

Presencia de arsénico ambiental y su relación con la
Insuficiencia Renal Crónica en Guanacaste.
Investigación basada en la Medicina Geológica.
CCSS-TEC-TTU

Virginia Montero Campos, MQC, Ph.D
Catedrática
Centro de Investigación en Biotecnología
Instituto Tecnológico de Costa Rica

- International Medical Geology Association.

Asociación Internacional
de Medicina Geológica.



- Society Environmental Toxicology and Chemistry, SETAC:

Sociedad de Toxicología Ambiental
y Química



Olle Selinus
Brian Alloway
José A. Centeno
Robert B. Finkelman

Ron Fuge
Ulf Lindh
Pauline Smedley
Editors



Essentials of Medical Geology

Revised Edition



 Springer

Situación actual

- La enfermedad tiene una ubicación totalmente geográfica, correspondiendo a la costa pacífica del área de Mesoamérica.
- Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado el problema de Insuficiencia Renal Crónica (hoy Nefropatía Mesoamericana NM) que aqueja a varios países de Centroamérica y el sur de México, como una verdadera epidemia; con muertes por más de 20 000 personas en estas zonas.

En CR ya se toma como la tercera causa de muerte prematura.



Grados de la Enfermedad Renal Crónica

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)					
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Lidera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DE CAUSAS NO TRADICIONALES

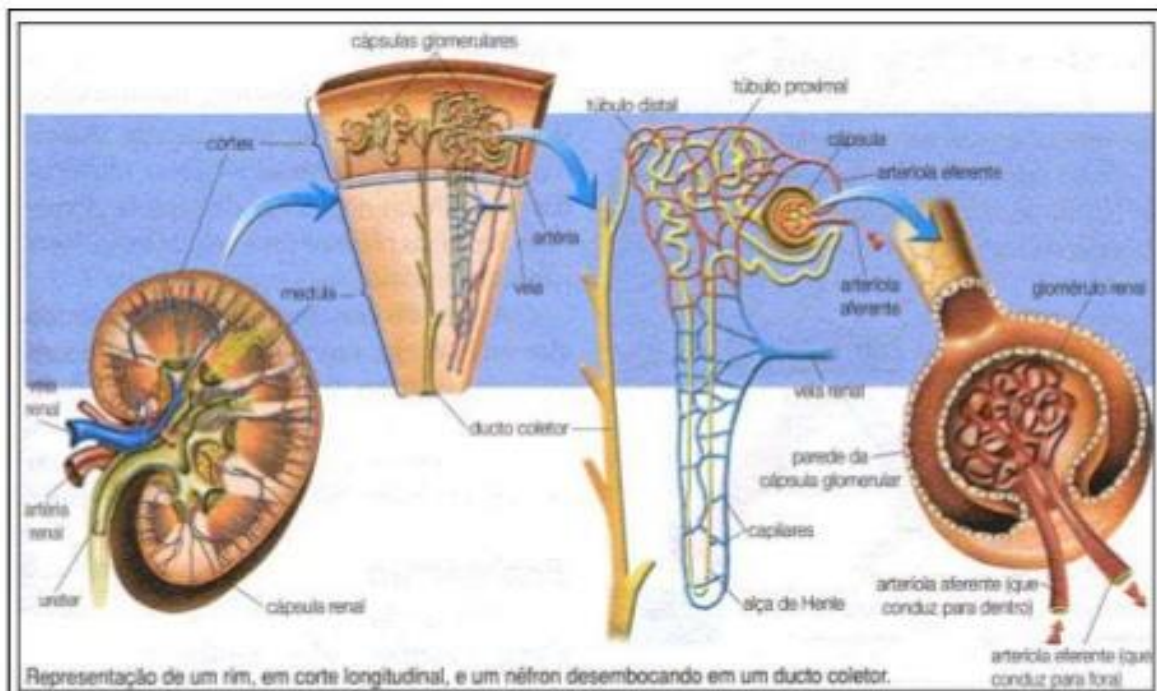
- Constituye un importante problema de salud, por su elevada morbilidad y mortalidad.
- Se ubica dentro de las primeras causas de muerte.
- Su comportamiento clínico y epidemiológico tiene patrones diferentes a lo reportado internacionalmente.
- En una alta proporción de pacientes su etiología está asociada a factores de riesgo ambientales y ocupacionales presentes en la actividad agrícola asociada al contacto con agroquímicos.





Fuente: Reunión del Sector Salud de Centroamérica y R.D, 2013.

PARTES DE LA NEFRONA



- Glomérulo , corpúsculo renal o de malpighio.
- Túbulo renal

Agroquímicos
y plaguicidas

Glifosato (herbicida, quelante
de metales)
2,4-D (herbicida, ácido
2,4-diclorofenoxiacético y dioxina)
Clorpirifós (insecticida, inhibidor
de la colinesterasa)
Cipermetrina (insecticida,
modulador de los canales de sodio)
Paraquat (herbicida, especie
reactiva de oxígeno = produce
radicales libres que reaccionan
con el oxígeno formando radicales
superóxido = necrosis tubular
aguda)

Exposición a metales
y toxinas

Cadmio
Arsénico
Plomo
Sílice (de la quema de caña de
azúcar)
Ácido aristolóquico
Antiinflamatorios no esteroideos
(iatrogénicos)

Causas metabólicas

Hipocalcemia
Hiperuricemia

Causas infecciosas

Leptospirosis
Hanta virus

Deshidratación recurrente
y estrés térmico

Rabdomiólisis subclínica
Deshidratación con estimulación
de vasopresina
Deshidratación con activación de
aldosa reductasa y fructocinasa en
el túbulo renal
Uricosuria
Golpe de calor

- Causas propuestas de la NM que fueron revisadas durante el Segundo Taller del CENCAM en 2015.

NEFROL LATINOAM. 2017;14(1):39-45



*One Century of the Discovery
of Arsenicosis in Latin America*



5th INTERNATIONAL CONGRESS ON ARSENIC IN THE ENVIRONMENT

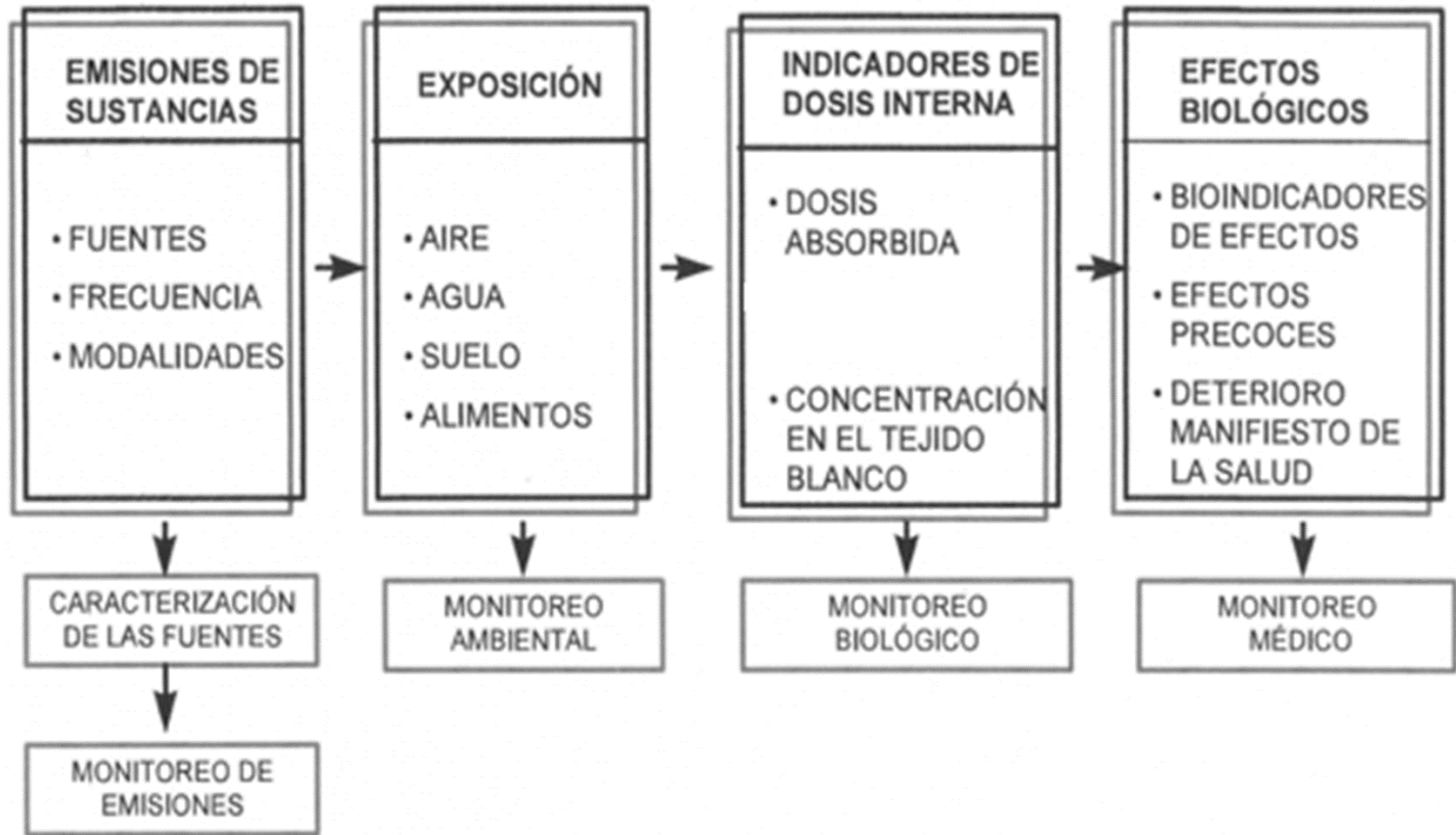
Toxicological Risk Analysis for consumption of
water containing arsenic in Canton Bagaces,
Guanacaste, Costa Rica

Inicio de las investigaciones en Toxicología Ambiental

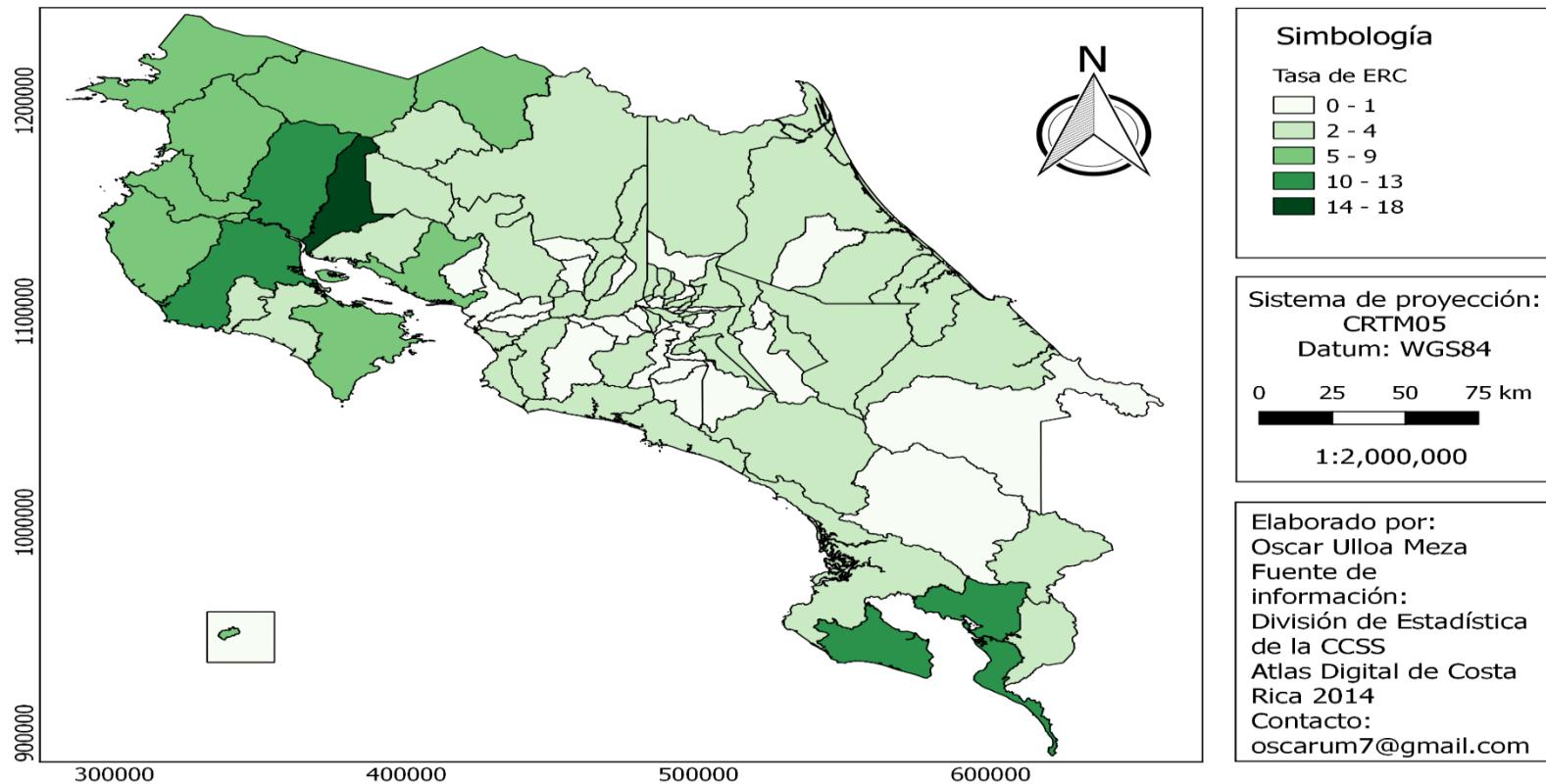
1- Revisión Bibliográfica de los efectos toxicocinéticos de las sustancias que queremos relacionar con un efecto dado en la población. **Sitios oficiales en el mundo.**

2- Correlaciones y Regresiones multivariadas Estadísticas a nivel nacional para determinar si en principio se puede relacionar las variables.

Inicio de las investigaciones en Toxicología Ambiental



Tasa de ERC por cada 100 000 habitantes en Costa Rica



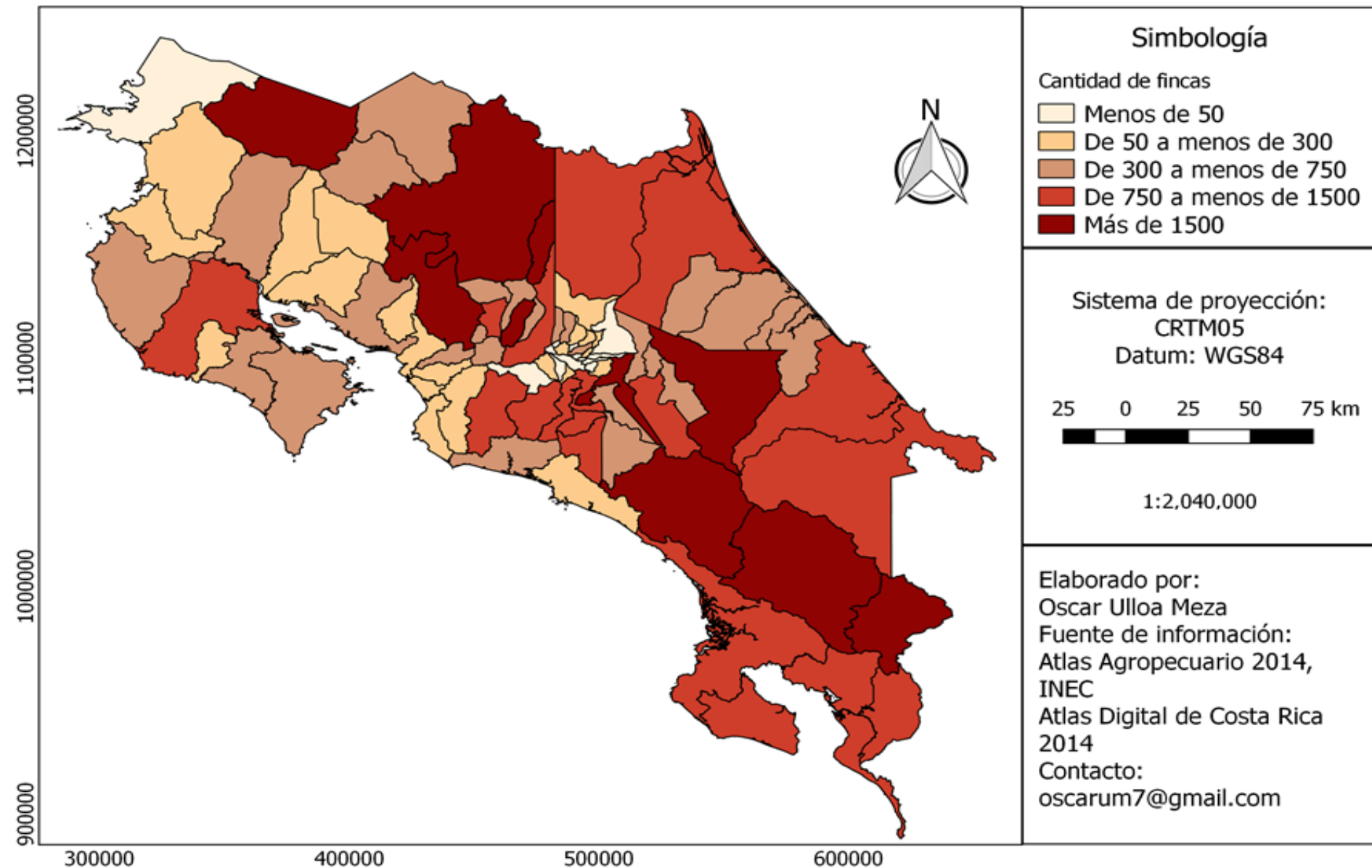
* Como egresos hospitalarios

Resultados de Correlación de Pearson entre variables explicativas en el Software Minitab.

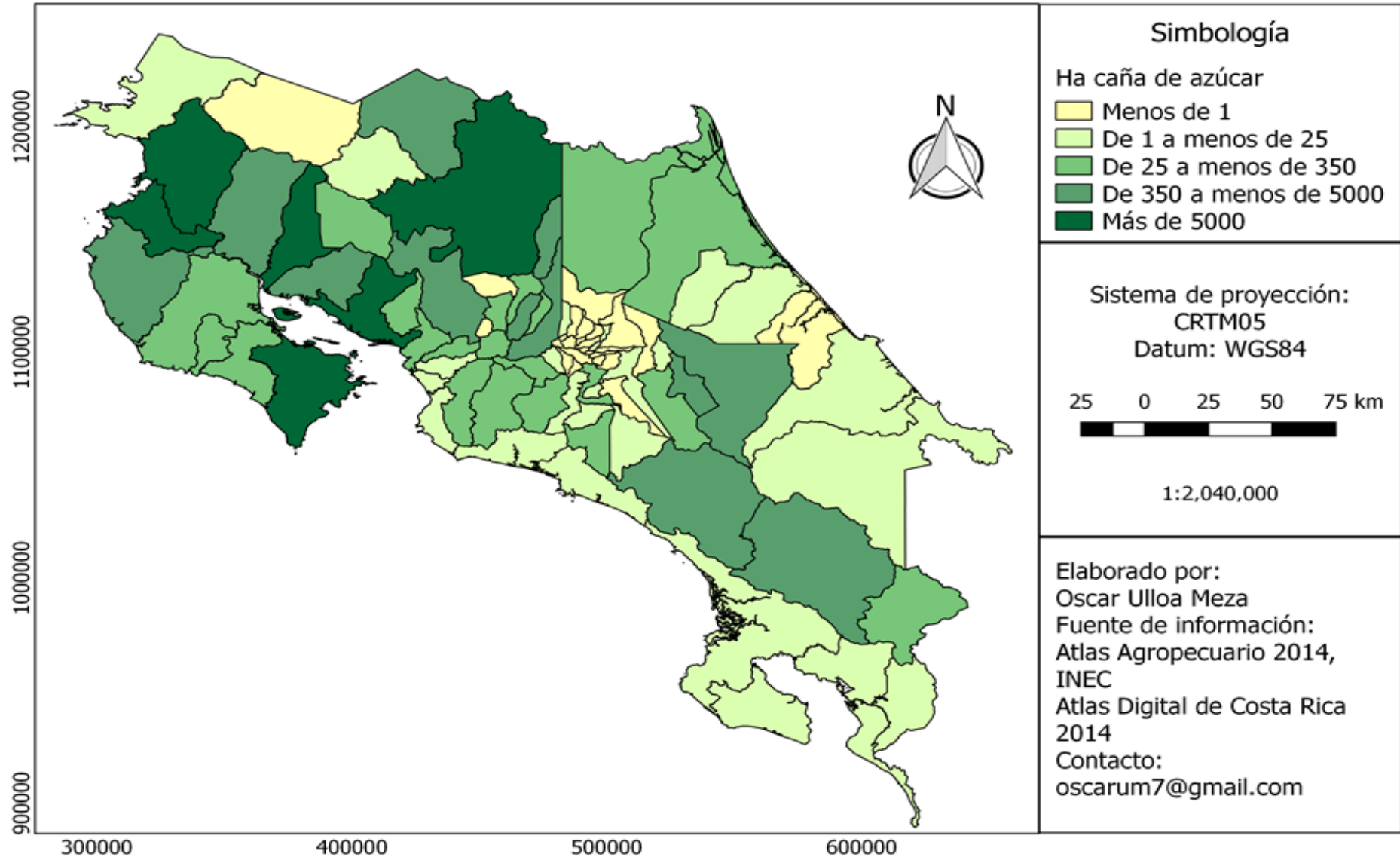
Parámetro		IDS promedio	Temperatura Máxima promedio	Altura	Humedad Relativa Promedio	Tasa de Hectáreas Cultivadas	Tasa de Hectáreas Quemadas
Temperatura	Máxima	-0,429 ^a					
Promedio		0,000 ^b					
Altura		0,590 ^a	-0,887^a				
		0,000 ^b	0,000 ^b				
Humedad	Relativa	0,124 ^a	-0,403 ^a	0,330 ^a			
Promedio		0,269 ^b	0,000 ^b	0,003 ^b			
Tasa de	Hectáreas	-0,023 ^a	-0,277 ^a	-0,208 ^a	-0,306 ^a		
Cultivadas		0,840 ^b	0,012 ^b	0,062 ^b	0,005 ^b		
Tasa de	Hectáreas	-0,049 ^a	0,291 ^a	-0,257 ^a	-0,361 ^a	0,934^a	
Quemadas		0,664 ^b	0,008 ^b	0,020 ^b	0,001 ^b	0,000 ^b	
Arsénico		0,189 ^a	-0,303 ^a	0,342 ^a	-0,328 ^a	-0,196 ^a	-0,240 ^a
		0,091 ^b	0,006 ^b	0,020 ^b	0,003 ^b	0,079 ^b	0,031 ^b
Tasa de ERC		-0,268 ^a 0,016 ^b	0,462 ^a	-0,463 ^a	-0,446 ^a	0,451 ^a	0,539 ^a
			0,000 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b	0,000 ^b

(valor de $p < 0,05$).

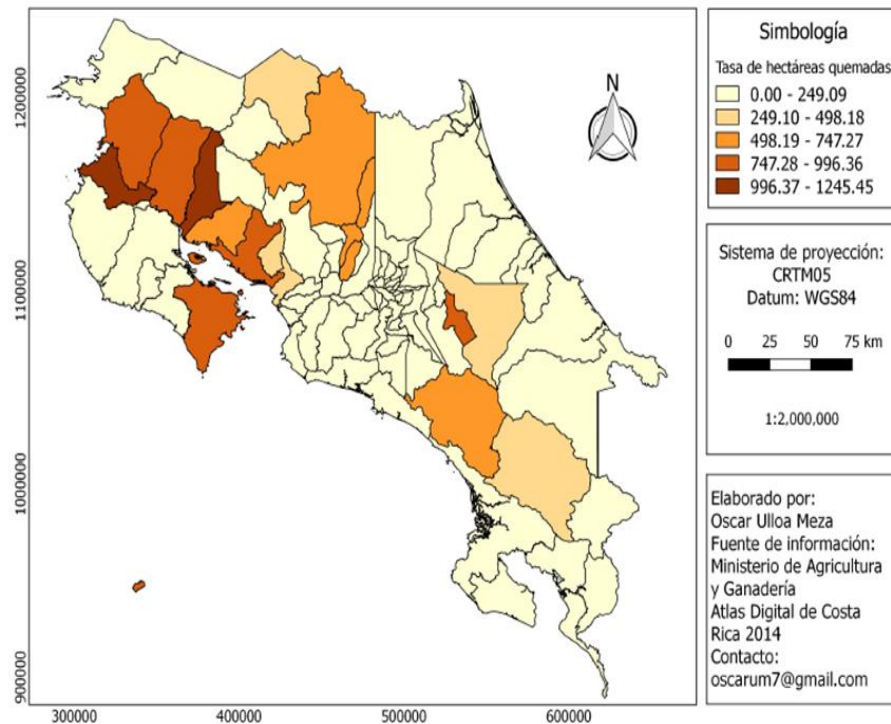
Distribución de la cantidad de fincas con actividad principal agrícola por cantón en Costa Rica



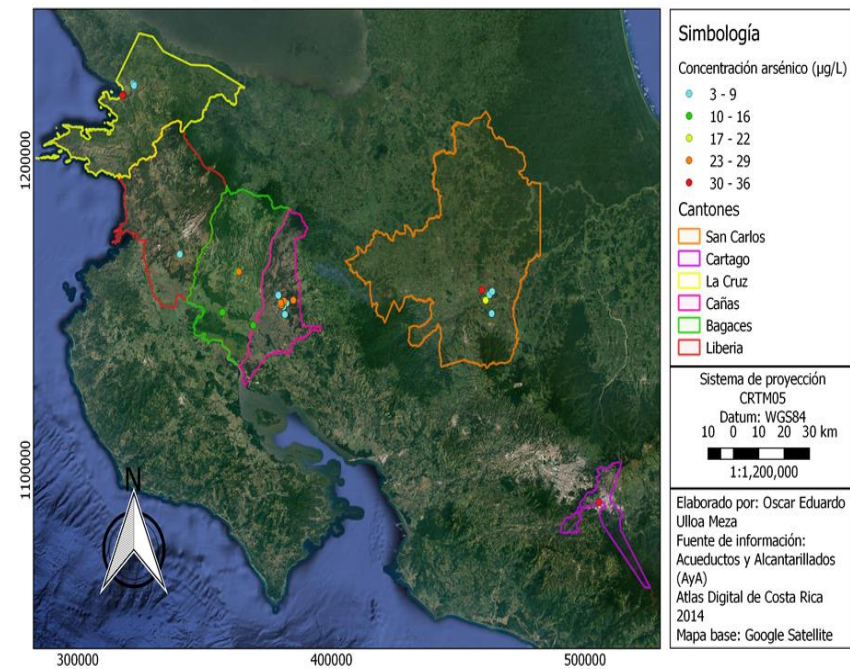
Distribución de la extensión sembrada en ha de caña de azúcar por cantón en Costa Rica

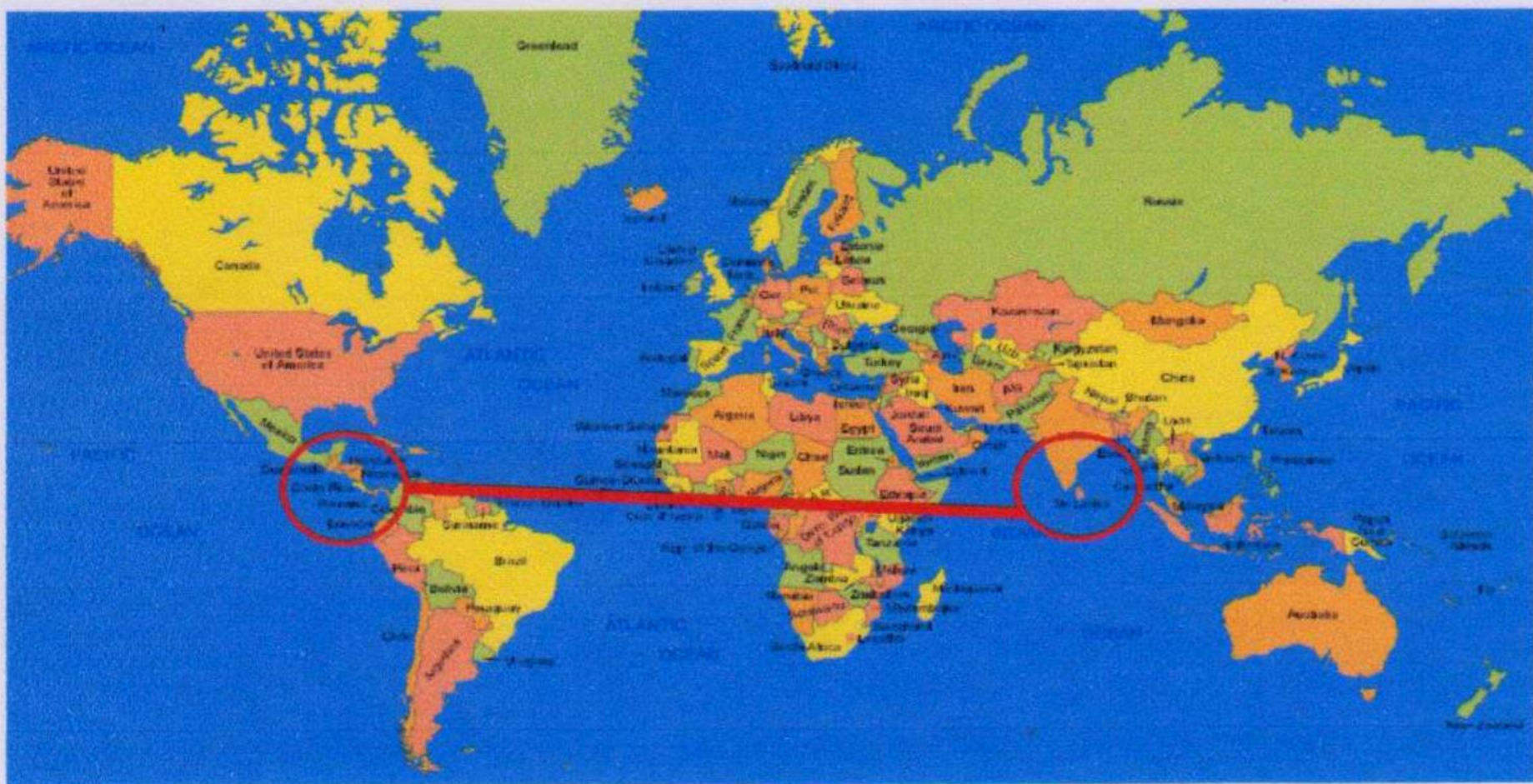


Tasa de hectáreas de caña de azúcar quemadas por cada 10 000 hectáreas de terreno en Costa Rica



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





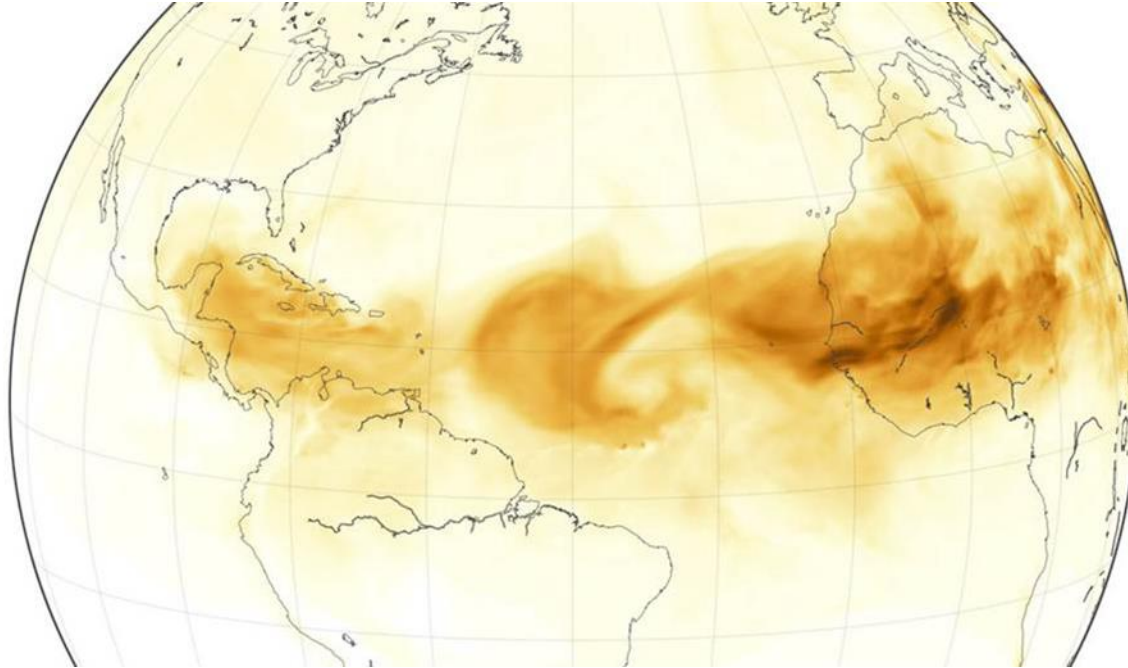
“Sri Lankan Agricultural Nephropathy”

- 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.



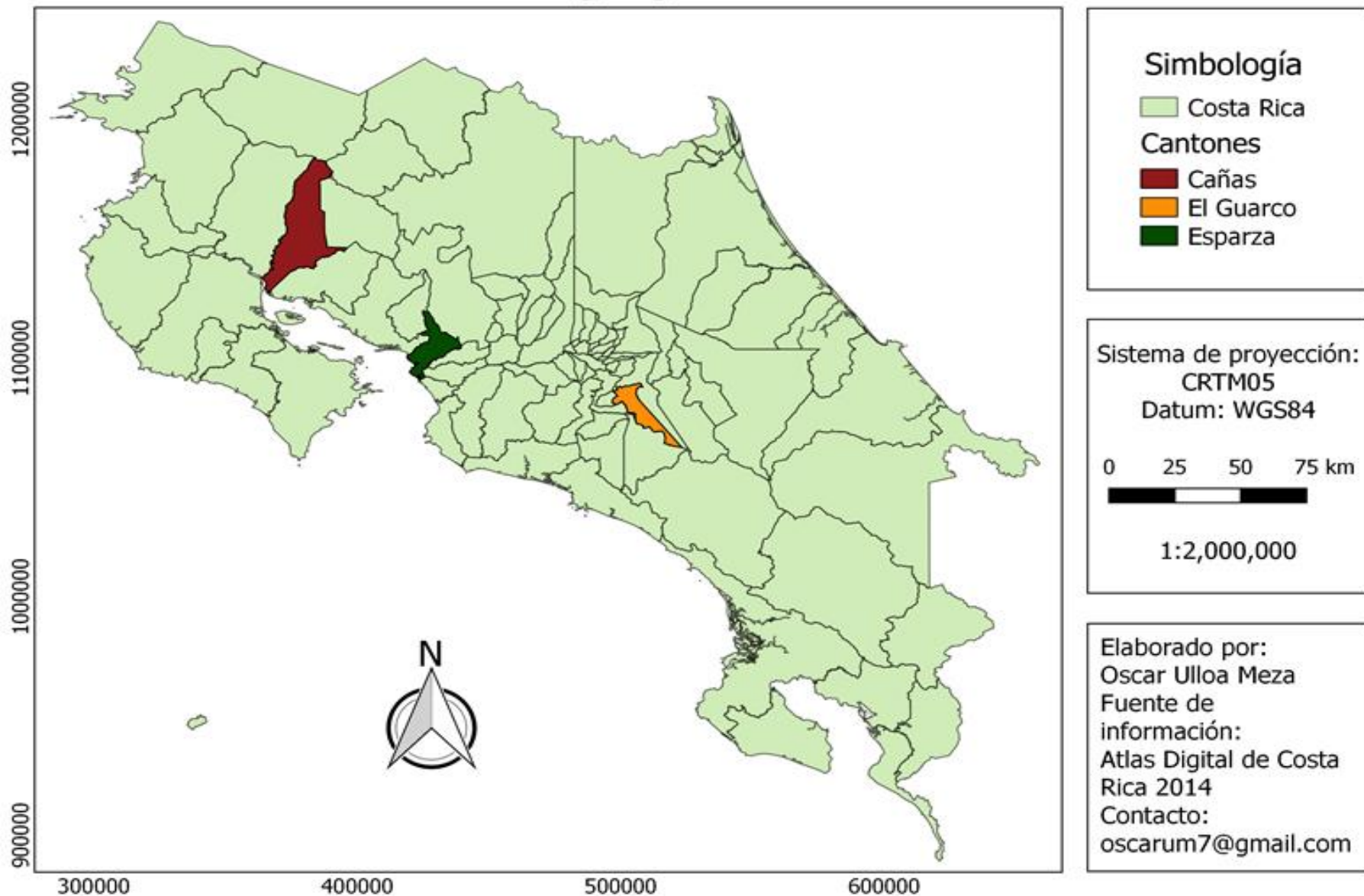
Cinturón de fuego del Pacífico. Tomado de Dobeck (2010).

Nube de polvo del Sahara

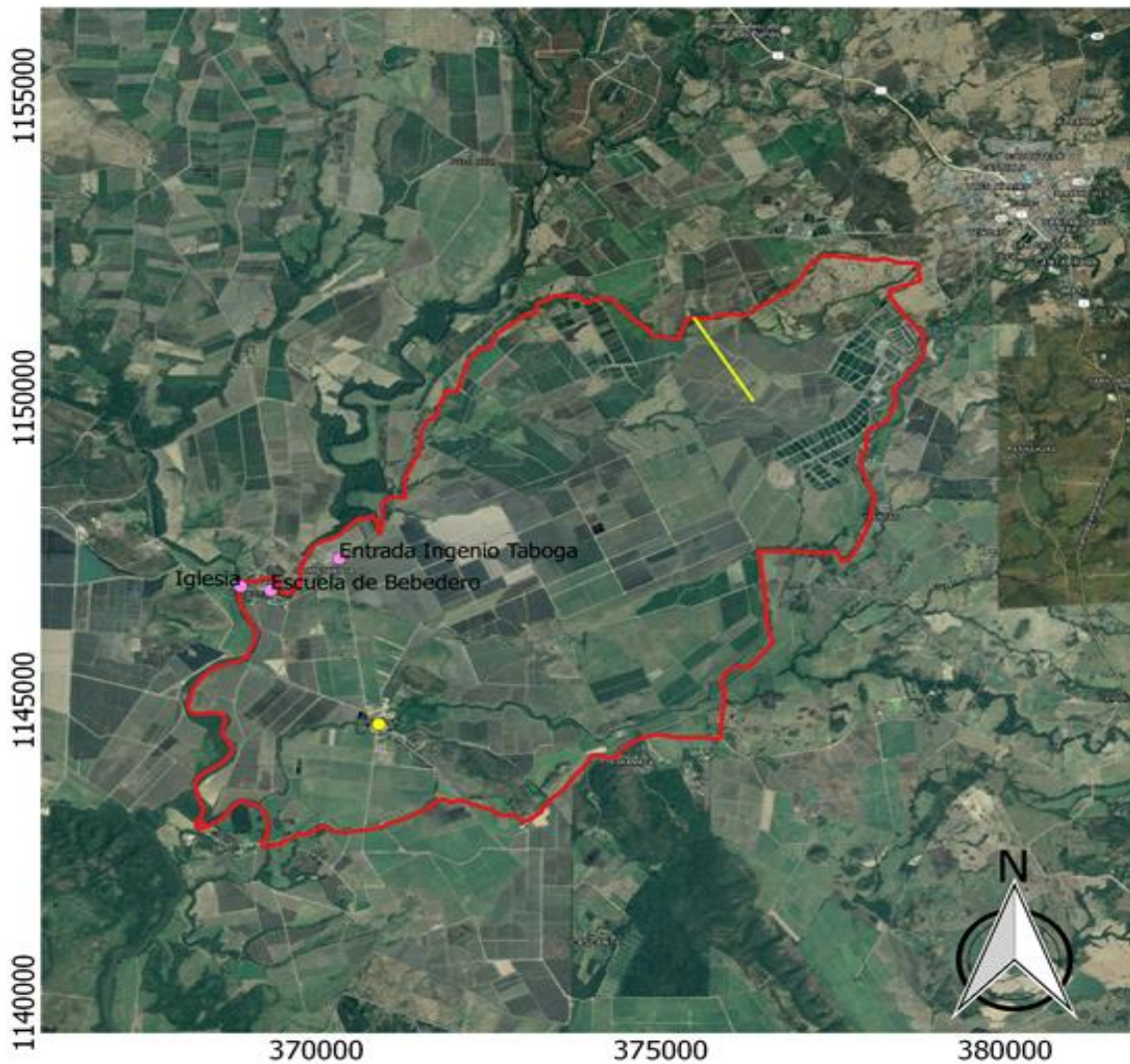


Distribución del polvo del Sahara en Mesoamérica por acción del viento. Tomado de Martins (2018).

Cantones seleccionados para el análisis de factores ambientales y geográficos



Escenario de Bebedero, Cañas, Guanacaste



Simbología

- Lugares importantes
- Ingenio Taboga
- Falla geológica
- Bebedero

Sistema de proyección:
CRTM05
Datum: WGS84

1 0 1 2 3 km



1:100,000

Elaborado por:

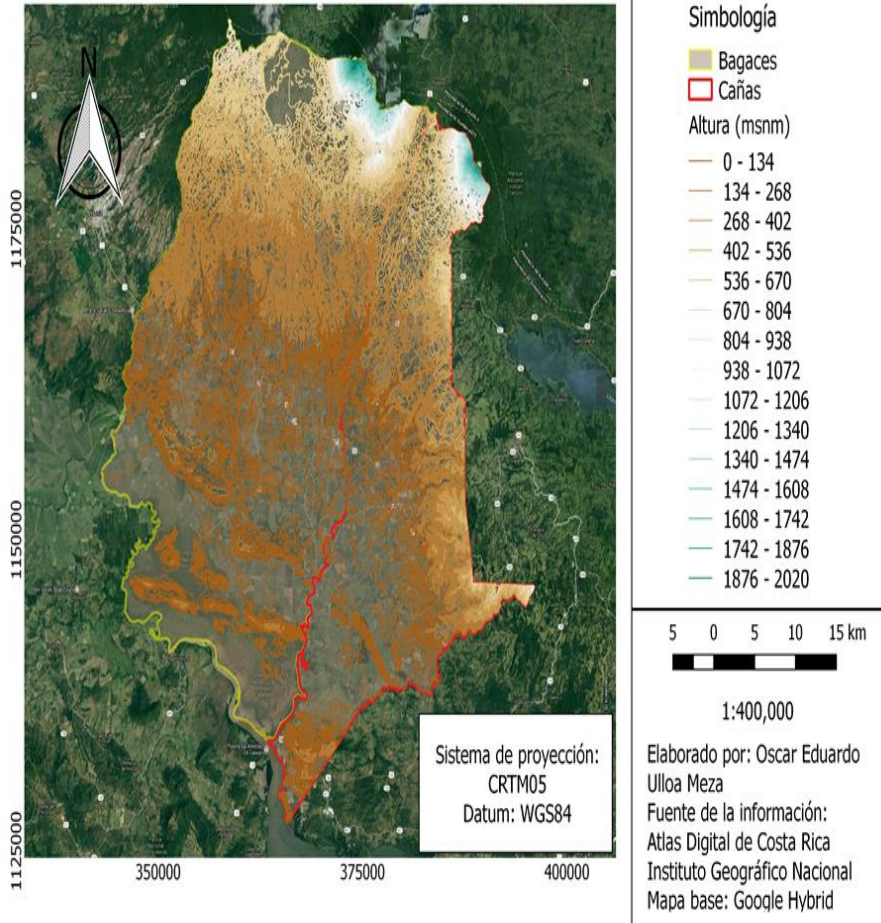
Oscar Eduardo Ulloa Meza
Fuente de la información:
GPS Garmin MAP64S +-10
m

Atlas Digital de Costa Rica
2014

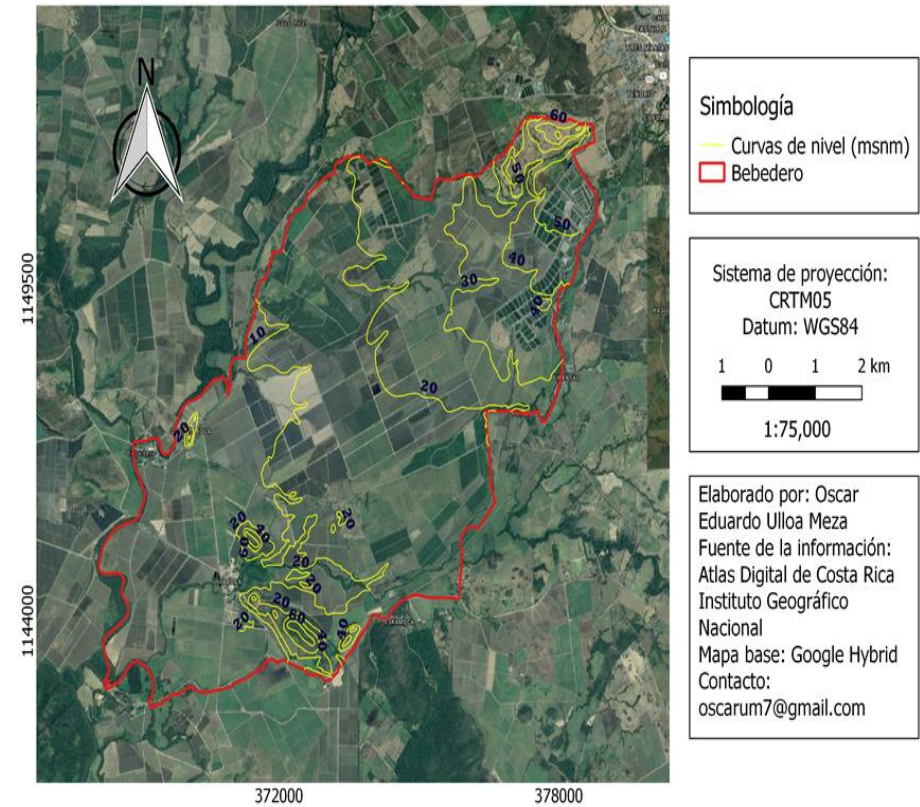
Instituto Geográfico
Nacional (IGN)

Mapa base: ESRI Satellite

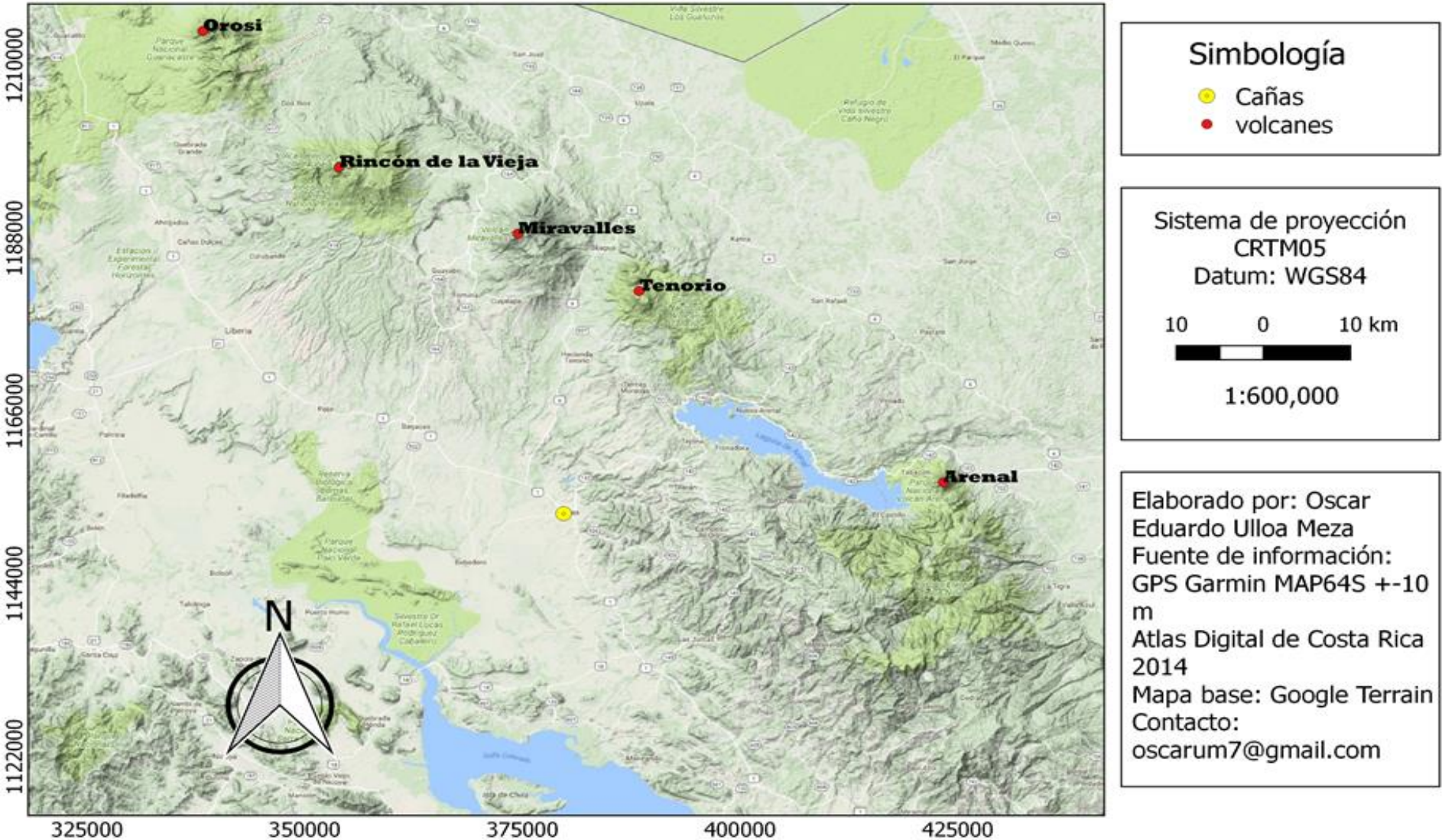
Curvas de nivel de Cañas y Bagaces, Guanacaste

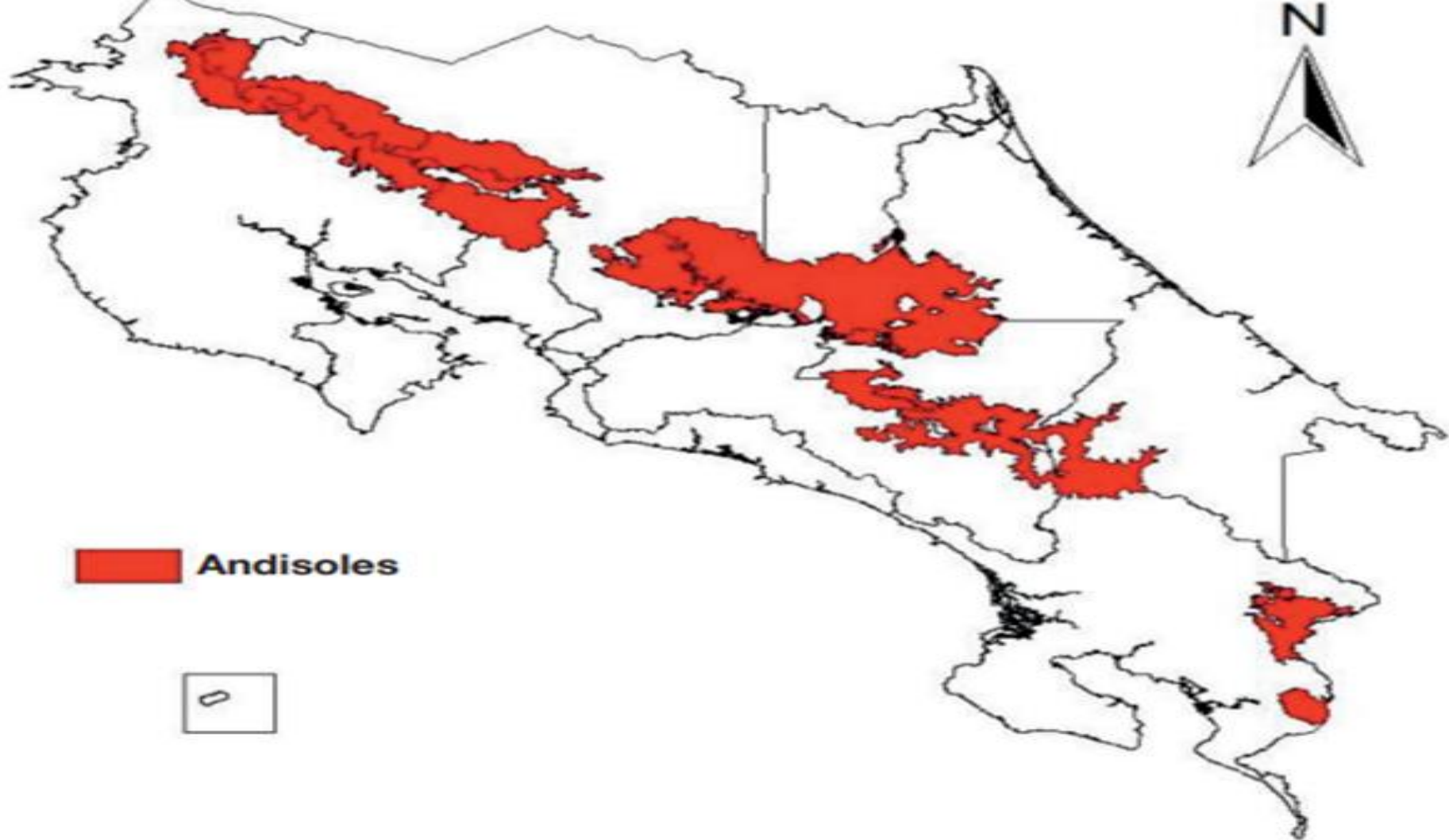


Curvas de nivel del distrito de Bebedero, Cañas, Guanacaste



Ubicación de las montañas cercanas a Cañas, Guanacaste





Mapa de ubicación del suelo de tipo andisol en Costa Rica. Tomado de INTA (2015).

**CAPA DE CENIZA
VOLCÁNICA**

20-21 ppm Vanadio

2-20 ppm Uranio

3-6 ppm Arsénico

0.2-3 ppm Molibdeno



Composición de una capa de suelo de origen volcánico. Tomado de Agencia Española de Cooperación Internacional (2016).

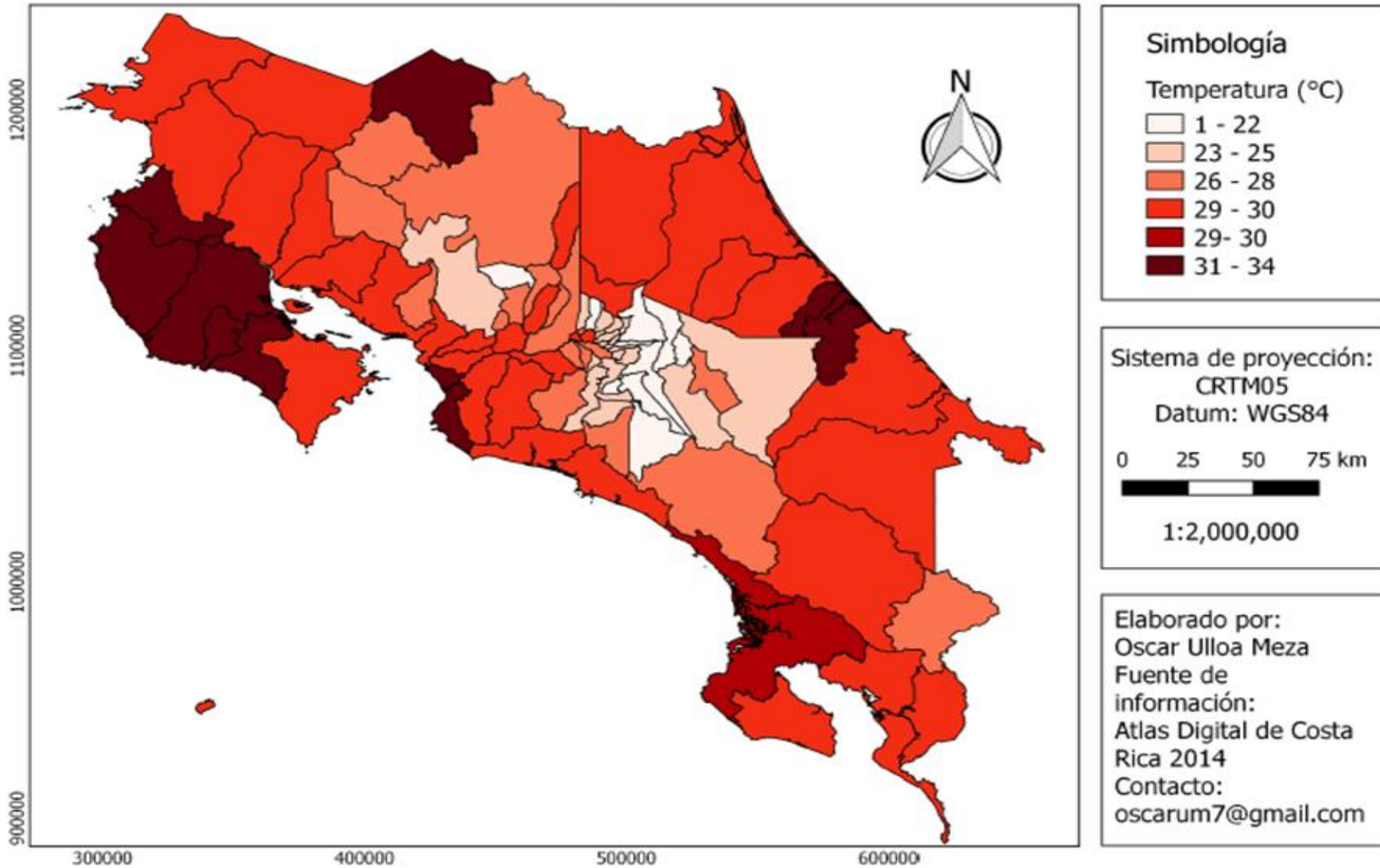
TOXICOLOGICAL PROFILE FOR VANADIUM

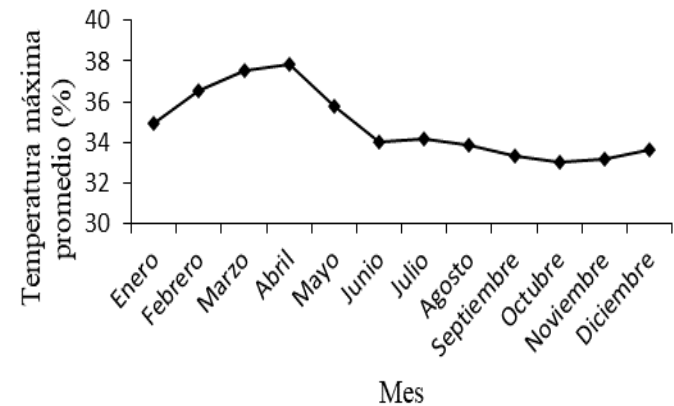
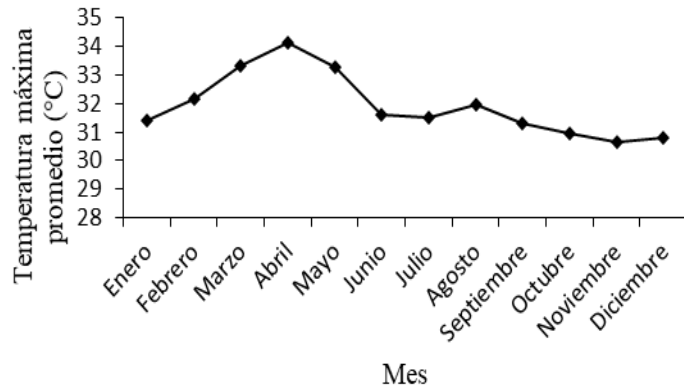
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
Agency for Toxic Substances and Disease Registry

September 2012

- Es fuerte inhibidor de la Na,K ATPasa

Temperatura máxima promedio anual en Costa Rica





Variación mensual de la temperatura máxima promedio en la estación meteorológica La Pacífica, Cañas. Datos del IMN, 2017

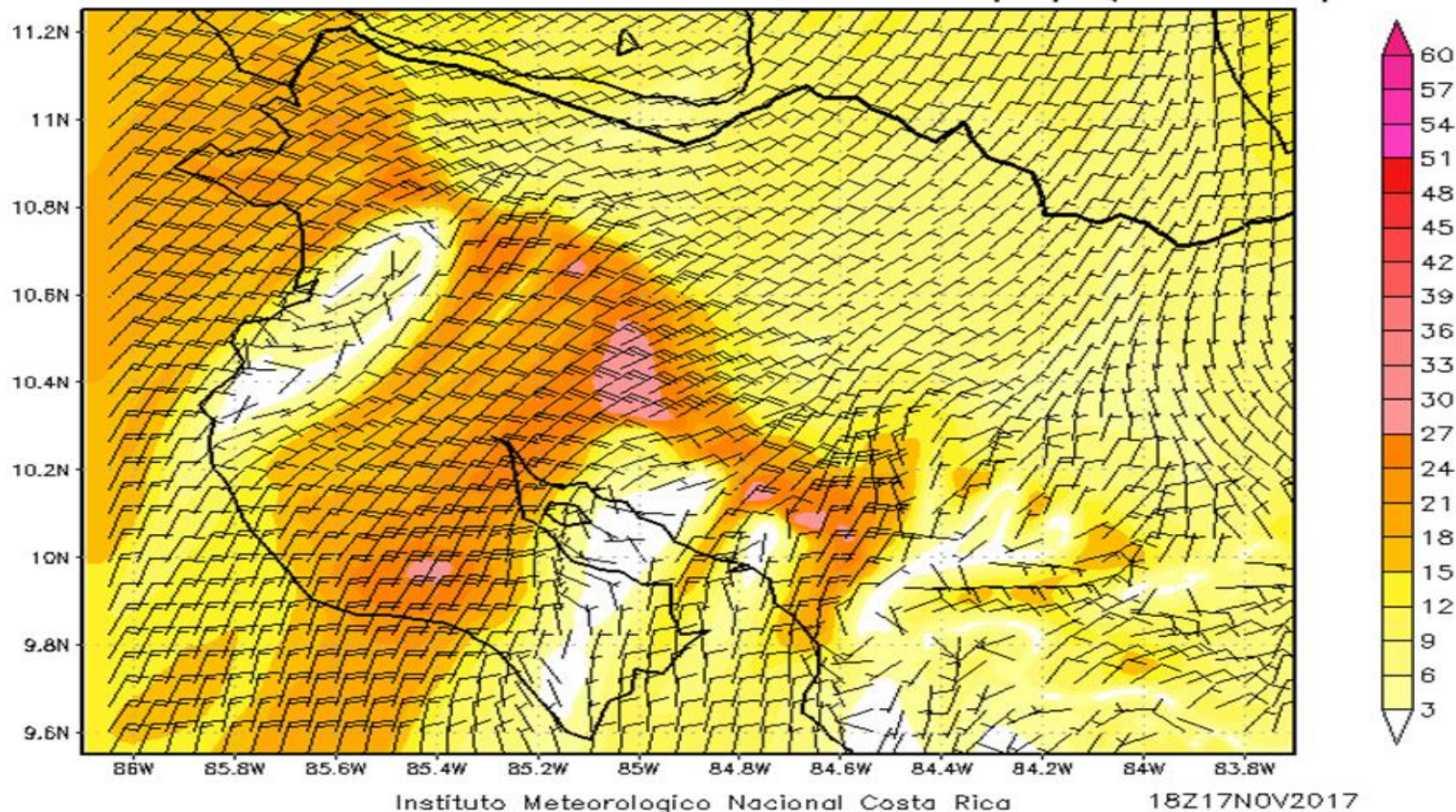
Variación mensual de la temperatura máxima promedio en la estación meteorológica San Miguelito de Barranca en Puntarenas. Datos IMN, 2017

Variación de la temperatura ocasionada por el efecto del fenómeno de El Niño y La Niña en Costa Rica

Año	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
2003	0.9	0.6	0.4	0.0	-0.3	-0.2	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4
2004	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7
2005	0.6	0.6	0.4	0.4	0.3	0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.3	-0.6	-0.8
2006	-0.8	-0.7	-0.5	-0.3	0.0	0.0	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9	0.9
2007	0.7	0.3	0.0	-0.2	-0.3	-0.4	-0.5	-0.8	-1.1	-1.4	-1.5	-1.6
2008	-1.6	-1.4	-1.2	-0.9	-0.8	-0.5	-0.4	-0.3	-0.3	-0.4	-0.6	-0.7
2009	-0.8	-0.7	-0.5	-0.2	0.1	0.4	0.5	0.5	0.7	1.0	1.3	1.6
2010	1.5	1.3	0.9	0.4	-0.1	-0.6	-1.0	-1.4	-1.6	-1.7	-1.7	-1.6
2011	-1.4	-1.1	-0.8	-0.6	-0.5	-0.4	-0.5	-0.7	-0.9	-1.1	-1.1	-1.0
2012	-0.8	-0.6	-0.5	-0.4	-0.2	0.1	0.3	0.3	0.3	0.2	0.0	-0.2
2013	-0.4	-0.3	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.3	-0.2	-0.2	-0.3
2014	-0.4	-0.4	-0.2	0.1	0.3	0.2	0.1	0.0	0.2	0.4	0.6	0.7
2015	0.6	0.6	0.6	0.8	1.0	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	2.5	2.6
2016	2.5	2.2	1.7	1.0	0.5	0.0	-0.3	-0.6	-0.7	-0.7	-0.7	-0.6
2017	-0.3	-0.1	0.1	0.3	0.4	0.4	0.2	-0.1	-0.4	-0.7	-0.9	-1.0
2018	-0.9	-0.8	-0.6	-0.4	-0.1	0.1	0.1	0.1	-	-	-	-

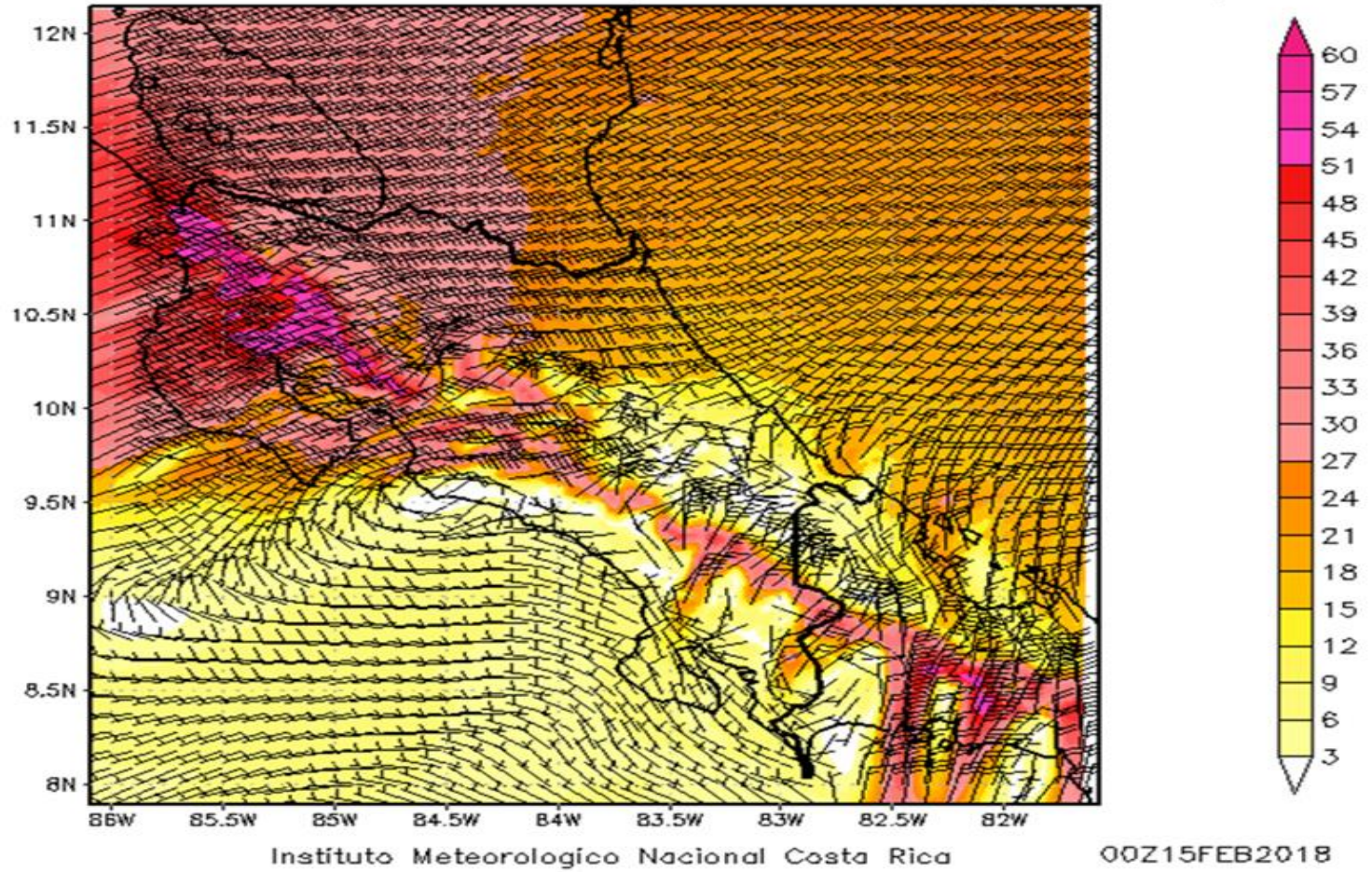
Fuente: Adaptado de NOAA (2018). North American Regional Reanalysis. Tesis Oscar Ulloa IA, 2018.

IMN-SARAPIQUI:Guanacaste, Viento (Kt) (925 hPa)



Modelo computacional del viento en Guanacaste para el 17 de noviembre de 2017. Fuente: (IMN, 2017).

IMN-SARAPIQUI: Barbas y Viento (Kt)(925 hPa)



Modelo computacional del viento en Guanacaste para el 15 de febrero de 2018.
Fuente: (IMN, 2018).





Terreno después de la zafra.



- “Sobre algunos fenómenos meteorológicos en Costa Rica” (s.f.), esta situación puede ser explicada por medio del Principio de Conservación de la Masa, que establece que un ensanchamiento en la región de la que sale el viento en un paso de montaña provoca que el flujo se distribuya de forma horizontal y se vuelva menos denso, esto causa que en los niveles inferiores la presión se disminuya y contribuya en la formación de un diferencial de presión en la región de salida y según el efecto de Venturi, una diferencia en las presiones implica el aumento de la velocidad del flujo.

Bebedero de Cañas, Guanacaste

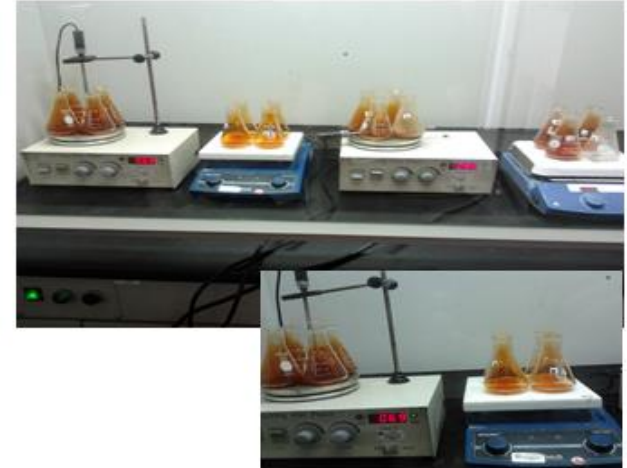


Estudios de arsénico en Bagaces

Llenado de Encuestas/ Requisito Ético



Digestión



Toma de muestras de pelo



Aforo de las muestras y lectura



Valores para la población en pelo

valores de ref (SJ) / Agua Caliente (Max 0,08 mg/Kg)

Nº de muestra	Concentración de As (mg/kg)
1	< 0,007
2	0,018
3	0,018
4	0,018
5	0,010
6	< 0,007
7	< 0,007
8	0,013
9	0,007
10	0,013
11	0,053
12	< 0,007
13	0,013
14	0,030
15	< 0,007
17 A (raíz)	0,920
17 B (puntas)	0,537

Nº	Concentración de As (mg/kg)	H/M	Edad
A	0,670	H	53
B	0,228	M	55
C	< 0,003	M	51
D	0,012	H	51
E	0,628	M	19
G	0,028	M	23
H	0,003	M	52
I	0,078	M	10
J	0,545	M	11
K	0,445	M	12
L	0,787	M	11
M	0,995	H	10
N	0,687	M	12
O	0,028	M	22
P	0,553	H	45
Q	< 0,003	M	74

Cuantificación de la exposición (EPA)

- **Dosis suministrada:** Dosis Diaria Promedio Vitalicia (DDPV)

$$DDPV = \frac{C * T * B * D}{M * P} \left(\frac{mg}{kg \cdot día} \right)$$

$$DDPV = 0,0013 \left(\frac{mg}{kg \cdot día} \right)$$

	Variables	Valor	Fuente
C	Concentración	71 µg/L	Ramírez, 2013
T	Tasa de contacto	2 L/día	EPA, 1991
B	Biodisponibilidad	75 %	ATSDR, 2003
D	Duración	70 años	EPA, 1991
M	Masa corporal	70 Kg	EPA, 1991
P	Periodo	79,4 años	PNUD, 2013

Según ATSDR, la dosis para efectos observables en piel: 0,0003 mg/kg día

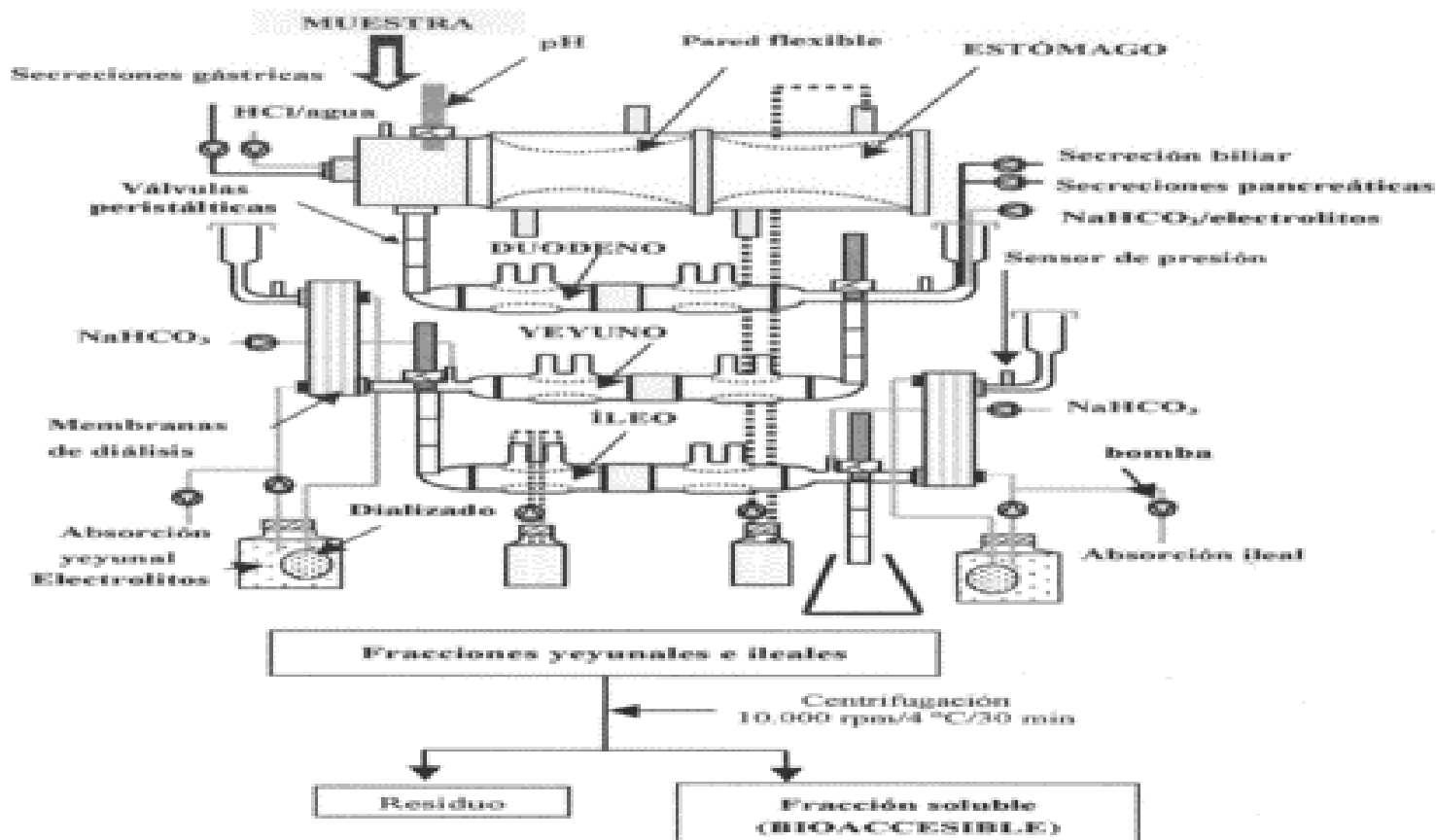
	Dosis Diaria Vitalicia Promedio <i>DDPV</i> (0,00030 mg/kg.día) efectos observables en piel	Coefficiente de Peligro (CP) (< 1) daño a otros órganos	Riesgo de cáncer	Probabilidad de cáncer en la población
De acuerdo al Análisis de Riesgo efectuado	0,0013 (<i>mg/(kg·día)</i>)	4,57	$2,06 \times 10^{-3}$	1 en 1000



- El 50 % de los pacientes tenían valores de arsénico en pelo de 0,445 mg/Kg a 0,995 mg/kg , siendo los niños los mas afectados (el máximo permitido en pelo de arsénico es 0,08 mg/Kg)
- Estos pacientes tenían los siguientes biomarcadores de función renal:



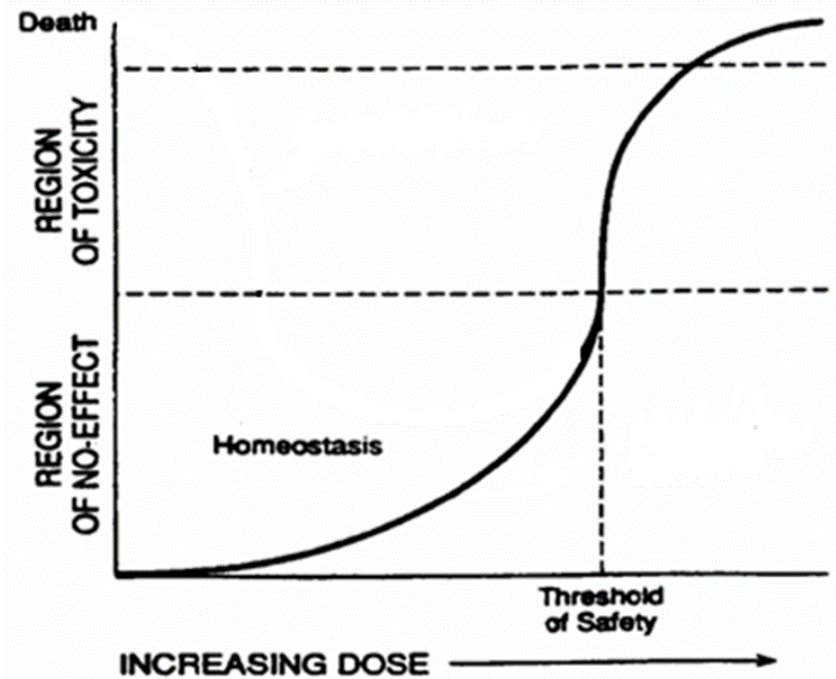
Esquema del proceso de determinación de la bioaccesibilidad mediante el método dinámico de digestión gastrointestinal *in vitro* (TIM-1)



Valores promedio del 50 % de la muestra

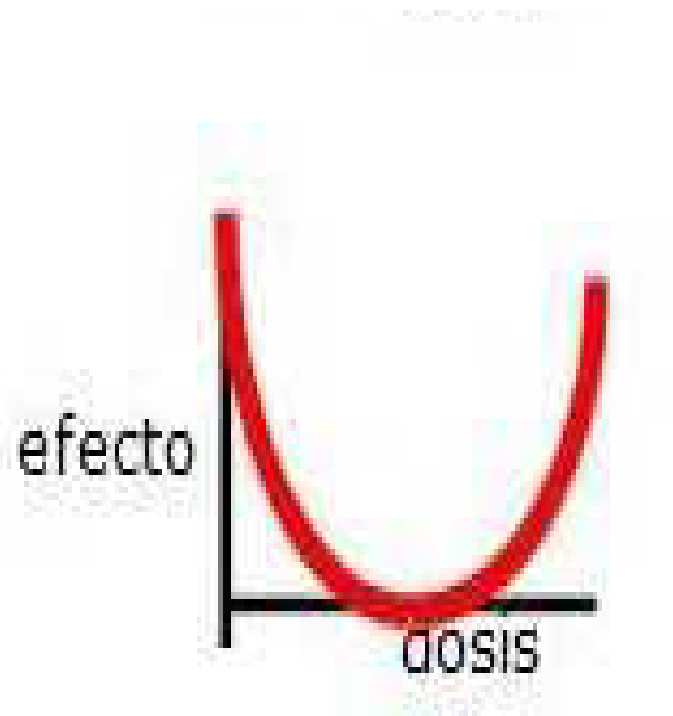
Edad	Arsénico en pelo (mg/Kg)	Creatinina hasta 1 mg/dL	Cistatina C hasta 0,98 mg/L
Niños de 10- 12 años	0,693	0,71	1,10
Adultos 19 – 74 años	0,635	0,91	1,17

Por qué metales pesados?



Comportamiento normal de los tóxicos

Virginia Montero, PhD



Curva no monotónica típica de compuestos muy tóxicos

Instituto Tecnológico de Costa Rica

Investigación Transdisciplinaria:

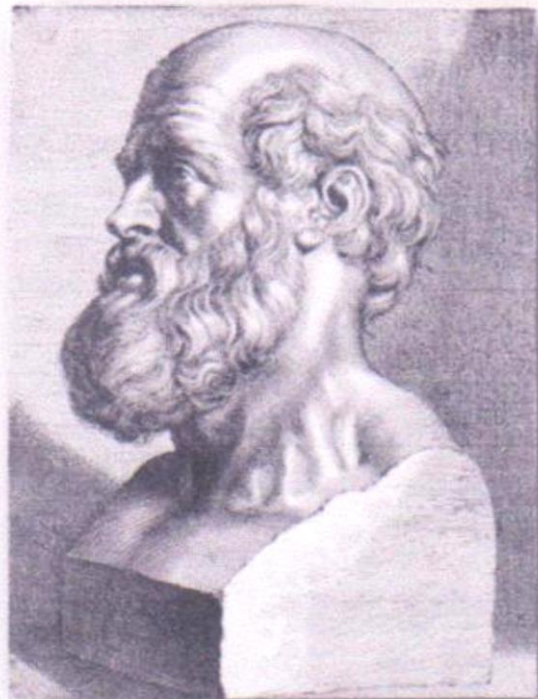
- Microbiólogos
- Médicos/Nefrólogos
- Biotecnólogo
- Físico Atmosférico
- Químico
- Meteorólogo
- Geólogo
- Agrónomo
- Mineralogo (TTU)

Referencias

- Jayasumana, et al (2014). Glyphosate, Hard Water and Nephrotoxic Metals: Are They the Culprits Behind the Epidemic of Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Sri Lanka? International Journal of Environmental Research and Public Health, 11, 2125-2147 pp.
- Jayasumana, et al. (2013). Possible link of Chronic arsenic toxicity with Chronic Kidney Disease of unknown etiology in Sri Lanka. Journal of Natural Sciences Research, Vol.3, No.1, 64-73 pp.
- Molly L Kile, E Andres Houseman, Andrea A Baccarelli, et al. 2014. Effect of prenatal arsenic exposure on DNA methylation and leukocyte subpopulations in cord blood. Epigenetics 9:5, 1–9.
- Dana C. Dolinoy, Jennifer R. Weidman, Randy L. Jirtle. 2006. Epigenetic gene regulation: Linking early developmental environment to adult disease. Toxicology Reproductive. Available on line.
- Tom K Hei, Metka Filipic. 2004. Role of oxidative damage in the genotoxicity of arsenic. Free Radical Biology and Medicine. 37(5): 574-581

Referencias

- 15- Johnson, S.; Soumya, S.M.; Sahu, R. & Saxena, P. (2012). Environmental contamination and its association with Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in North Central Region of Sri Lanka. Centre for Science and Environment & Pollution Monitoring Laboratory. New Delhi, India. 37 pp.
- 21- John F Reichard, Alvaro Puga. 2012. Epigenetic Histone Changes in the Toxicologic Mode of Action of Arsenic. Toxicology and Epigenetic. 339-356.
- 27- D. López; A. Ribó; E. Quinteros; R. Mejía; A. López; C, Orantes. 2014. “Arsenic in soils, sediments and water in an área with high prevalence of chronic kidney disease of unknown etiology” Arsenic in the environmental Proceedings. One Century of the Discovery of Arsenicosis in Latin America (1914-2014).



**“La ocurrencia de enfermedades
en las poblaciones se ven
influenciadas por: la calidad del aire,
agua, alimentos, la topografía del
suelo y los hábitos de vida”**

Hipocrates 450 DC