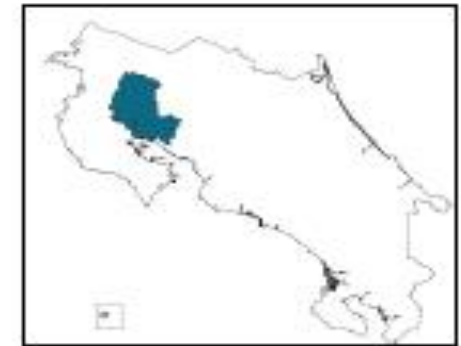


Figura 1. Mapa de Costa Rica y ubicación de los distritos en estudio



Virginia Montero, PhD

Instituto Tecnológico de Costa Rica



Virginia Montero, PhD

Instituto Tecnológico de Costa Rica

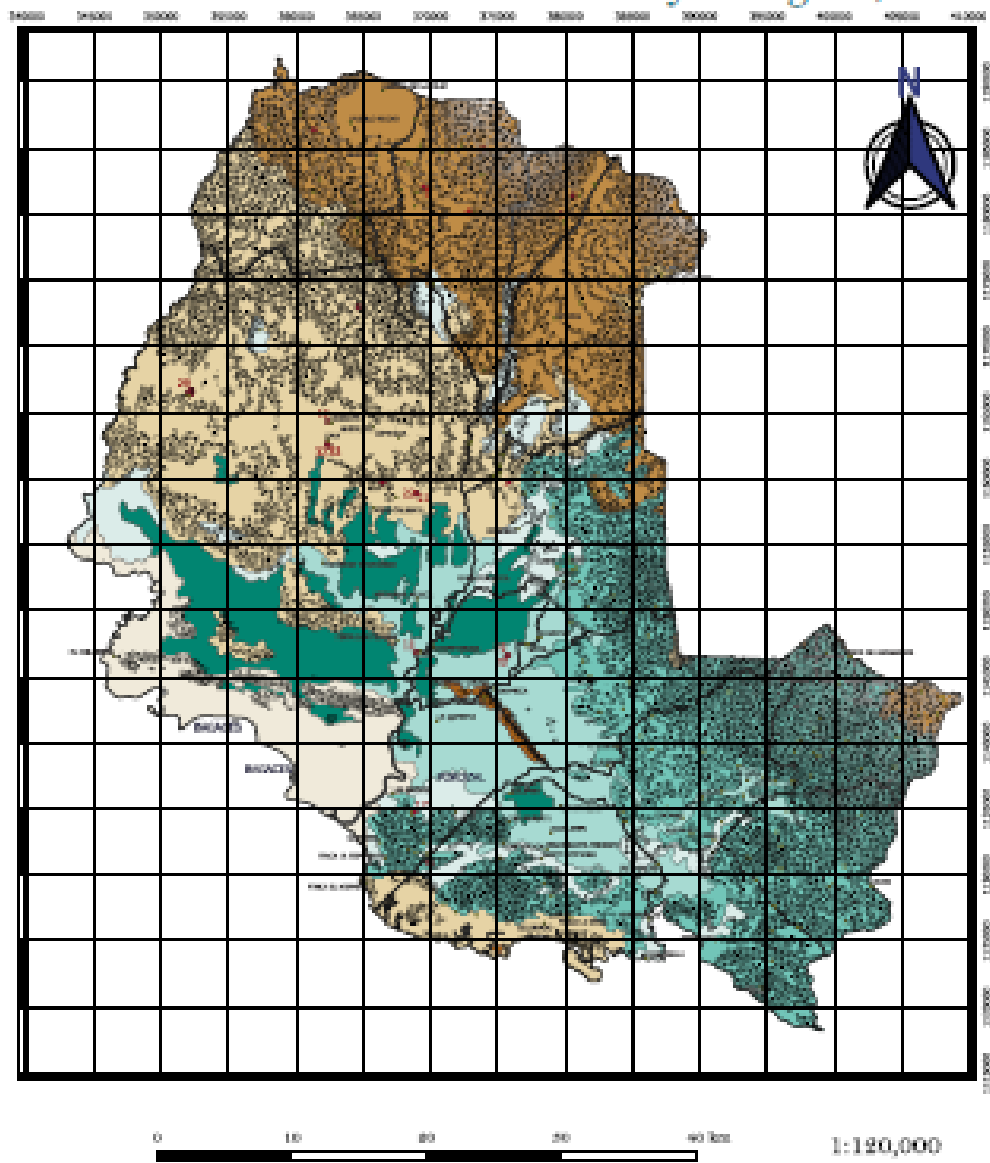
Mapa de Clasificación de Suelo en el Cantón de Bagaoes



- SIMBOLOGÍA
- Bagaoes
 - ALFISQUES
 - ENTISQUES
 - INCEPTISQUES
 - MOLLIQUES
 - VERTISQUES



Elevaciones, ordenes de los suelos y puntos de muestreo en los suelos de los cantones de Cañas, Bagaces y Abangares, Guanacaste, CR.



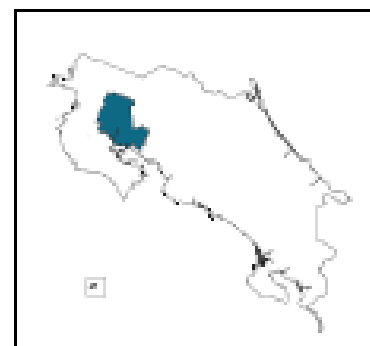
Simbología

- Poblados
 - Muestras
- Curvas de nivel
- 0
 - 50
 - 100
 - 150
 - 200
 - 250
 - 300
 - 350
 - 400
 - 450
 - 500
 - 550
 - 600
 - 650
 - 700
 - 750
 - 800
 - 850
 - 900
 - 950
 - 1000
 - 1050
 - 1100
 - 1150
- 1800
 - 1850
 - 1900
 - 1950
 - 2000
 - 2050
 - 2100
 - 2150
 - 2200
 - 2250
 - 2300
 - 2350
 - 2400
 - 2450
 - 2500
 - 2550
 - 2600
 - 2650
 - 2700
 - 2750
 - 2800
 - 2850
 - 2900
 - 2950
 - 3000
- ▭ Cantones
- Ordenes de los suelos
- ALFISOLES
 - ANDISOLES
 - ANDISOLES / ULTISOLES
 - ENTISOLES
 - ENTISOLES / INCEPTISOLES
 - INCEPTISOLES
 - MOLLISOLES / INCEPTISOLES
 - ULTISOLES
 - URBANO
 - VERTISOLES

Elaborado por:
 Mónica Fallas Navarro
 Mariela Gamboa Oviado
 Melissa Mora Alpijar
 Jennifer Navarro Naranjo

Fecha de elaboración:
 15 de noviembre de 2021

Fuentes:
 Capas Atlas Costa Rica 2014
 IGN-SNIT 2020



Sistema de Proyección
 CRTM05 (5367)

Figura 1. Mapa de Costa Rica y ubicación de los distritos en estudio

AGUA CALIENTE RECYCLE PROJECT

EAT, SLEEP, RECYCLE
RECYCLE TODAY FOR A BETTER
TOMORROW



Resultados

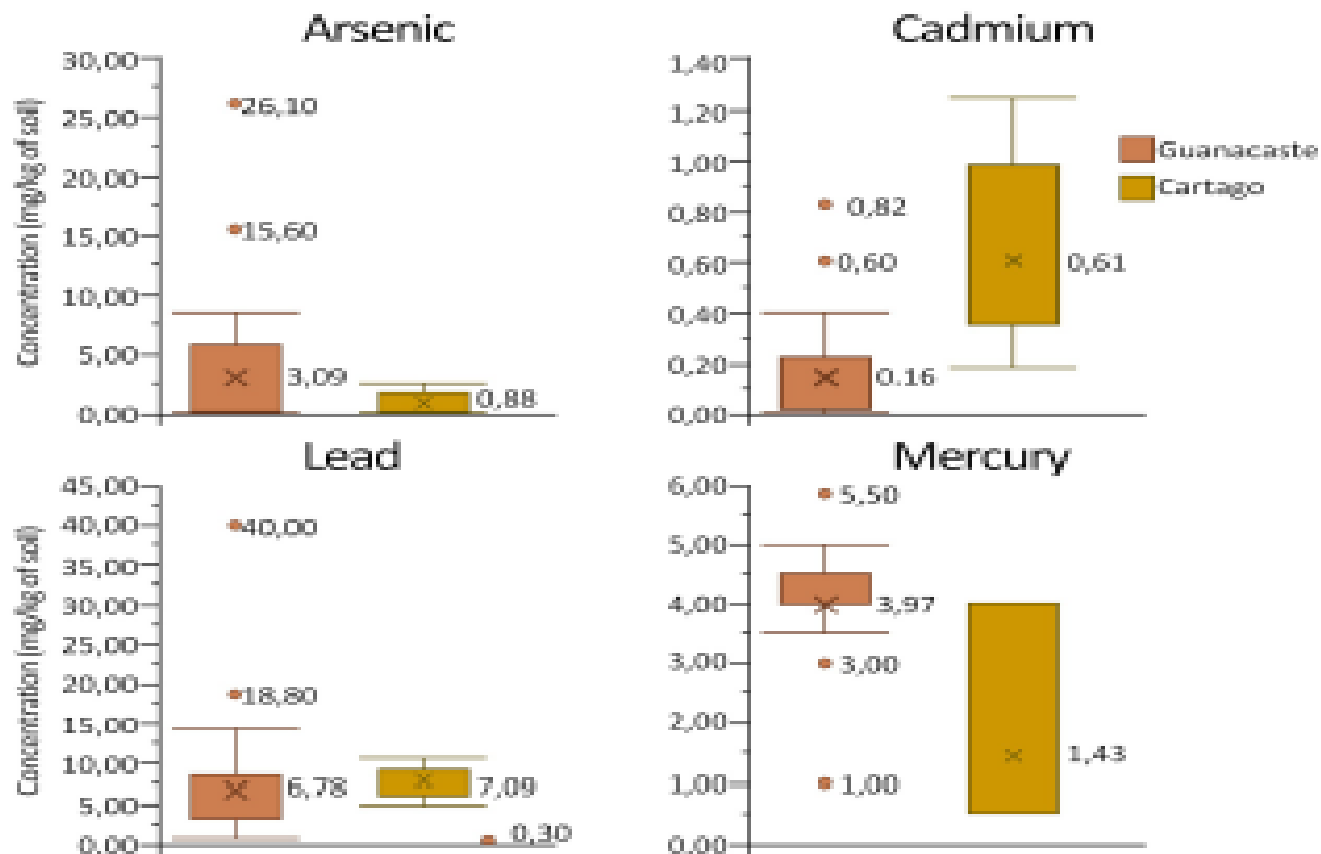
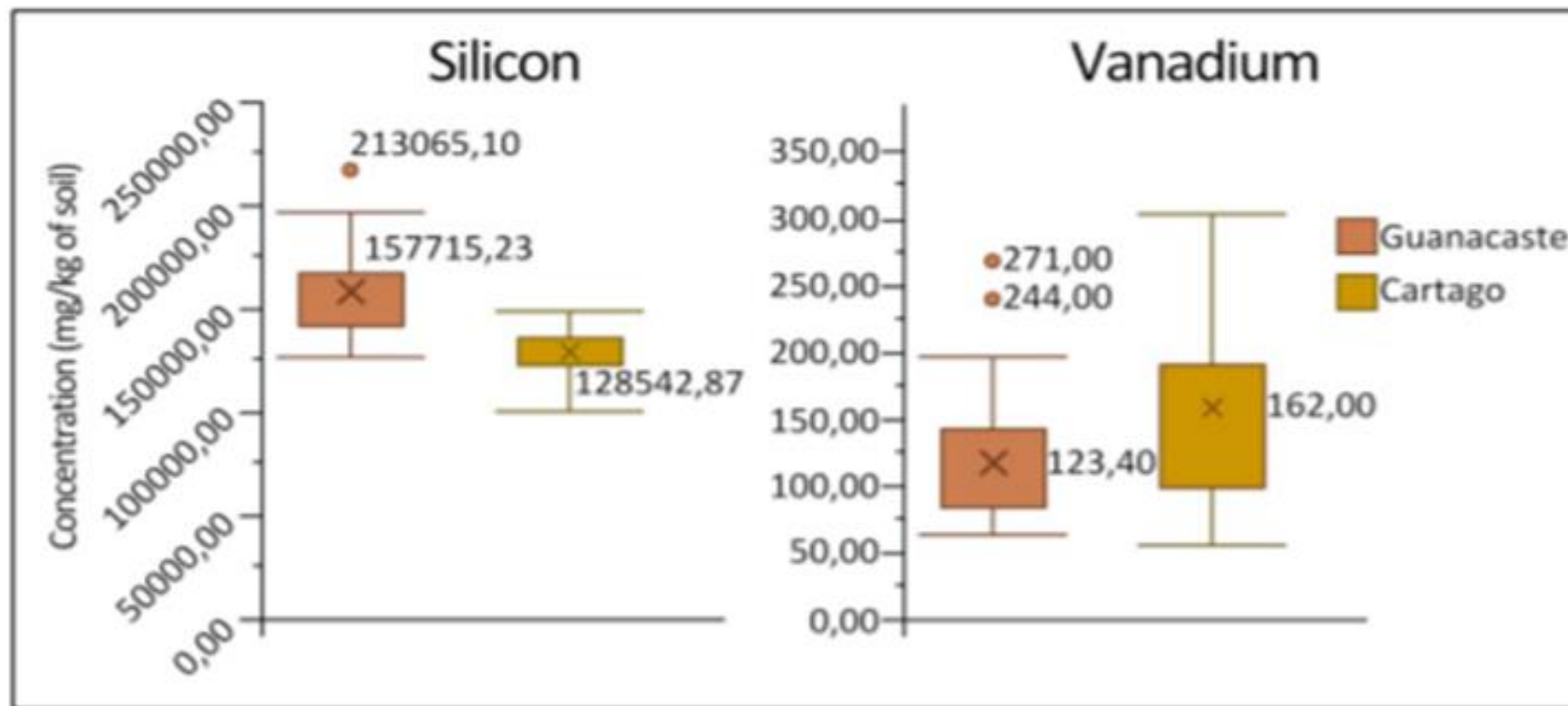


Fig. 4 Comparison of concentration of metals determining the soils from Guanacaste and Cartago: arsenic, cadmium, mercury and lead.

Resultados



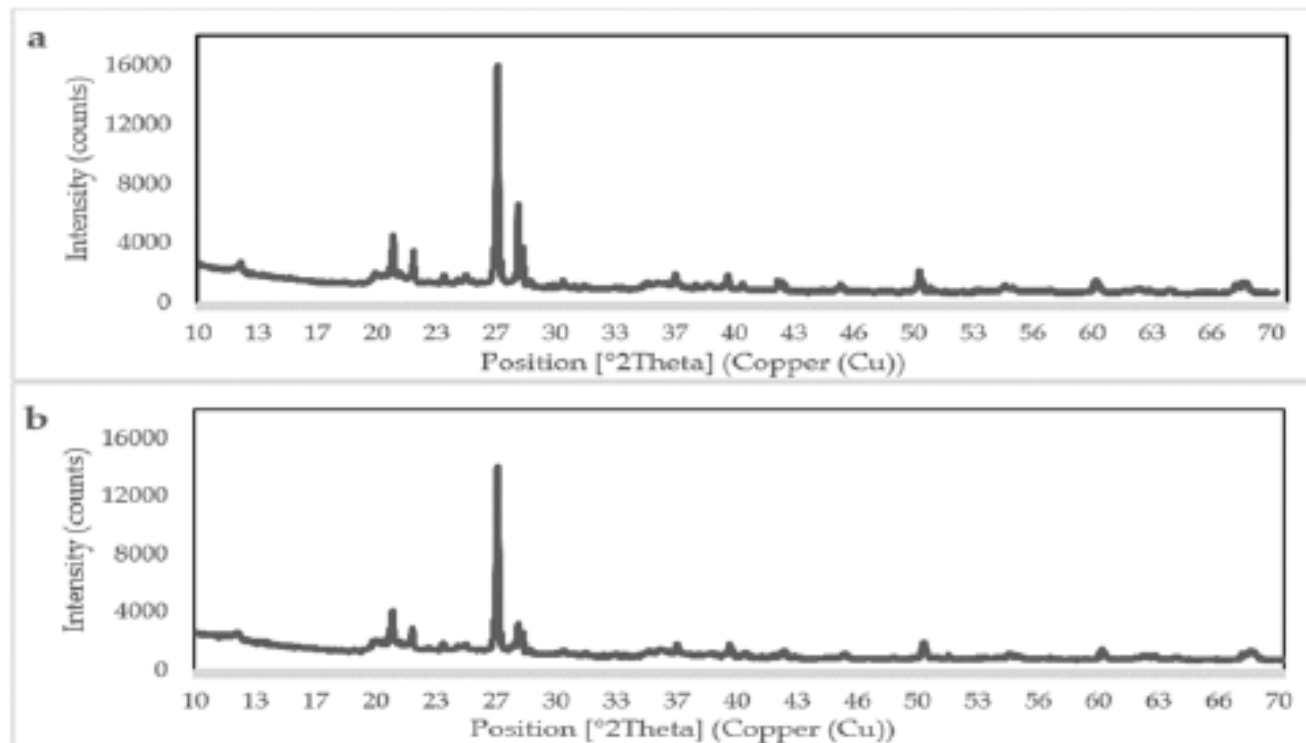


Fig. 9 X-ray diffraction (XRD) patterns for silica in the (a) soil of sugar cane crop area (b) soil of Bebedero, Cañas.



Metal	Concentration (mg/kg of soil)
<i>Arsenic</i>	(15,60 ± 1,45)
<i>Cadmium</i>	(0,82 ± 0,05)
<i>Lead</i>	(5,50 ± 1,00)
<i>Mercury</i>	(5,20 ± 0,57)
<i>Silicon</i>	(182656,50 ± 415,50)
<i>Vanadium</i>	(95,16 ± 7,16)

Source: Department of Plant and Soil Science,
Texas Tech University.

Fig. 10 Metal concentrations in a soil cut at Cerro Pelado, Cañas.

Resultados (IMN)



Resultados Área Geográfica



Legend

- Volcanoes
- ⊙ Cañas

Projected Coordinate System:
CRTM05
Datum: WGS84

100 0 100 km
1:550000

Data source:
GPS Garmin MAP64S
±10 m
Digital Atlas of Costa Rica 2014
Google Terrain Basemap

Relationship between the location of the Cañas county with respect to the Guanacaste Volcanic Mountain Range and the Tilarán Mountain Range.

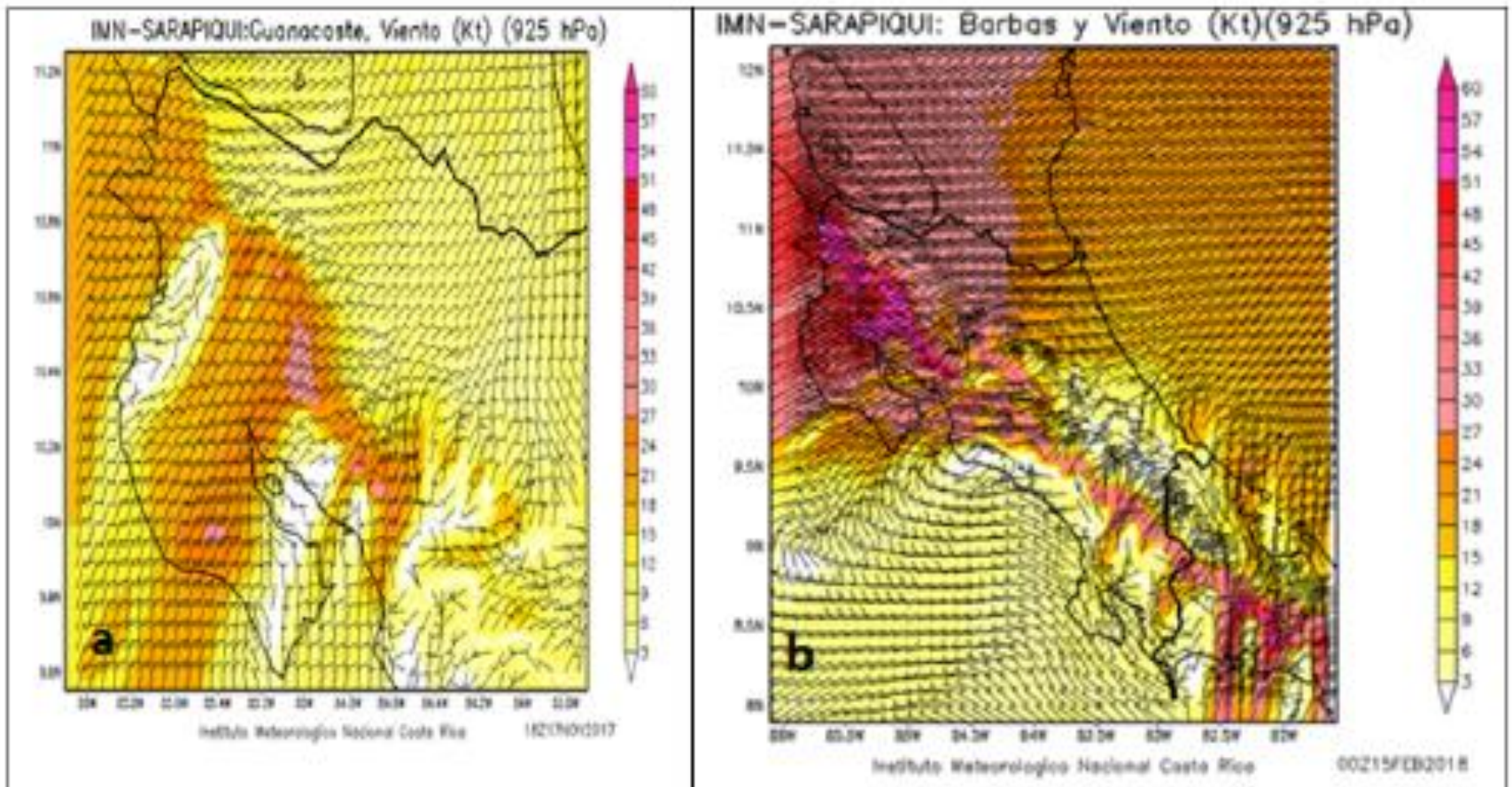


Fig. 12 (a) Wind computational model in Guanacaste for November 17, 2017. Source: IMN 2017. (b) Guanacaste wind computational model for February 15, 2018. Source: IMN, 2018

North American Regional Reanalysis (NARR).

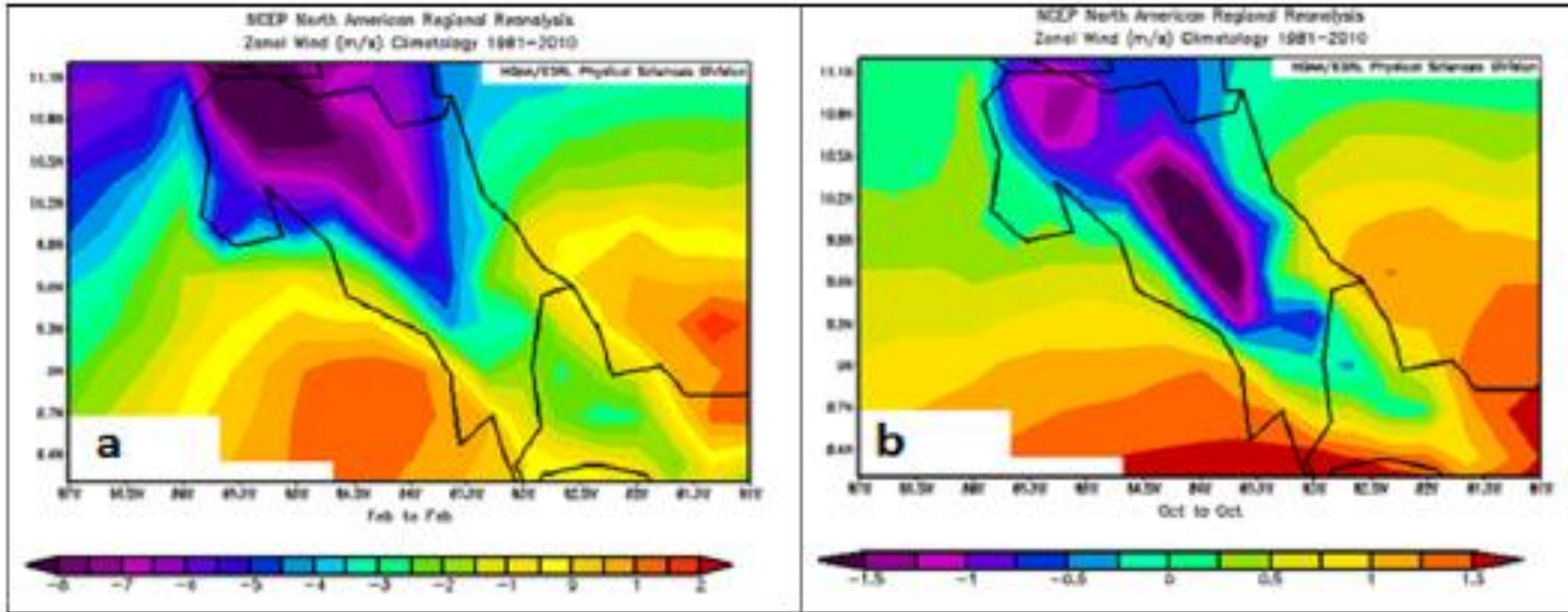


Fig. 13 (a) Wind reanalysis model for February, (b) Wind reanalysis model for October.
Source: NOAA

National Oceanic and Atmospheric Administration
(NOAA).

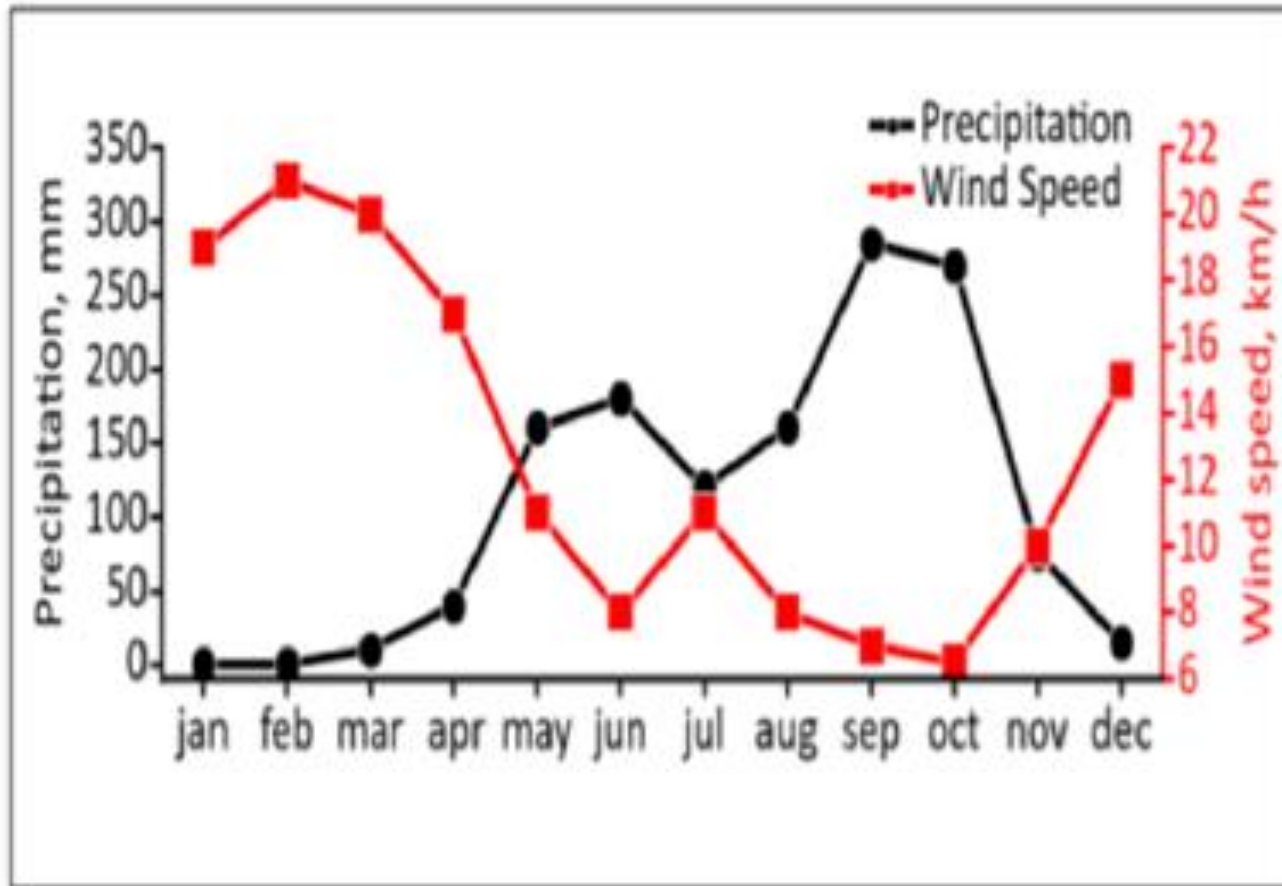


Fig. 11 Monthly variation in a typical year (2018), of precipitation with respect to wind speed. Precipitation was measured at the La Pacifica meteorological station, Cañas; wind speed was measured at the Mojica Station in Cañas, Guanacaste. Source: IMN data.

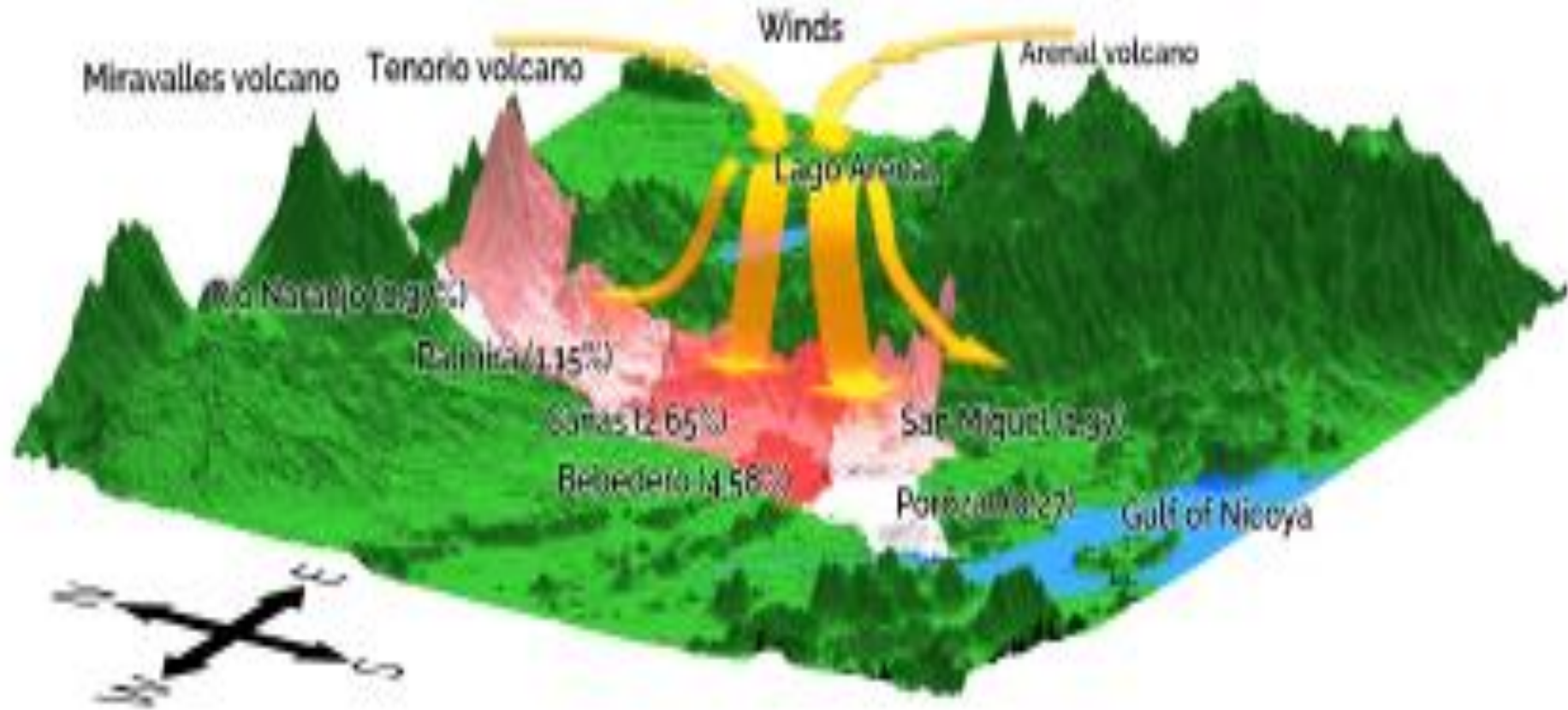
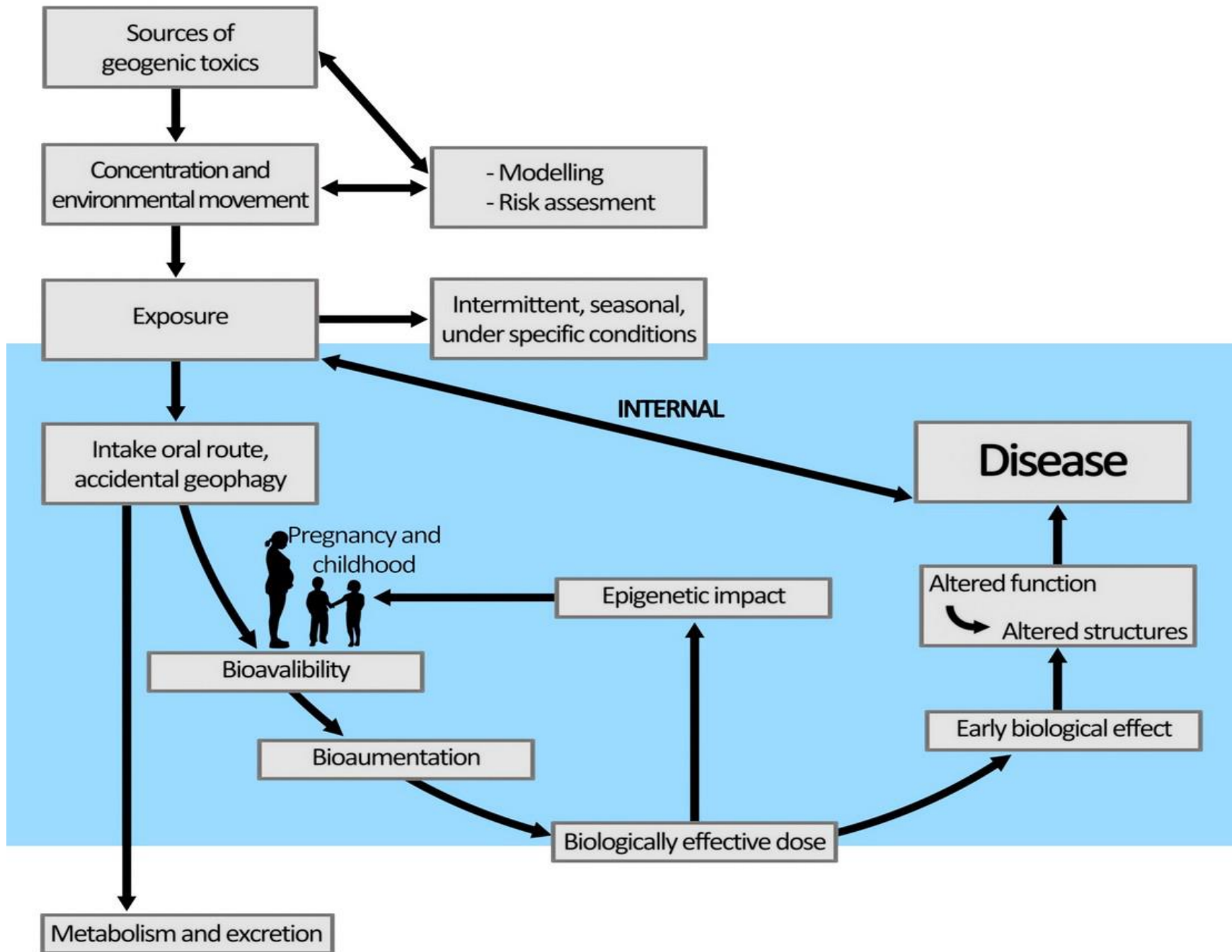
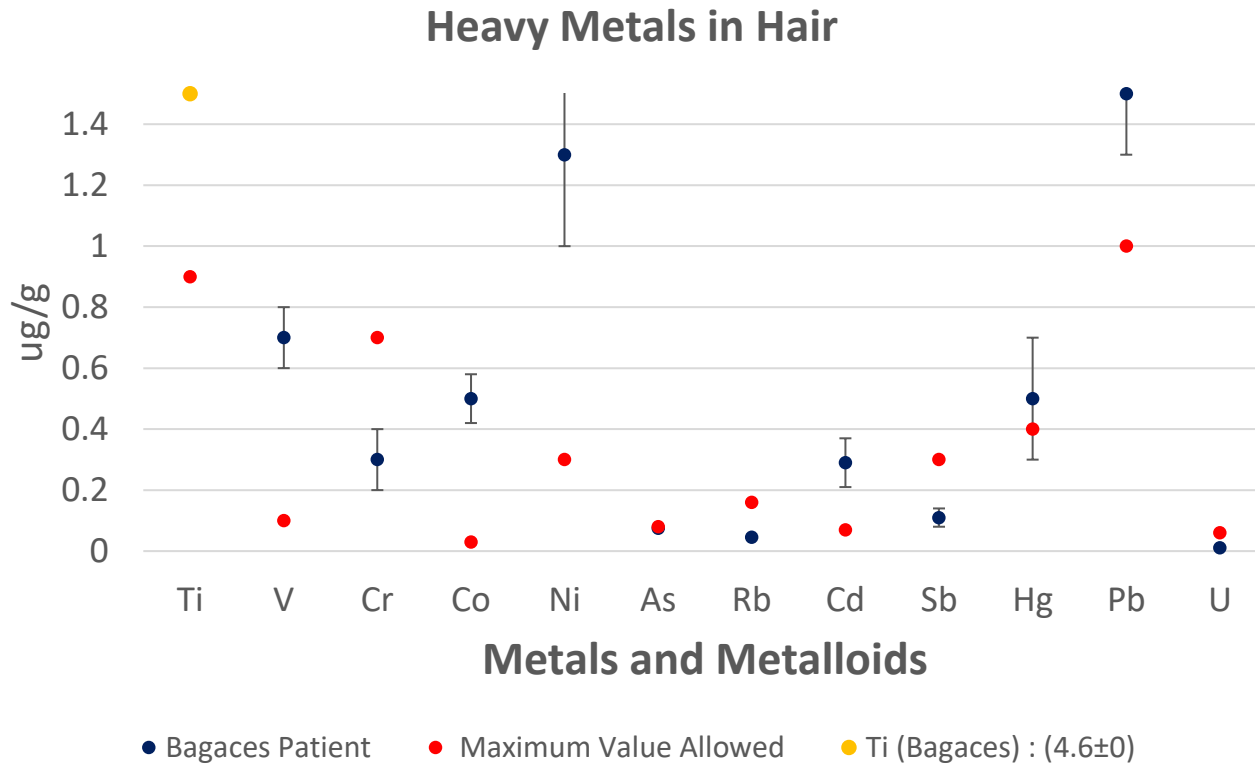


Fig. 5 Graphical abstract.



Análisis de pelo en paciente de Bagaces (SF-ICPMS)



Muestra	P Bagaces	±	Valor Máximo
Al	132	18	8
Cu	38	3	24
Zn	243	13	190
Sr	34	3	2

Muestra	P Bagaces	±	Valor Máximo
Ti	4.6	0	0.9
V	0.7	0.1	0.1
Cr	0.3	0.1	0.7
Co	0.5	0.08	0.03
Ni	1.3	0.3	0.3
As	0.075	0	0.08
Pb	0.045	0	0.16
Cd	0.29	0.08	0.07
Sb	0.11	0.03	0.3
Hg	0.5	0.2	0.4
Pb	1.5	0.2	1
U	0.011	0.005	0.06

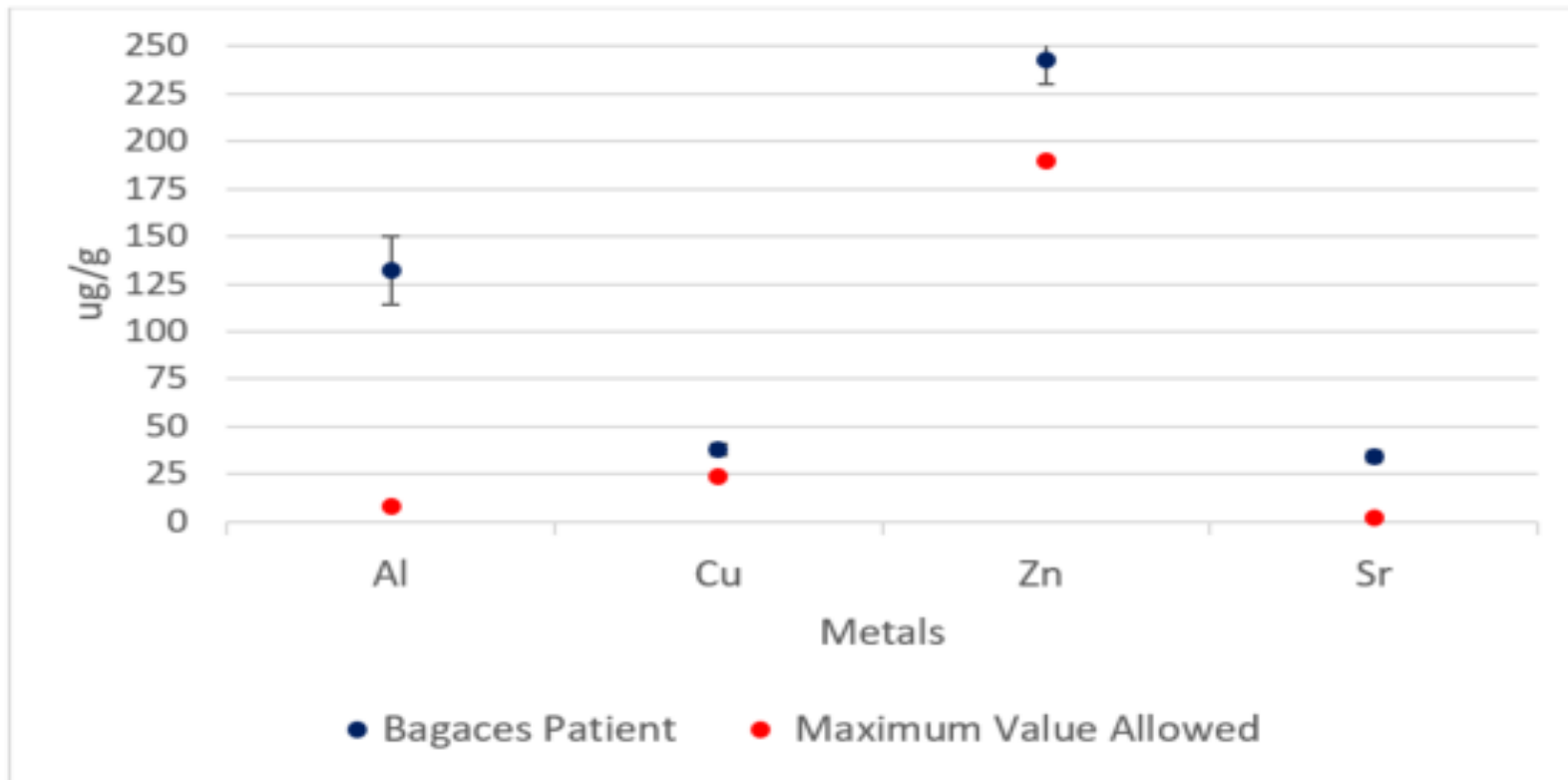


Fig 15. Heavy Metals in hair, multiple exposure to heavy metals. Samples analyzed in Wisconsin State Laboratory of Hygiene, Environmental Health Division of the University of Wisconsin-Madison.

Conclusiones

- Se estableció una relación estrecha en la zona de mayor prevalencia de la enfermedad entre la presencia de metales pesados nefrotóxicos en el suelo, el aire y una muestra de cabello de una persona en Bagaces.
- La temperatura ambiental, el cultivo de caña parecen no tener relaciones causales con la enfermedad. No obstante la temperatura y el stress térmico si pueden conducir a agravar un problema ya existente.

- Se establecen relaciones importantes entre la altura en (msnm) y el tipo de suelo de las zonas de mayor prevalencia de la enfermedad; por la confluencia de fenómenos atmosféricos (movimiento de partículas) y geológicos en la misma zona, que se relacionan con fenómenos climáticos propios (alto tráfico de viento y época del año), lo que puede estar relacionado con reagudizaciones o nuevos casos de pacientes.

- Es necesario validar el modelo de la relación de marcadores de toxicidad crónica (metales pesados en pelo) con prevalencia de la enfermedad en pacientes de zonas de alta incidencia (metadatos), especialmente en niños.
- Se debe relacionar estos datos con pruebas de función renal usuales y pruebas de función renal predictivas o sea de detección temprana, o sea la investigación en pacientes.
- Todo esto para la determinación final de la causalidad de la enfermedad.

Agradecimiento especial

- A todas las Instituciones que nos permitieron el uso de sus datos CCSS, MAG, MS, INEC, IMN especialmente al Dr. Werner Stolz Director
- Dr. Enrique Sixel, Ing Lucia Novoa, Ing Michael Chacón por el diseño de varias figuras y el formato del documento a la revista.
- Departamento de Plantas y Ciencias del Suelo de Texas Tech University por la determinación de todos los metales en las muestras de suelo.

Agradecimiento especial

- Dr Jorge Camacho y MSc Eric Romero por su colaboración en la revisión de los datos estadísticos y a la Dra Ingrid Vargas, geóloga; Pablo Manso Físico atmosférico por la revisión de las tesis a los estudiantes Marcela Quirós y Oscar Ulloa
- Esteban Ramírez Dr Teodolito Guillen, por su análisis de X-ray Diffraction (XRD) para el sílice cristalino.
- Dr. Diana Valles por su contribución en las estadísticas de los pacientes de Cañas.

Asociación Internacional de Geología Médica (IMGA)

Muchas

Gracias

91

