

Nefropatía Mesoamericana en Costa Rica, una investigación transdisciplinaria.

Virginia Montero, MQC, Ph.D
Catedrática
Instituto Tecnológico de Costa Rica

→ Problemas de riñones se triplican en última década



La Unidad de Hemodiálisis del Hospital México atiende entre 48 y 60 pacientes semanales. Ha tenido que extender el horario hasta las 10 p. m., de lunes a viernes. Los sábados trabajan hasta las 2 p. m. Un 30% de los pacientes laboró en las plantaciones de caña y otros cultivos en Guanacaste y llegan afectados por nefropatías. GRACIELA SOLÍS

Hospitales apenas dan abasto con cientos de enfermos renales

Insuficiencia renal afecta a 300 por cada millón de habitantes en el país

Alrededor de 130 recibe hemodiálisis y otros 300 pacientes, diálisis peritoneal



Angela Ávalos R.
aavalos@nacion.com

Los hospitales México, San Juan de Dios y Calderón Guardia apenas dan abasto con la demanda de cientos de enfermos del riñón, especialmente con quienes requieren tratamiento de diálisis para sustituir la función del órgano dañado.

Entre los tres centros atienden a alrededor de 130 pacientes que acuden, semanalmente, a limpiar su sangre de toxinas a las máquinas de hemodiálisis ("riñón artificial"). También ven a otros 300 que reciben diálisis peritoneal en sus casas.

Según el jefe de la Sección de Medicina del Hospital México, Carlos Chaverri Montero, hace 10 años había 100 personas con insuficiencia renal por cada millón de habitantes. Hoy, esa cifra se triplicó, debido, entre otras

causas, al impacto de la diabetes, la hipertensión y la llamada nefropatía mesoamericana.

Este es un daño en el riñón provocado por el trabajo en grandes plantaciones, como las de caña. Se ha detectado en trabajadores de la zona de Guanacaste.

Según datos de la Caja, de enero a octubre del 2014, la atención de los pacientes afectados por este tipo de nefropatía superó los 63 264 millones.

El Hospital México, responsable de atender la red más grande de servicios de la Caja —más de 2 millones de habitantes—, elevó los tratamientos de hemodiálisis de 500 al mes hace cuatro años, a 700 en la actualidad, informó el jefe de Nefrología, Manuel Cerdas.

Las 14 máquinas de hemodiálisis trabajan ahí de 6 a. m. a 10 p. m., de lunes a viernes, y los sábados, hasta las 2 p. m.

Este hospital intenta reforzar el trabajo de su red para desahogar la demanda. Por ejemplo, se espera que el Hospital Enrique Baltodano, de Liberia, abra un servicio de hemodiálisis el próximo año. El México, además, comprará nueve máquinas.

Según Manuel Cerdas, la atención anual de un paciente en hemodiálisis supera los \$100.000. La mayoría de ellos espera un trasplante de riñón.

Cerdas dijo que la insuficiencia renal está en el cuarto lugar

DIÁLISIS Tratamiento vital

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal reemplazan el funcionamiento normal del riñón. Ambas eliminan los desechos, la sal y el agua que hay en exceso en el cuerpo. También regulan la presión sanguínea y mantienen una concentración adecuada de ciertas sustancias químicas en la sangre. En la hemodiálisis, el paciente se conecta a una máquina que hace de "riñón artificial". En la diálisis peritoneal se usa la membrana que recubre el abdomen para filtrar la sangre.

FUENTES: MEDLINEPLUS Y NATIONAL KIDNEY FOUNDATION



Vea entrevista con jefes de servicio en Hospital México nacion.com/multimedia

entre las causas de mortalidad en la Caja, después de enfermedades cardiovasculares, cáncer y traumas. Anualmente, dijo, fallecen 900 personas por esta causa.

En el Calderón Guardia recibe atención un grupo de 42 pacientes a la semana en las ocho máquinas disponibles, comentó Sergio Herra, jefe de Nefrología.

Ese servicio ampliará su atención y comprará 14 máquinas, en un intento por atender la demanda creciente de enfermos. ■

La lenta y agobiante espera por un riñón sano

Angela Ávalos R.
aavalos@nacion.com

Hace apenas tres años, cuando aún pesaba 110 kilos y maneja ba cabezales por todo el país, Asdrúbal Cambronero Durán se enteró, de golpe, de que padecía hipertensión grave, insuficiencia renal en etapa 5 (la más grave) y síndrome urémico.

Este combo de tres enfermedades, cada una tan grave e incapacitante como la otra, es lo que lo tiene, a sus 40 años, en la lista de candidatos a trasplante de riñón del Hospital México.

Asdrúbal pesa hoy 64 kilos, aunque llegó a 55 hace unos meses. Es el paciente de Hemodiálisis de ese centro de salud que viene del sitio más lejano del área de referencia del México: viaja tres veces a la semana desde Golfito, a 350 km de San José y casi seis horas por sentido.

Una ambulancia de la CCSS lo recoge en su casa a la medianoche. El llega al hospital cerca de las 6 a. m. para conectarse a su máquina tres o cuatro horas. Su viaje de regreso a casa comienza a la 1 p. m. Esa ida y vuelta se da porque su ingreso no da para pagar un alquiler en la capital.



Asdrúbal Cambronero y su esposa Josefina Solano. GRACIELA SOLÍS

Como la mayoría de su pañeros de hemodiálisis, el tratamiento mientras busca un donador cadavérico. De lieres compatibles no le p donar el órgano. "Todo el busca el milagro del don ro yo tengo tres años de se lagro", comentó en refer tiempo que ha logrado vir. "No sabe lo difícil qu espera, pero, con la ayuda la familia y estos Ángeles co (médicos y enfermera ré dando la lucha", dijo.

Situación actual

- 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.
- La enfermedad tiene una ubicación totalmente geográfica.

- La Nefropatía Mesoamericana (NM) es una forma de Enfermedad Renal Crónica (ERC) endémica no asociada a diabetes e hipertensión.
- Clínicamente presenta poca o nula proteinuria e hipertensión leve o nula.
- Es altamente prevalente y de elevada mortalidad en la costa del Pacífico de Centroamérica.

Insuficiencia Renal Crónica

**ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA (ERC):
MUY FRECUENTE
(1 de cada 10 adultos)
10-13%**

**ESTADIO 5
(diálisis)**

ESTADIO 4

ESTADIO 3

ESTADIO 2

ESTADIO 1

**EXPUESTOS A
RIESGOS**

**APARENTEMENTE
SANOS**

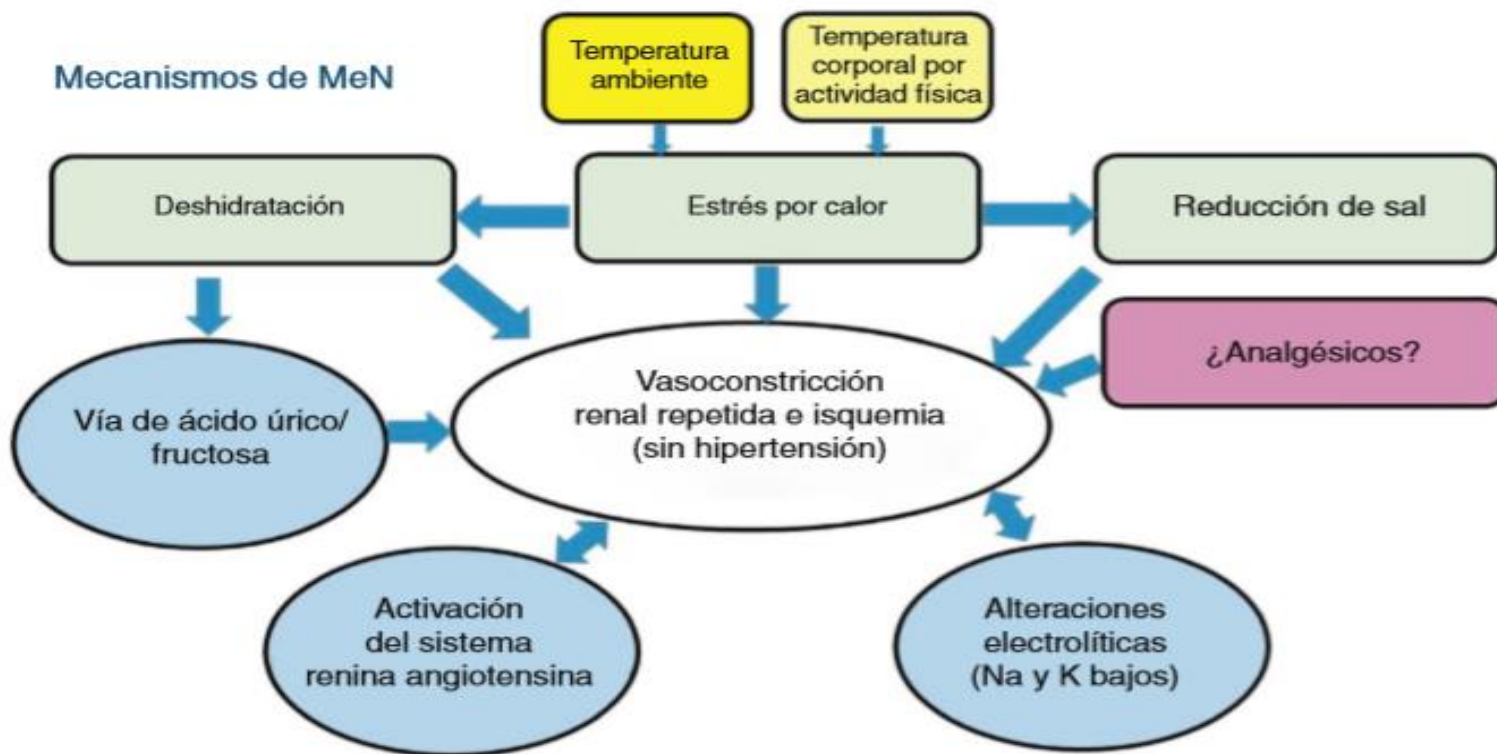
**INSUFICIENCIA RENAL
CRÓNICA
1.4-6.3%**

**FACTORES DE RIESGO
TRADICIONALES**

Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, obesidad, Dislipidemia Asociados al estilo de vida y al envejecimiento

| Estadio | Filtrado Glomerular (FG) | Síntomas, descripción, actuación... |
|---------|--------------------------|--|
| 1 | Mayor de 90 | No se presentan síntomas. Control periodico de la enfermedad. Diagnóstico y tratamiento de la causa subyacente (ej:diabetes). Actuación para evitar la progresión de la enfermedad. |
| 2 | 60-89 | Siguen sin presentarse síntomas. Controles periódicos y estimación del avance de la enfermedad. |
| 3 | 30-59 | Comienzan a presentarse signos y síntmas derivados de la enfermedad renal, tales como anemia o trastornos del metabolismo mineral. En este estadio, comienza la evaluación y tratameinto de las complicaciones de la ERC. Prevención del riesgo cardio vascular. |
| 4 | 15-29 | Igual que el anterior estadio. Si procede, preparación para el Tratamiento Sustitutivo Renal. |
| 5 | Menor de 15 | Si procede, Tratamiento Renal Sustitutivo. Prevención cardiovascular. |

Mecanismos propuestos de lesión renal crónica en la NM



- La etiología no está del todo clara, es consenso que factores ambientales y ocupacionales son determinantes, siendo el esfuerzo físico bajo stress térmico a un rol en la fisiopatología de la enfermedad.
- Se considera que la causa es multifactorial, otros factores de riesgo presentan algún peso, tales como agentes infecciosos (*Leptospira*), uso frecuente de analgésicos, susceptibilidad genética y determinantes sociales de salud.

| | |
|--|--|
| Agroquímicos y plaguicidas | <p>Glifosato (herbicida, quelante de metales)</p> <p>2,4-D (herbicida, ácido 2,4-diclorofenoxiacético y dioxina)</p> <p>Clorpirifós (insecticida, inhibidor de la colinesterasa)</p> <p>Cipermetrina (insecticida, modulador de los canales de sodio)</p> <p>Paraquat (herbicida, especie reactiva de oxígeno = produce radicales libres que reaccionan con el oxígeno formando radicales superóxido = necrosis tubular aguda)</p> |
| Exposición a metales y toxinas | <p>Cadmio</p> <p>Arsénico</p> <p>Plomo</p> <p>Sílice (de la quema de caña de azúcar)</p> <p>Ácido aristolóquico</p> <p>Antiinflamatorios no esteroideos (iatrogénicos)</p> |
| Causas metabólicas | <p>Hipocalemia</p> <p>Hiperuricemia</p> |
| Causas infecciosas | <p>Lesptospirosis</p> <p>Hanta virus</p> |
| Deshidratación recurrente y estrés térmico | <p>Rabdomiólisis subclínica</p> <p>Deshidratación con estimulación de vasopresina</p> <p>Deshidratación con activación de aldosa reductasa y fructocinasa en el túbulo renal</p> <p>Uricosuria</p> <p>Golpe de calor</p> |

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

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

4.5.3 Temperatura máxima promedio anual:

Distribución de la Temperatura Máxima Promedio Anual en Costa Rica.

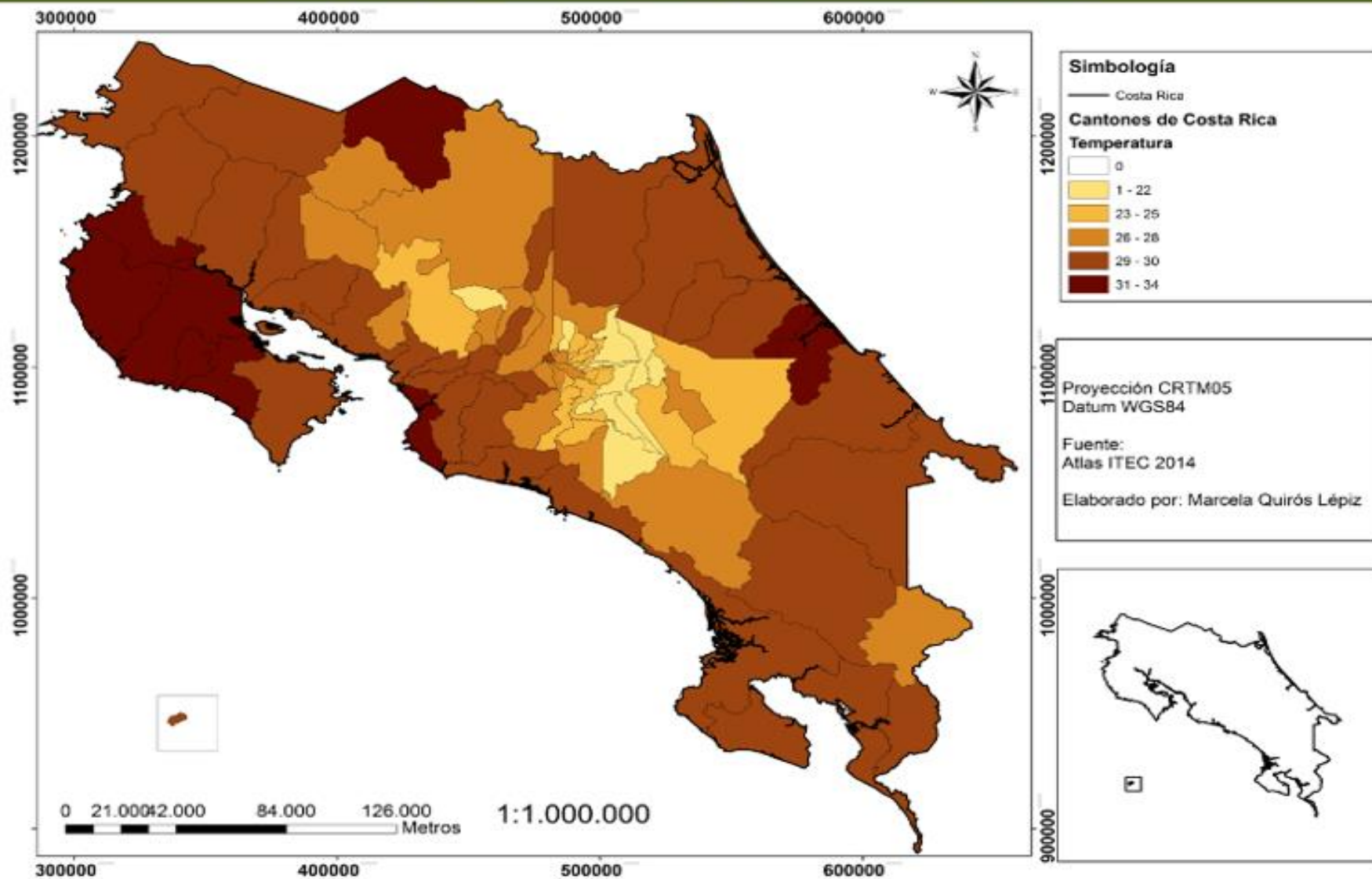


Figura 32. Distribución de la temperatura máxima promedio anual por cantón en Costa Rica.





- Regiones en donde se ha documentado la presencia de la nefropatía mesoamericana.

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.





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

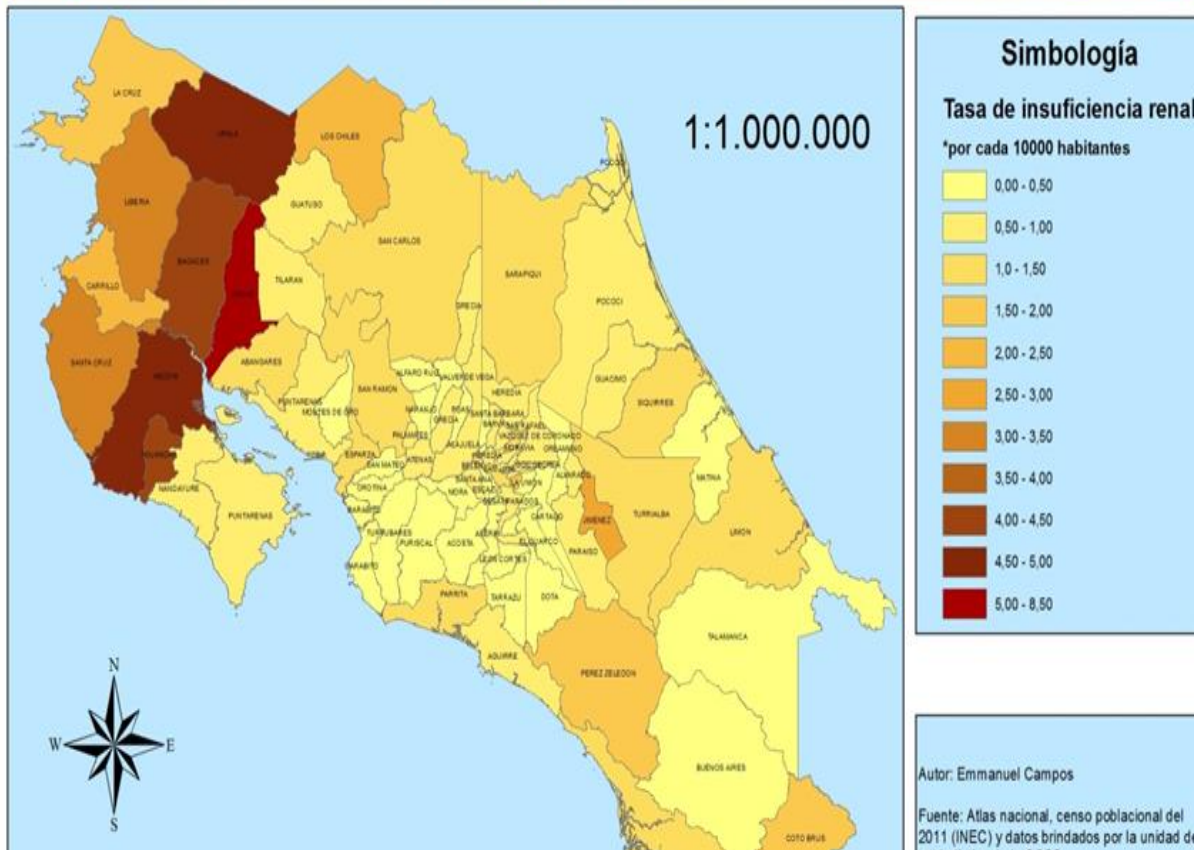


5th INTERNATIONAL CONGRESS ON ARSENIC IN THE ENVIRONMENT

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

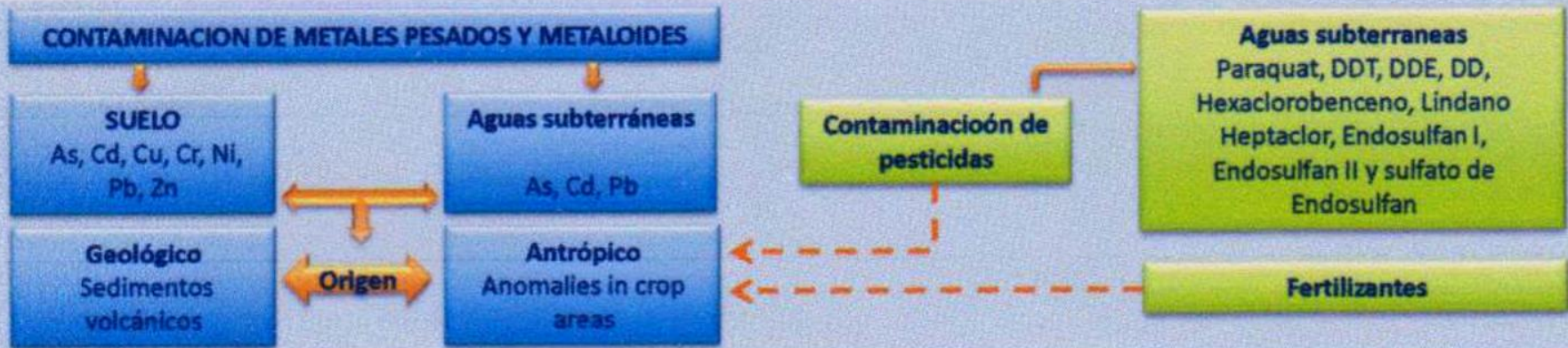
NM en Costa Rica por cantones para 2011

Mapa de tasa de insuficiencia renal para los cantones de Costa Rica en el 2011.



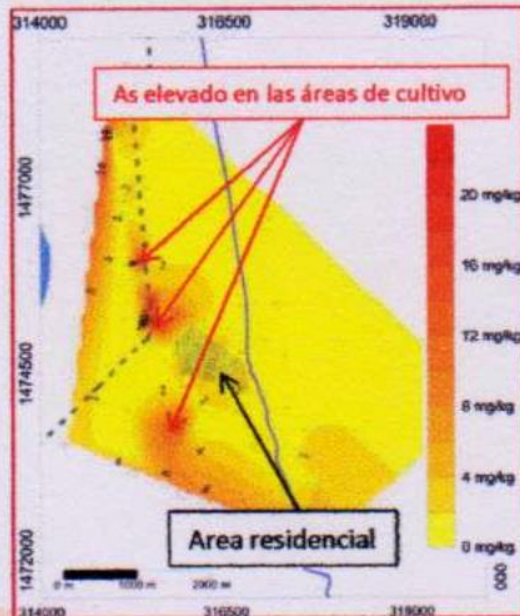
Statistical relationship between drinking water with arsenic, and the incidence of CKD as determined with a Pearson Correlation Coefficient of **0.791** with **p < 0.002**.

CONTAMINACIÓN DE METALES PESADOS Y DE PESTICIDAS EN LA COMUNIDAD CIUDAD ROMERO, REGION DEL BAJO LEMPA, EL SALVADOR, 2013

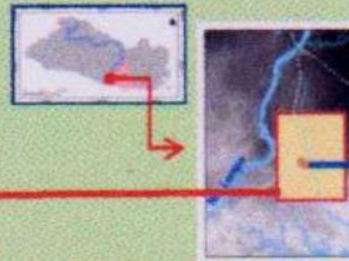


CIUDAD ROMERO

Contaminación de Arsénico en suelo de viviendas y áreas de cultivos



Parcelas estudiadas

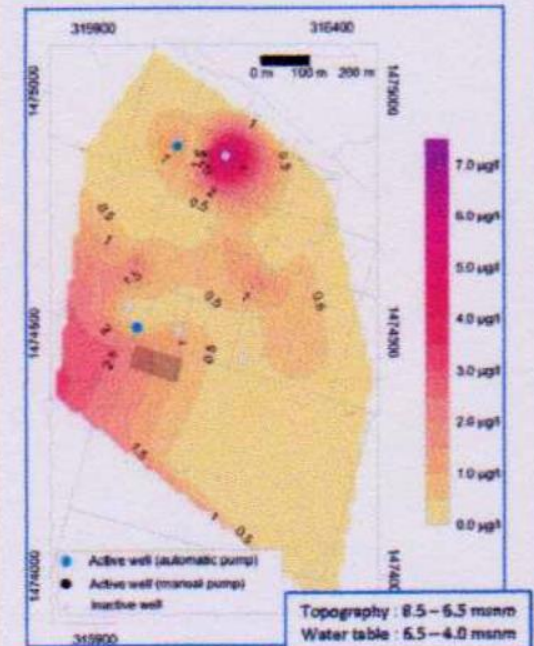


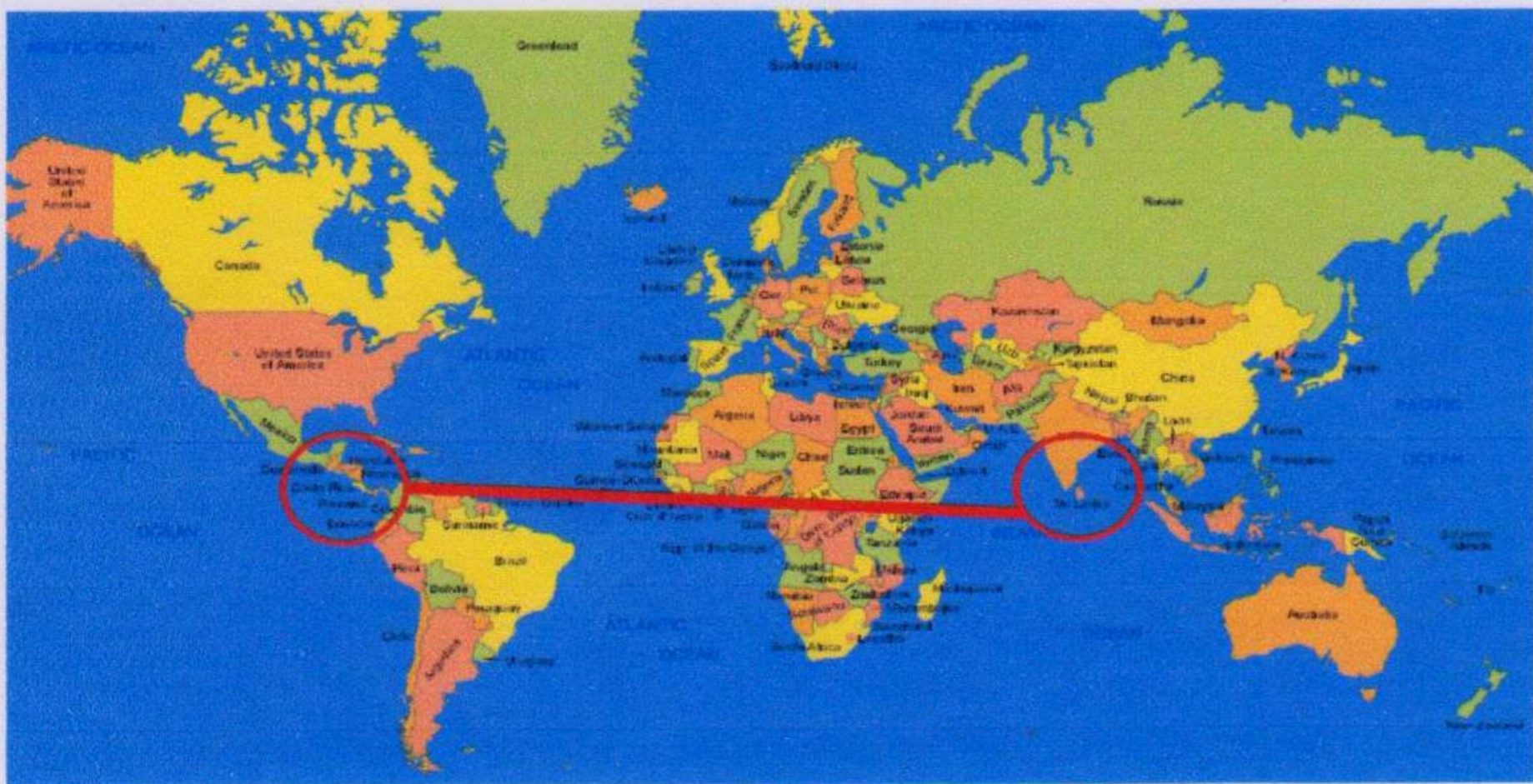
Metales pesados en suelo (mg/kg)

| Elemento | n | Min | Max | Límite permisible en áreas de cultivo(1) |
|----------|-----|-------|--------|--|
| As | 126 | 0 | 24.07 | 12 |
| Cd | 126 | 0.002 | 0.362 | 1.4 |
| Cu | 126 | 0.02 | 54.8 | 63 |
| Cr | 126 | 0 | 52.72 | 64 |
| Ni | 126 | 0 | 3.927 | 50 |
| Pb | 126 | 0 | 47.24 | 70 |
| Zn | 126 | 0 | 175.89 | 200 |

(1) Canadian Environmental Quality Guidelines

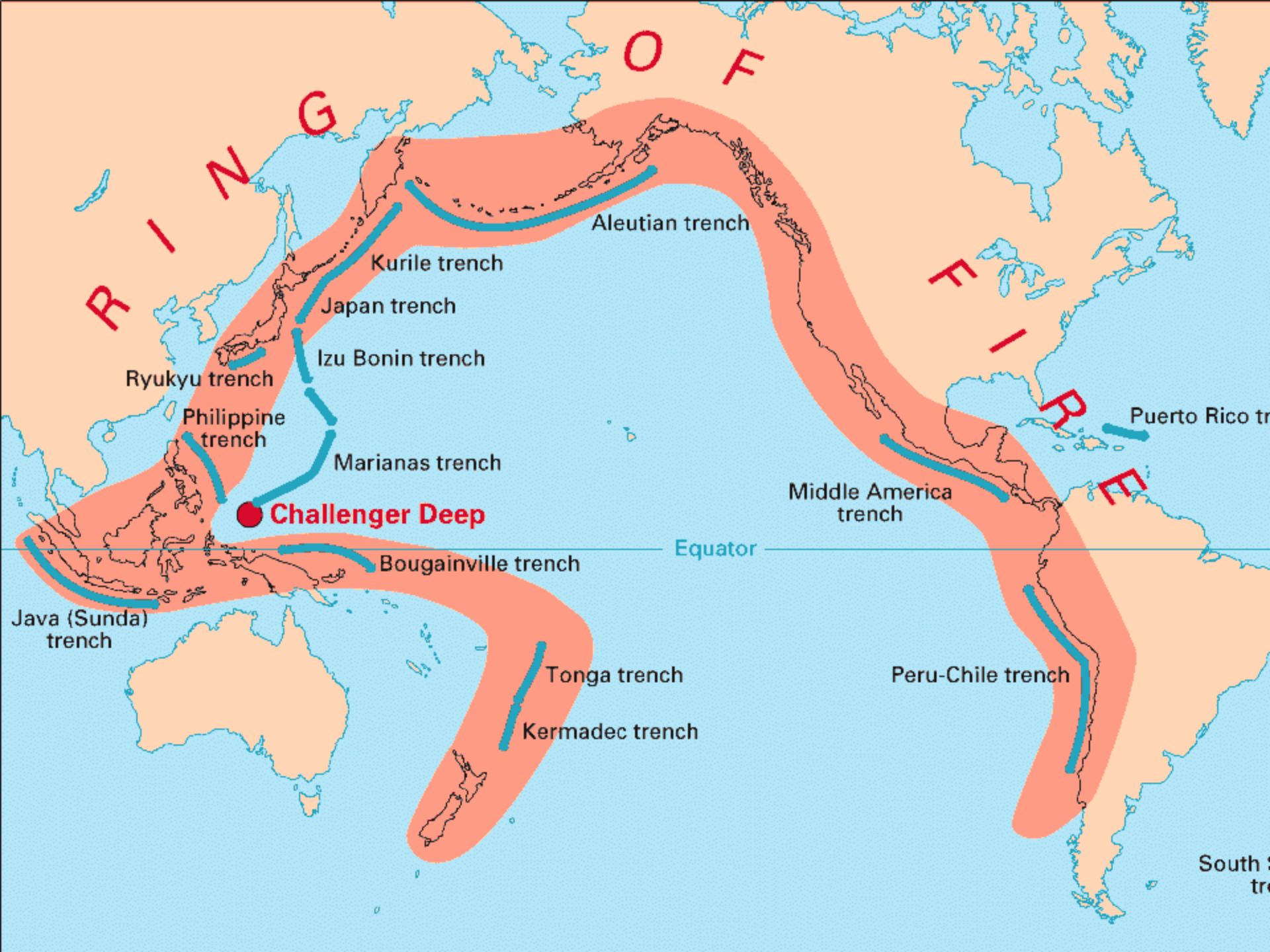
Contaminación de Paraquat en áreas residenciales y aguas subterráneas (Pozos de las viviendas)





“Sri Lankan Agricultural Nephropathy”

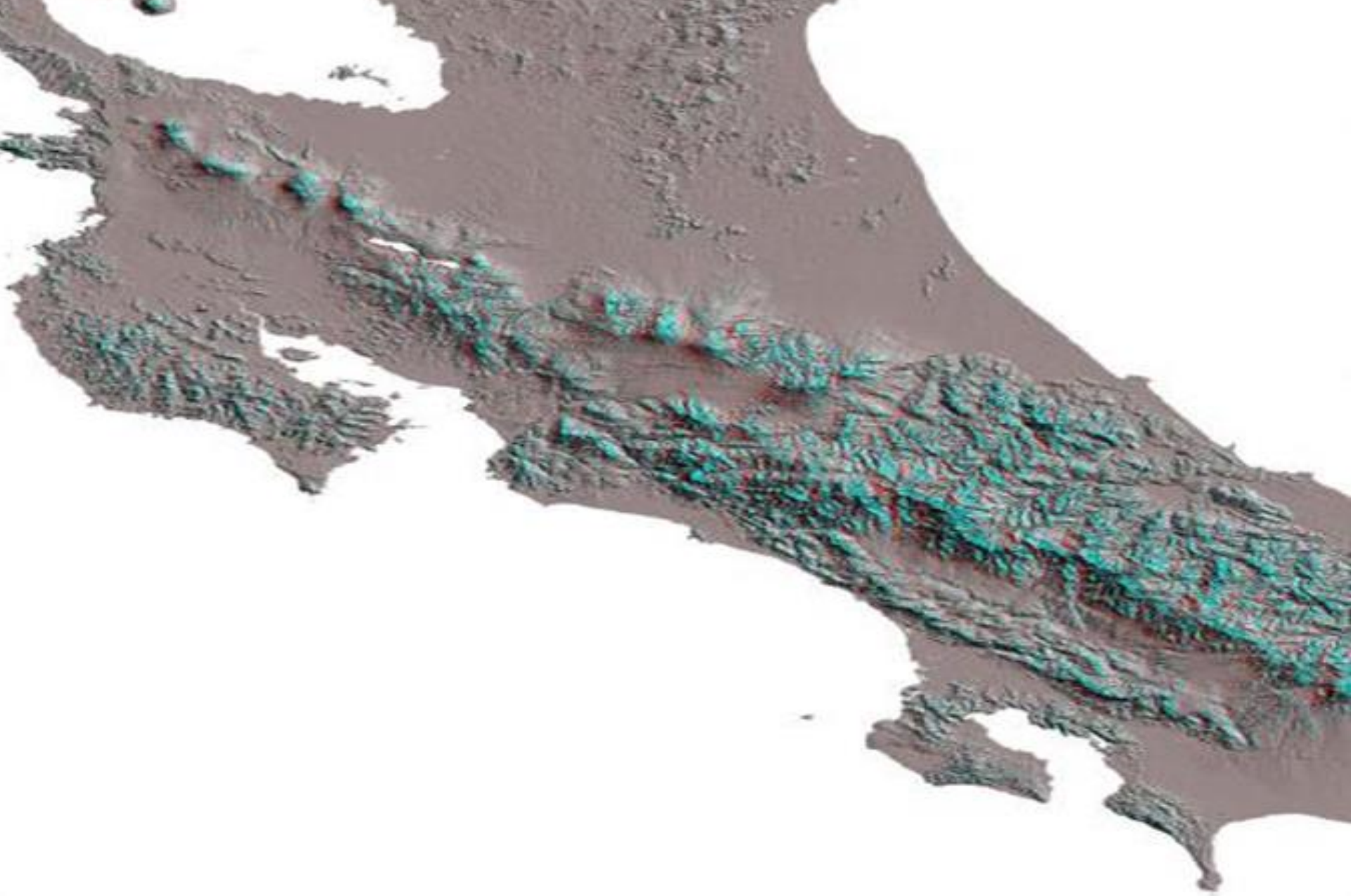
- North Central Province.
- Alta prevalencia de ERC de causa desconocida.
- Predominante en hombres agricultores.
- Nefritis intersticial crónica.
- De etiología multifactorial: arsénico, cadmio, residuos de pesticidas, agua dura + características de los suelos.



Nube de polvo del Sahara







Virginia Montero, PhD

Instituto Tecnológico de Costa Rica



Causas de la quema de azúcar.

- Se ha demostrado suficientemente que cuando se efectúa la quema de caña se produce una contaminación, que puede ser visualizada comúnmente al observar la lluvia de cenizas sobre toda la región. Estas cenizas van acompañadas de una serie de gases no visibles y humo que interfieren principalmente el funcionamiento pulmonar, agravando la bronquitis crónica, la enfermedad obstructiva ventilatoria crónica, el enfisema pulmonar y el asma bronquial.
- El anhídrido sulfuroso producido al unirse con el agua de la atmósfera forma las llamadas lluvias ácidas que tienen un alto poder corrosivo sobre diversas superficies (autos, casa, estantes, etc.), además de manchar la ropa, crear contaminación de tipo estético (basura).

Llenado de Encuestas/ Requisito Ético



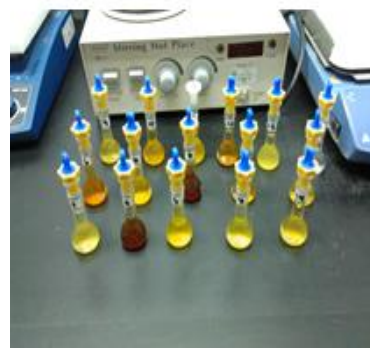
Digestión



Toma de muestras de pelo



Aforo de las muestras y lectura



Valores para la población en pelo

valores de ref (SJ) / Agua Caliente

| 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 |

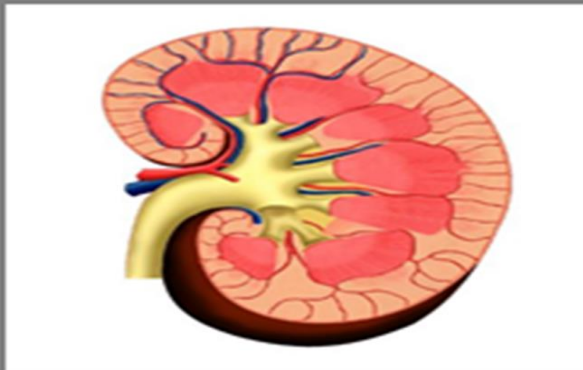
- El 50 % de los pacientes tenían valores de arsénico en pelo de 0,445 mg/Kg a 0,995 mg/kg , siendo los niños los mas afectados.
- Estos pacientes tenían los siguientes biomarcadores de función renal:

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 |

Diferencia es la predicción del daño renal

CISTATINA C



Nuevo marcador de la Tasa de Filtración Glomerular, TFG, se considera el mejor indicador de la función del riñón y su valor se altera antes de la aparición de síntomas de fallo renal.

Creatina. Cuando el riñón ya está funcionando al 50% de su capacidad

Determinación de la relación entre tóxicos ambientales y factores epigenéticos

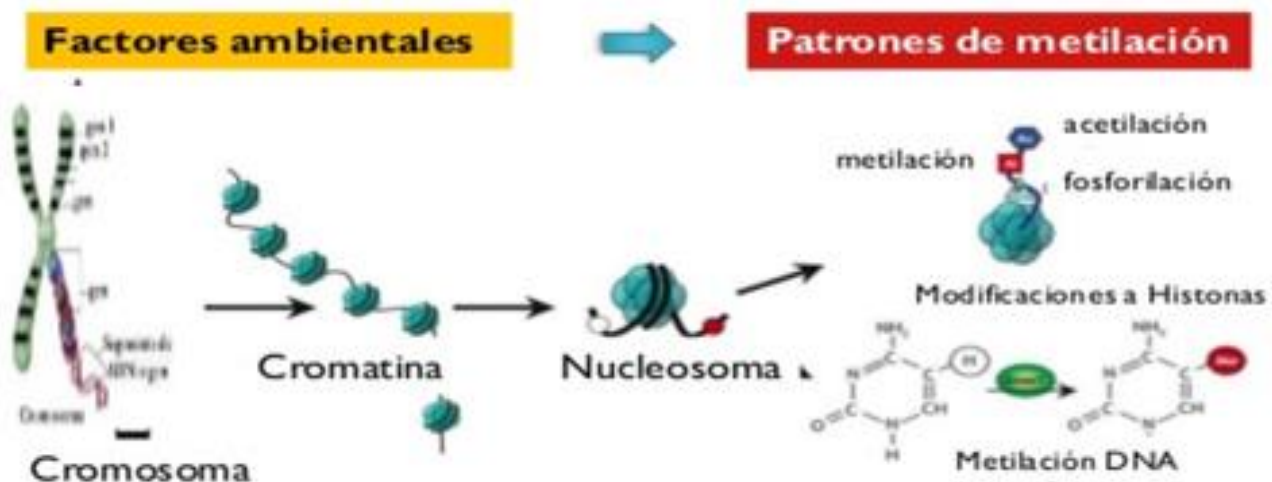
| Esquema del riesgo toxicológico | Características físico químicas, toxicológicas, de órgano y tejido blanco del tóxico a evaluar. Revisión bibliográfica y de bases de datos | Emisión del tóxico: Caracterización de la fuente | Vía de entrada del tóxico por monitoreo ambiental: (agua, suelo, aire) | Indicadores de tóxicos absorbidos: Biomarcadores y órganos blanco | Efectos biológicos: Deterioro manifiesto de la salud |
|--|--|--|--|---|---|
| Propuesta metodológica | Esta etapa ya se cumplió | -Se buscaran nefrotóxicos en el suelo, y su Bioaccesibilidad | -Establecimiento de la vía de entrada (Se hará II semestre de 2016, visualización de vientos y SIG) | Se determinará por medio del Análisis de Metilación del ADN de los pacientes escogidos. | Presencia de Nefropatía Mesoamericana en los pacientes ya diagnosticados. |



Propuesta Proyecto

Determinación de la relación (estadística) entre tóxicos ambientales y factores epigenéticos poblacionales con la Nefropatía Mesoamericana para Costa Rica.

Regulación Epigenética

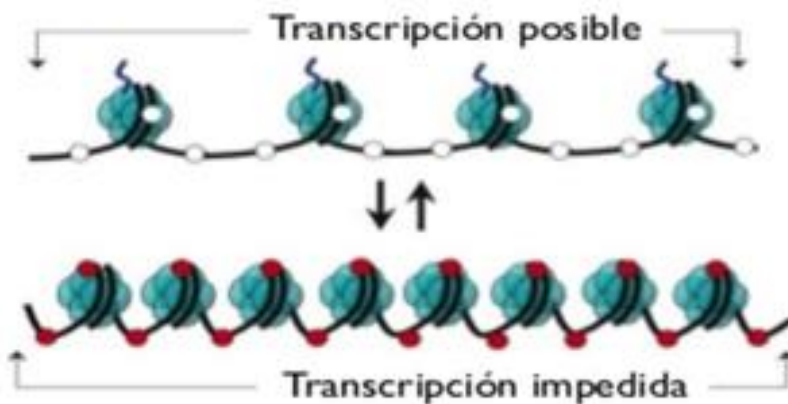


Genes "encendidos"

- cromatina abierta
- citosinas no metiladas
- histonas acetiladas

Genes "apagados"

- cromatina condensada
- citosinas **metiladas**
- histonas desacetiladas



Rubi Medina

- ***“Determinación del peor escenario de riesgo toxicológico de la insuficiencia renal crónica en Costa Rica basado en factores ambientales con relación al cultivo de caña de azúcar”***

Modelo predictivo mediante una ecuación que permitió "predecir" el valor de "Y" una vez conocidos los valores de "X1", "X2" .. "Xk"; con el fin de conocer o explicar mejor los mecanismos de esa relación.

Se trata de modelos explicativos, muy utilizados cuando se busca encontrar qué variables afectan a los valores de un parámetro fisiológico, o cuáles son los posibles factores de riesgo que pueden influir en la probabilidad de que se desarrolle una patología.

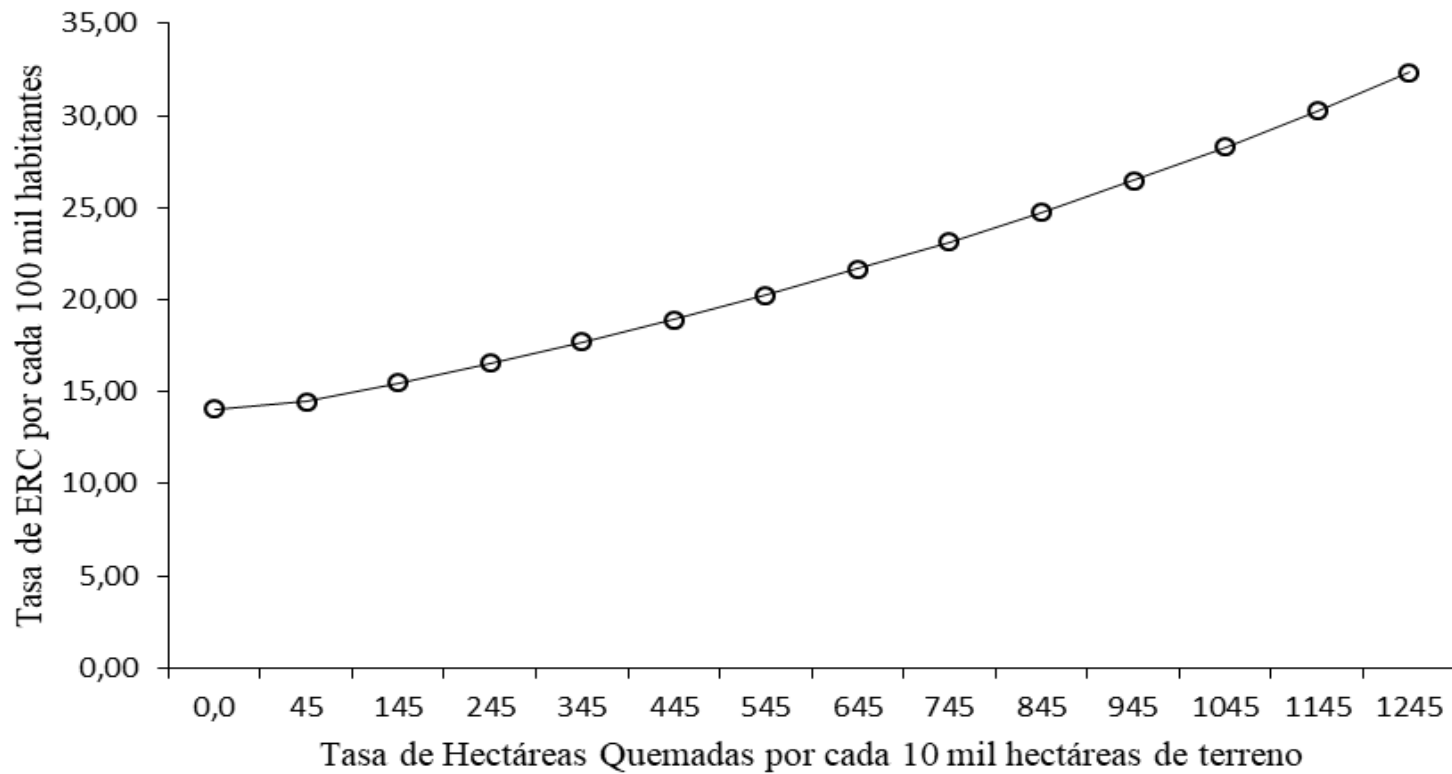
Una vez escogidas las variables de incidencia toxicologica y estudiada la viabilidad de obtención de las mismas, fueron seleccionadas las siguientes:

- Tasa de incidencia insuficiencia renal crónica por cantón. CR
- Altura del cantón sobre el nivel de mar.
- Temperatura máxima promedio anual.
- Humedad relativa promedio anual.
- Índice de Desarrollo Social (IDS).
- Hectáreas cultivadas de caña de azúcar.
- Hectáreas quemadas de caña de azúcar.
- Presencia registrada en algún momento de arsénico en el agua (como marcador de ocurrencia en el suelo).

Modelo de Regresión Multivariada de Poisson

Resultados de la prueba de Correlación de Pearson entre variables explicativas.

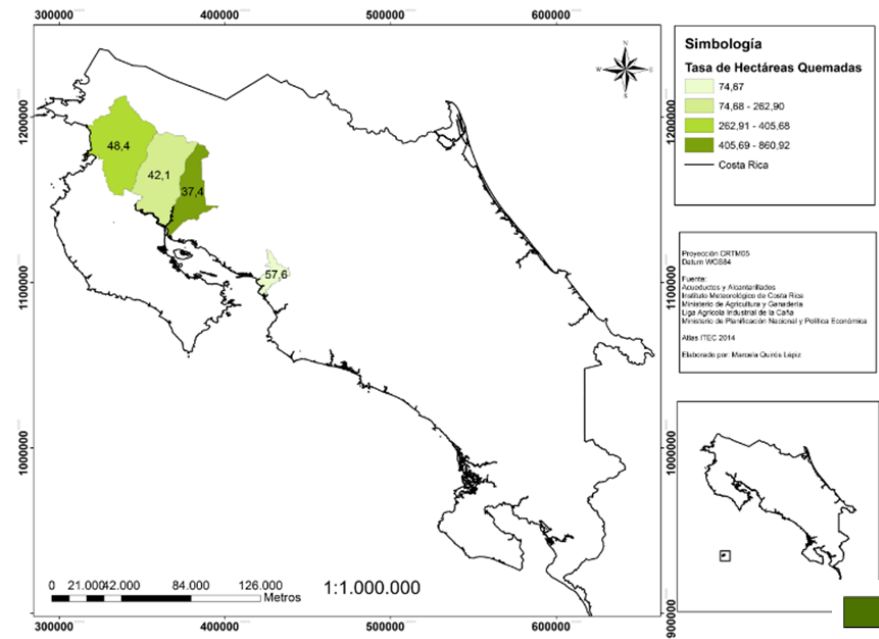
| Parámetro | IDS promedio | Temperatura Máxima promedio | Altura | Humedad Relativa Promedio | Tasa de Hectáreas Cultivadas | Tasa de Hectáreas Quemadas |
|------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| Temperatura Máxima Promedio | -0,429 ^a 0,000 ^b | | | | | |
| Altura | 0,590 ^a 0,000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



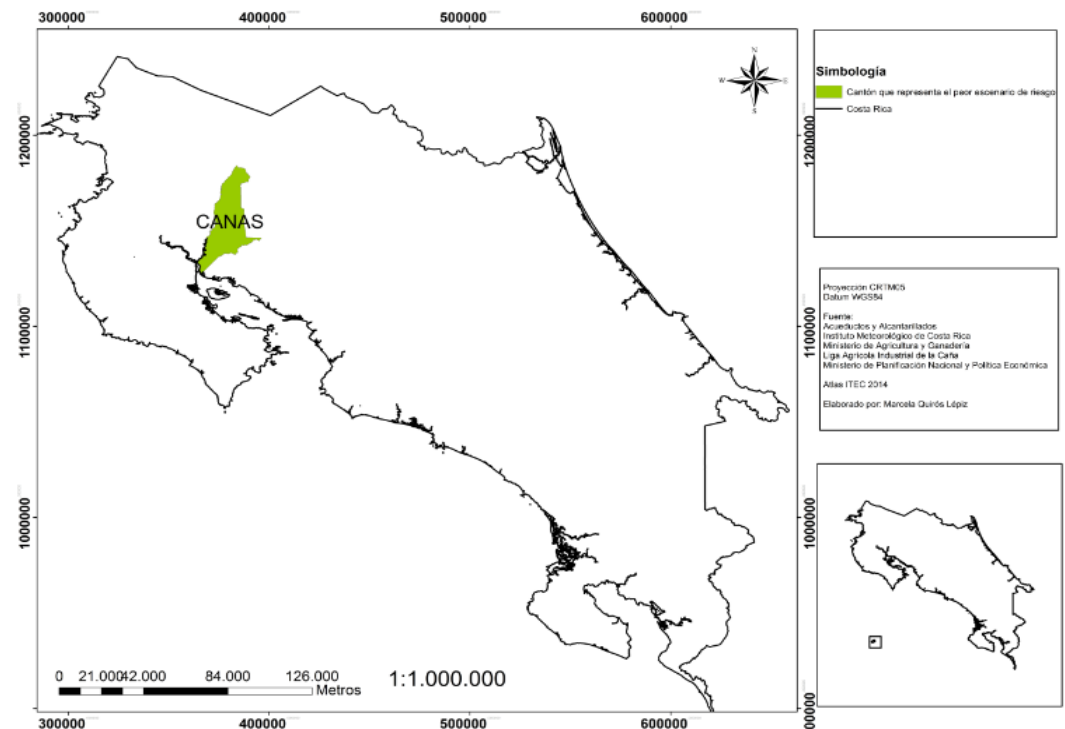
- Zona A: La zona que satisface en mejor medida las condiciones del peor escenario de riesgo y tiene una tasa de incidencia alta.
- Zona B: La zona que cumple en mejor medida las condiciones peor escenario de riesgo pero tiene una tasa de incidencia baja.
- Zona C: El cantón blanco (un cantón sin las características de riesgo).

En los cantones de Cañas, Esparza y El Guarco.

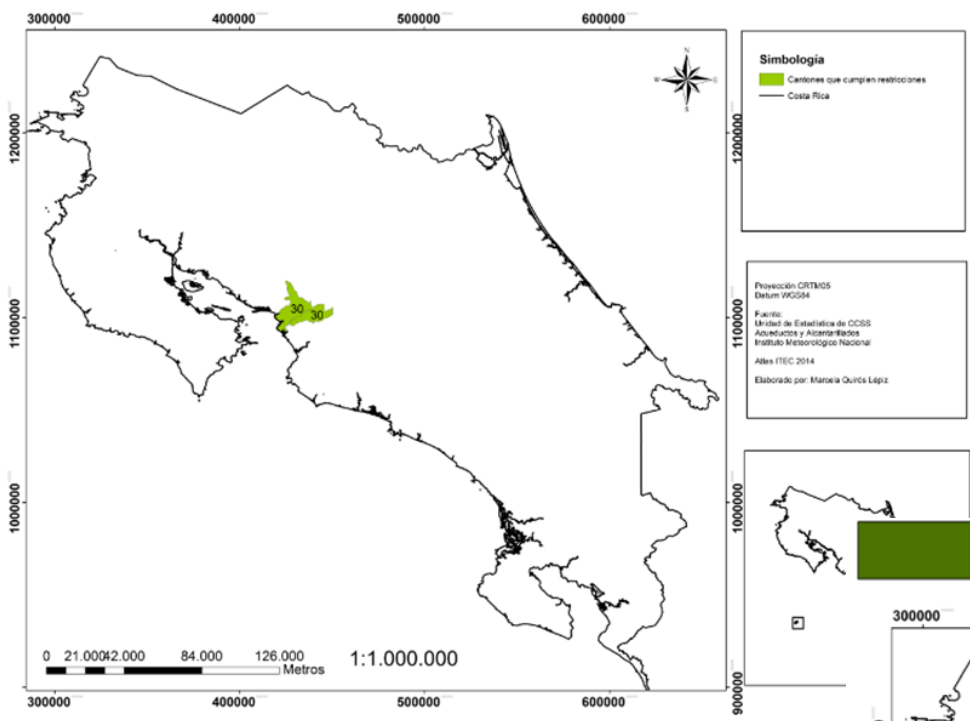
Cantones de Costa Rica que ha presentado Arsénico positivo, con la temperatura máxima posible categorizados según la tasa de hectáreas que queman y etiquetado según el valor del IDS



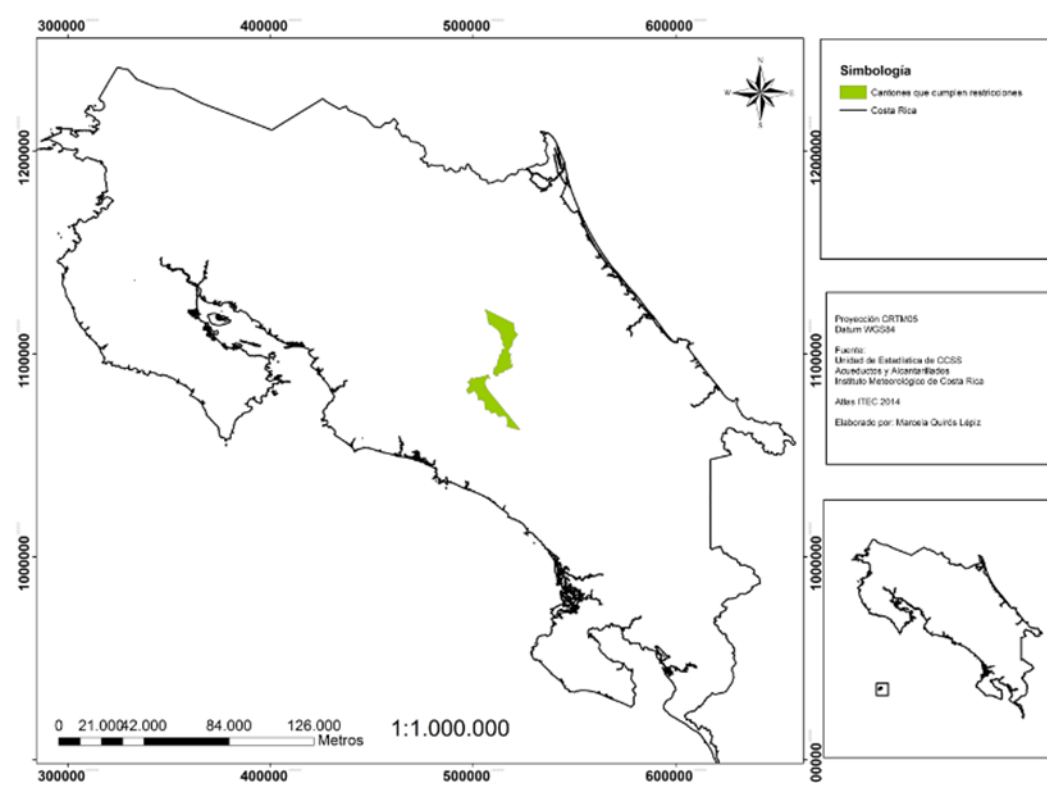
Cantones de Costa Rica que presenta el Peor Escenario de Riesgo Basado en Factores Ambientales



Cantones de Costa Rica que presenta una tasa de Incidencia de IRC no atípica y presencia de Arsénico con la menor Humedad Relativa presente y la mayor temperatura disponible.



Cantones de Costa Rica que presenta una tasa de Incidencia de IRC no atípica sin presencia de Arsénico, con la mayor humedad presente y la temperatura más baja disponible





- Se propone trabajar en la relación entre compuestos inorgánicos de la zona como metales pesados nefrotóxicos del suelo, plaguicidas en el suelo y el daño epigenético en el ADN de los pacientes en la incidencia de los tóxicos a nivel de expresión o silenciamiento de genes específicos, lo que se traduce en una disminución de una capacidad específica.

Actividades del Proyecto

- ❖ Medición de la concentración y la biodisponibilidad de metales pesados nefrotóxicos: As, Cd, Pb, V, del suelo en modelo suino: Center for Environmental Geochemistry, British Geological Survey, Keyworth, Nottingham, UK.
- ❖ Dr Michael Watts Head of Inorganic Geochemistry (Centre for Environmental Geochemistry, UK)

- ❖ Determinación del daño epigenético en el ADN de los pacientes: Laboratory of Human Environmental Epigenetic. Harvard School of Public Health; School of Biological and Population Health Sciences, Oregon State University.
- ❖ Dra Molly Kyle y el Grupo de Epigenética de la U de Oregón.
- ❖ Dr Andrés Cárdenas Laboratory of Human Environmental Epigenetic. Harvard School of Public Health

Investigación Transdisciplinaria:

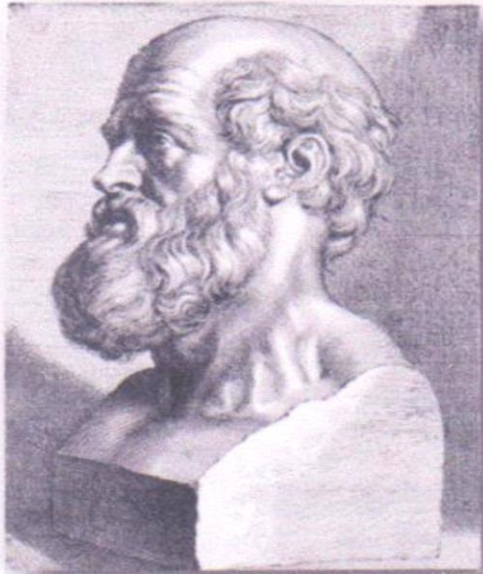
- Microbiólogos
- Biotecnólogo
- Físico Atmosférico
- Químico
- Meteorólogo
- Geólogo
- Agrónomo

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 Baccairelli, 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