



Recomendaciones para la toma de decisiones basado en el Tercer Taller Internacional sobre la Enfermedad Renal Crónica no tradicional o de etiología desconocida en Mesoamérica y otras regiones

Policy paper

Claudio Monge Hernández, M.Ev.¹, Jennifer Crowe, MPH, Ph. D., Agnes Soares da Silva, MD¹, MScPH, Ph.D.²

¹ Programa SALTRA, Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

² Organización Panamericana de la Salud (OPS) (jubilada)

Presentación

La Enfermedad Renal Crónica no tradicional o de etiología desconocida (ERCnt) **es un padecimiento crónico y degenerativo del riñón que no responde a causas comunes como la diabetes y la hipertensión.** Aunque no está claro si es la misma enfermedad en todas las regiones del mundo, se han descrito en las comunidades rurales a lo largo de la costa del Pacífico de Mesoamérica y en regiones específicas de Sri Lanka e India.

La enfermedad parece ser más frecuente en trabajadores de campo en climas cálidos y tropicales, afectando principalmente a trabajadores agrícolas. En Centroamérica, los casos son predominantemente entre individuos masculinos jóvenes, quienes presenta un daño renal que suele ser silencioso hasta las fases más graves de la enfermedad.

En la región mesoamericana, la enfermedad ha devastado muchas de las comunidades donde existe y ha abrumado a los sistemas de salud en los países afectados, causando morbilidad desconocida y decenas de miles de muertes en los últimos 20 años, principalmente sobre la costa pacífica centroamericana.

Continúa en página 3.



Índice

Recomendaciones para la toma de decisiones basado en el Tercer Taller Internacional sobre la Enfermedad Renal Crónica no tradicional o de etiología desconocida en Mesoamérica y otras regiones	1
Recommendations for decision making related to CKDu based on Third International Workshop on Chronic Kidney Diseases of Uncertain/Non-traditional Etiology in Mesoamerica and Other Regions.....	9
La obesidad altera la respuesta proteómica ovárica a la exposición a zearalenona	15

Centros SALTRA

Una de las principales acciones de esta fase del Programa SALTRA es la constitución y fortalecimiento de Centros de Salud Ocupacional y Ambiental (Centros SALTRA), en las universidades colaboradoras del Programa. Hoy día estos Centros SALTRA son una realidad en ocho universidades de la región:

- »1. Centro Nacional de Guatemala, ubicado en el Departamento de Toxicología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la **Universidad de San Carlos de Guatemala (USAC)**;
- »2. El Centro Nacional de El Salvador, ubicado en la Facultad d Química y Farmacia de la **Universidad de El Salvador** en la Ciudad de San Salvador, Departamento de San Salvador;
- »3. Centro Nacional de Honduras, encuentra ubicado en el Centro de Investigación y Desarrollo en Salud Trabajo y Ambiente (CIDSTA) de la Facultad de Ciencias Médicas de la **Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH)**;
- »4. Centro Nacional de Nicaragua, ubicado en el Centro de Investigación, Salud, Trabajo y Ambiente (CISTA) de la **Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León (UNAN-León)** en León, Nicaragua;
- »5. El Centro Nacional de Costa Rica, ubicado en la Escuela de Ingeniería en Seguridad Laboral e Higiene Ambiental del **Instituto Tecnológico de Costa Rica** en Cartago, Costa Rica;
- »6. Centro SOA de Panamá: La sede del equipo nacional se ubica en el Centro de Investigación e Información de Medicamentos y Tóxicos (CIIMET) de la Facultad de Medicina situada en el Campus Universitario Octavio Méndez Pereira de la **Universidad de Panamá**;
- »7. y el Centro Regional se encuentra ubicado en el Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET) de la **Universidad Nacional de Costa Rica**, en Heredia, Costa Rica.

Con la creación de sus Centros, el Programa SALTRA ha generado acciones que no sólo han permitido su maduración y crecimiento como Programa, sino que también han puesto al servicio de la sociedad el aprendizaje adquirido, gestionando y transfiriendo todo el conjunto de conocimientos hacia diferentes actores del ámbito público y privado.

Visítenos, sea parte de esta red de trabajo, <http://www.saltra.una.ac.cr/>



Las causas específicas de la enfermedad aún no están totalmente claras, lo que crea una enorme necesidad de investigación, atención al paciente e intervenciones socioeconómicas que solo pueden abordarse adecuadamente a través de la colaboración internacional e interdisciplinaria. Los esfuerzos de investigación internacionales han logrado realizar a la fecha tres talleres internacionales que reúne a la comunidad científica. El más reciente fue el Tercer Taller Internacional sobre Enfermedades Renales Crónicas de Etiología Desconocida/ No Tradicional en Mesoamérica y Otras Regiones en 2019. La asistencia fue mayor y más diversa que los talleres anteriores con 137 participantes de 15 países.

Dentro de los objetivos del Taller está **actualizar el conocimiento y las brechas de conocimiento relacionadas con la ERCnt y la construcción de agendas de investigación**. Asimismo, también se **recopilaron recomendaciones que puedan ser utilizadas por los responsables políticos para mejorar la prevención y el tratamiento** de la epidemia de ERCnt basado en el estado actual del conocimiento científico.

El presente documento sistematiza estas recomendaciones para la toma de decisiones, estas fueron elaboradas por los diferentes grupos de trabajo del Taller del 2019. Estas se agrupan en líneas temáticas, pero pueden leerse como interdependientes y no están necesariamente en el mismo orden en que aparecen en el informe principal; puede ser leídas en su contexto en el [reporte principal del encuentro](#).

Recomendaciones para la toma de decisiones

Fortalecer la gobernanza

1. **Utilizar el enfoque de Salud en Todas las Políticas (HiAP, por sus siglas en inglés) para crear voluntad política y apoyo a las políticas e intervenciones**, este busca mejorar la salud integrándola en todos los sectores y ámbitos políticos, así como en las políticas sanitarias para reconocer y apoyar los objetivos de desarrollo de otros sectores, reconociendo la naturaleza interdependiente del desarrollo social, económico y medioambiental;
2. **Integrar los mecanismos políticos de los países de la región para fortalecer el apoyo a acciones e intervenciones concertadas**, como en el Sistema de Integración Centroamericana (SICA) y sus foros ministeriales y consultivos;



3. Promover y brindar apoyo institucional a los esfuerzos de investigación para comprender mejor las causas subyacentes de la ERCnt y desarrollar estrategias eficaces de prevención y tratamiento. Esto puede implicar la colaboración entre investigadores, proveedores de atención sanitaria, funcionarios de salud pública y otras partes interesadas pertinentes;
4. Proporcionar los recursos para la **sostenibilidad de los sistemas de vigilancia de la ERCnt** (por ejemplo, gobernanza institucional, recursos humanos adecuados, capacidad de laboratorio y fondos presupuestarios suficientes).

Marco jurídico

1. Crear y hacer cumplir leyes que **protejan contra los riesgos y las condiciones laborales y ambientales inseguras**, en particular las que exponen a las personas a estrés térmico indebido, trabajo físico duro indebido, prácticas de hidratación y protección inadecuadas contra los agroquímicos;
2. Crear o **fortalecer mecanismos institucionales multidisciplinares e intersectoriales para la toma de decisiones y el desarrollo de políticas sobre la ERC/ERCnt** para implementar intervenciones más integrales (por ejemplo, mejorar el acceso a la atención médica para el diagnóstico temprano de la ERC/ERCnt y la terapia de reemplazo renal para pacientes con enfermedad en etapa terminal; desarrollar estrategias sólidas y específicas de prevención y promoción de la salud en diferentes entornos y para diferentes categorías de trabajo);
3. **Fortalecer** los mecanismos de **seguridad y protección sociales** para dar cobertura a los pacientes con ERCnt y sus familias, incluida la revisión de las disposiciones y normativas relativas a los contratos sociales y las condiciones de trabajo, como el pago por producción y las prácticas temporales y de subcontratación que puedan afectar a la exposición a los riesgos medioambientales;
4. **Mejorar y hacer cumplir el marco jurídico** para evitar la exposición innecesaria a agentes nefrotóxicos conocidos, como, algunos plaguicidas altamente peligrosos, entre otros.



Investigación y evidencias

1. Los resultados de la investigación y el seguimiento y vigilancia de la enfermedad aportan las **evidencias** necesarias **para elaborar planes y políticas estratégicas** de prevención y control de la enfermedad.
2. Proporcionar los recursos y mecanismos institucionales para incorporar la **toma de decisiones basada en la evidencia** en el proceso de formulación de políticas (por ejemplo, procesos formales para revisar la literatura científica y los informes del sistema de vigilancia y compartir la información resumida regularmente con todas las partes interesadas pertinentes).
3. Desarrollar **directrices nacionales claras que incorporen la mejor evidencia basada en el conocimiento a las políticas, programas y actividades para la ERCnt**, incluidas las prácticas clínicas, las actividades de vigilancia y tamizaje, y las intervenciones a nivel comunitario.

Detección, seguimiento y vigilancia

1. Elaborar **directrices nacionales claras** para poner en marcha sistemas de vigilancia de la ERCnt centrados en las comunidades con mayor vulnerabilidad a la enfermedad, y que utilicen diferentes enfoques y estrategias para identificar casos **sospechosos** (por ejemplo, resultados de estudios de prevalencia que utilicen marcadores inespecíficos de la enfermedad), casos **probables** (por ejemplo, resultados del tamizaje de trabajadores con marcadores específicos de la enfermedad) y casos **confirmados** (por ejemplo, registros de la enfermedad).
2. Un **sistema de vigilancia de la ERCnt** requiere el uso de **estrategias e instrumentos específicos**. No obstante, debe integrarse en los **mecanismos existentes de vigilancia sanitaria** de las enfermedades crónicas para garantizar la sostenibilidad y la confianza en el sistema.
3. Existen pruebas convincentes de que la enfermedad está relacionada principalmente con el trabajo, sobre todo en las comunidades agrícolas, pero no exclusivamente. Por lo tanto, debe darse prioridad al desarrollo de **sistemas de vigilancia fiables en el lugar de trabajo**. Además, reforzar la capacidad del sector sanitario para incorporar **el tamizaje de las personas trabajadoras en los centros de atención primaria**, ya que gran parte de la población activa trabaja sin contrato o con contratos temporales, lo que supone una barrera para la detección temprana y seguimiento de los lugares y actividades de mayor riesgo.



4. **Monitorear los avances en la implementación de los sistemas de vigilancia** con fines de rendición de cuentas, así como proporcionar información que ayude a mejorar el sistema de manera permanente.
5. Proporcionar mecanismos para **difundir el análisis interpretado de los datos** recogidos por el sistema y hacer el mejor **uso posible de los resultados para proteger a las poblaciones** en condiciones vulnerables con políticas, programas y actividades adecuados.

Práctica clínica y atención al paciente

1. Elaborar y aplicar **guías clínicas basadas en la mejor evidencia disponible** para pruebas diagnósticas, tratamiento y terapia de remplazo renal.
2. Ampliar la **infraestructura médica necesaria para atender a los pacientes con ERCnt, en particular las instalaciones que puedan realizar biopsias renales**; ampliar y modernizar la capacidad para proporcionar terapia renal sustitutiva.
3. Formar e incorporar **más nefrólogos a los centros sanitarios públicos** para **mejorar el acceso** a la atención sanitaria especializada.
4. **Formar a los médicos de atención primaria y a otros profesionales sanitarios de los centros de atención primaria** en las mejores prácticas clínicas y de laboratorio para detectar y tratar adecuadamente a los pacientes en las primeras fases de la ERCnt.

Divulgación y sensibilización de la comunidad

1. **Desarrollar campañas educativas** para ampliar la concienciación y el reconocimiento de la ERCnt entre las poblaciones afectadas y las instituciones que las atienden.
2. **Colaborar con las personas y comunidades afectadas para conocer** sus prioridades en relación con el manejo de la ERCnt.
3. **Informar e implicar a las comunidades afectadas en el proceso de toma de decisiones** relativas a la seguridad social, las estrategias de salud pública y las intervenciones a través de mecanismos formales e informales de representatividad para una buena gobernanza.

Intervenciones en la comunidad y en el lugar de trabajo



1. **Proporcionar protección en materia de salud y seguridad en el trabajo a la población trabajadora con altos niveles de exposición al calor**, garantizando un acceso adecuado a agua potable y promoviendo una hidratación apropiada, fomentando la realización de pausas de descanso frecuentes y reduciendo la exposición al calor en el entorno laboral (descanso y sombra).
2. **Reforzar los centros de atención primaria** en las zonas afectadas para **mejorar el acceso** a la atención sanitaria **de las personas trabajadoras que se encuentran en condiciones laborales no reguladas, informales o de subcontratación** en las regiones afectadas por el ERCnt.
3. **Proporcionar agua potable segura y adecuada en los hogares y reforzar la vigilancia de la salud medioambiental** para identificar y reducir los factores de riesgo medioambientales de la ERCnt.

Conclusiones

La ERCnt sigue siendo una crisis de salud pública y una comprensión clara de su etiología sigue siendo difícil de alcanzar. Las vidas que se han perdido y el costo para las familias y las comunidades no han disminuido a pesar de los avances en investigación, salud pública y esfuerzos clínicos en la última década. No obstante, la política pública puede tomar de decisiones para mejorar las vidas de las comunidades y familias con personas enfermas y que han perdido seres queridos mientras el misterio de las causas se resuelve. La rectoría de las instituciones públicas responsables de la salud pública, seguridad y asistencia social y agricultura debe orientar la colaboración entre instituciones y otros sectores, como el productivo y académico a nivel local, nacionales y regionales, que permitan generar las condiciones para reducir la incidencia de la enfermedad.

Reporte completo

Crowe, J.L., Joubert, B., Brooks, D.R. (2020). Report from the Third International Workshop on Chronic Kidney Diseases of Uncertain/Non-Traditional Etiology in Mesoamerica and Other Regions. Heredia, C.R.: SALTRA/IRET- UNA. (Serie Salud; Trabajo y Ambiente; n° 36). http://www.saltra.una.ac.cr/images/SALTRA/Documentacion/SerieSaludTrabajo/Documentos/36-CKDu-Report_FINAL_508.pdf

Otros documentos relevantes



Esta licencia permite a otros remezclar, adaptar, y construir sobre su trabajo no comercialmente, siempre y cuando le acreditan y licencian sus nuevas creaciones bajo los mismos términos

Wegman D, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Wesseling C (Eds). Mesoamerican nephropathy: Report from the second international research workshop. San José, Costa Rica, Nov. 18-20, 2015. Serie Salud; Trabajo y Ambiente; n° 33. Heredia, C.R.: SALTRA / IRET- UNA, 2016. ISBN 978-9968-924-33-7.

http://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/13142/MeN%202015%20Scientific%20Report%20high%20resolution_corregida.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH; On behalf of the Participants of the First International Research Workshop on the Mesoamerican Nephropathy. Resolving the Enigma of the Mesoamerican Nephropathy: A Research Workshop Summary. American Journal of Kidney Disease; 2014 Mar;63(3):396-404. doi: 0.1053/j.ajkd.2013.08.014. Epub 2013 Oct 17.

Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: A call for interdisciplinary research and action. American Journal of Public Health. 2013 Nov;103(11):1927-30. doi: 10.2105/AJPH. Epub 2013 Sep 12.

Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D (eds). Mesoamerican Nephropathy: Report from the First International Research Workshop. Heredia, Costa Rica: SALTRA/IRET-UNA, 2013. ISBN978-9968-924-06-1.

<http://www.repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/8584/seriesaludytrabajo10.pdf?sequence=1>



Recommendations for decision making related to CKDu based on Third International Workshop on Chronic Kidney Diseases of Uncertain/Non-traditional Etiology in Mesoamerica and Other Regions

Policy Paper

Claudio Monge Hernández, M.Ev.¹, Jennifer Crowe, MPH, Ph. D., Agnes Soares da Silva, MD¹, MScPH, Ph.D.²

¹ Programa SALTRA, Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

² Organización Panamericana de la Salud (OPS) (jubilada)

Presentation

Chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) **is a chronic, degenerative kidney disease that does not result from traditional causes such as diabetes and hypertension.** Although it is unclear whether currently reported hotspots result from the same disease in all regions of the world, it has been described in rural communities along the Pacific coast of Mesoamerica and in specific regions of Sri Lanka and India.

The disease appears to be more prevalent in field workers in hot, tropical climates, affecting mainly, but not only, agricultural workers. In Central America, cases occur predominantly among young male individuals, with kidney damage that is often silent until the most severe stages of the disease.

In Mesoamerica, the disease has devastated many of the communities where it exists and has overwhelmed health systems in affected countries, causing unknown morbidity and mortality in the last 20 years, mainly along the Central American Pacific coast.

The specific causes of the disease are still not known in their totality, creating an enormous need for research, patient care, and socioeconomic interventions that can only be adequately addressed through international and interdisciplinary collaboration.

International research efforts to date include the organization of three international workshops that brought together the scientific community to collectively address the problem. The most recent was the Third International Workshop on Chronic Kidney Diseases of Unknown/Nontraditional Etiology in Mesoamerica and Other Regions, held in San José, Costa Rica, in March 2019. Attendance was larger and more diverse than in previous workshops, with 137 researchers from 15 countries.



Much of the workshop was dedicated to **reviewing and systematizing the existing knowledge of the CKDu epidemics, identifying knowledge gaps, and building research agendas**. In addition, workshop objectives also included **compiling recommendations for policy makers to improve the prevention, early detection, and treatment** of CKDu based on the updated state of the science.

This document summarizes recommendations for decision making from working groups the 2019 workshop. They are grouped in thematically, but should be read as inter-dependent and are not necessarily in the same order as they appear in the main report; They can be read in context in the [main report of the meeting](#).

Recommendations for decision making

Strengthen Governance

1. **Use the Health in All Policies (HiAP) framework to build political will and support for policies and interventions**, an approach that seeks to improve health by mainstreaming it across sectors and policy areas, as well as in health policies to recognize and support the development objectives of other sectors, recognizing the interdependent nature of social, economic, and environmental development.
2. Integrate the **political mechanisms of countries in the region to strengthen support for concerted actions and interventions**, such as in the Central American Integration System (SICA) and its ministerial and consultative forums.
3. **Promote and provide institutional support for research efforts** to better understand the **underlying causes of CKD** of unknown etiology and to develop effective **prevention and treatment strategies**. This may involve collaboration between researchers, healthcare providers, public health officials, and other relevant stakeholders.
4. Provide the means for **the sustainability of the systems for the surveillance of CKDu** (e.g., institutional governance, adequate human resources, laboratory capacity, and sufficient budgetary funds).

Legal Framework

1. Create and enforce laws that **protect against unsafe working and environmental risks and conditions**, particularly those that expose people to undue heat stress, undue hard physical labor, inadequate hydration practices, and inadequate protection from agrochemicals.



2. Create or **strengthen institutional multidisciplinary and intersectoral mechanisms for decision-making and policy development on CKD/CKDu** to implement more comprehensive interventions (e.g., improve access to health care for early diagnosis of CKD/ CKDu and renal replacement therapy for patients with end-stage disease; develop robust and targeted prevention and health promotion strategies in different settings and for different categories of work).
3. **Strengthen** mechanisms of **social security and social protection** to provide coverage to CKDu patients and their families, including reviewing provisions and regulations regarding social contracts and working conditions such as pay-per-production and temporary and sub-contracting practices that may affect exposure to environmental risks.
4. **Improve and enforce the legal framework** to avoid unnecessary **exposure to known nephrotoxic agents**, such as, but not limited to some highly hazardous pesticides.

Research and Evidence

1. Research findings and disease monitoring and surveillance provide the **evidence** needed **to develop strategic plans and policies** to prevent and control the disease.
2. Provide the means and institutional mechanisms for incorporating **evidence-based decision-making into the policy-making process** (e.g., formal processes to review the scientific literature and surveillance system reports and share the summarized information regularly with all relevant stakeholders.)
3. Develop **clear national guidelines incorporating the best knowledge-based evidence into policies, programs, and activities for CKDu**, including clinical practices, surveillance and screening activities, and interventions at the community level.

Screening, Monitoring, and Surveillance

1. Develop **clear national guidelines** for implementing CKDu surveillance systems focusing on communities with increased vulnerability to the disease and using different approaches and strategies to identify **suspected** cases (e.g., results of prevalence studies using unspecific markers of the disease), **probable** cases (e.g., results of screening workers with specific markers of the disease), and **confirmed** cases (e.g., disease registries).
2. A **CKDu surveillance system** requires the use of **specific strategies and instruments**. Nevertheless, it should be **embedded in existing health surveillance** mechanisms for chronic diseases to guarantee sustainability and confidence in the system.
3. There is compelling evidence that the disease is mainly work-related, particularly to agricultural communities, but not exclusively. Therefore, priority should be given to



developing **reliable surveillance systems in the workplace**. Additionally, strengthen the capacity of the health sector to incorporate **screening of workers' health** in primary care settings because a large part of the workforce works with no or temporary contracts, which is a barrier to screening and follow-up of higher-risk places and activities.

4. **Monitor progress in implementing surveillance systems** for accountability purposes, as well as provide information that will help improve the system permanently.
5. Provide mechanisms to **disseminate the interpreted analysis** of the data collected by the system and make the best **use of the results to protect populations** in vulnerable conditions with appropriate policies, programs, and activities.

Clinical practice and patient care

1. Develop and implement **clinical guidelines based on the best available evidence** for diagnostic tests, treatment, and replacement therapy.
2. Expand the **medical infrastructure needed to care for patients with CKDu, particularly facilities that can perform renal biopsies**; expand and modernize the capacity to provide renal replacement therapy.
3. Train and incorporate **more nephrologists into public healthcare facilities to improve access** to specialized healthcare.
4. **Train primary healthcare doctors and other health professionals** based on **primary healthcare facilities** on best clinical and laboratory practices to adequately detect and manage patients in the early stages of CKDu.

Community Outreach and Awareness

1. **Develop educational campaigns** to broaden awareness and recognition of CKDu among affected populations and the institutions that serve them.
2. **Collaborate with affected individuals and communities to understand** their priorities in relation to the management of CKDu.
3. **Inform and involve affected communities in the decision-making process** regarding social security, public health strategies, and interventions through formal and informal mechanisms of representativity for a good governance.

Community and workplace interventions

1. **Provide occupational health and safety protection for workers with high levels of heat exposure**, ensuring adequate access to safe drinking water and promoting



appropriate hydration, encouraging the pursuit of frequent rest breaks, and reducing heat exposure in the occupational setting (rest and shade).

2. **Strengthen primary healthcare facilities** in affected areas to **improve access** to healthcare **for workers that are under unregulated, informal, or subcontracted working conditions** in the regions affected by CKDu.
3. Provide **safe and adequate drinking water in the household** and **strengthen environmental health surveillance** to identify and reduce environmental risk factors for CKD of unknown etiology.

Conclusions

CKDu remains a public health crisis, and a clear understanding of its etiology remains elusive. The lives lost and the cost to families and communities have not diminished despite advances in research, public health, and clinical efforts over the past decade. Nevertheless, public policy decisions can be made to improve the lives of communities and families with sick and bereaved individuals while the mystery of the causes is solved. The stewardship of public institutions responsible for public health, social security, social assistance and agriculture should guide collaboration between institutions and other sectors, such as the productive and academic sectors at the local, national and regional levels, to generate the conditions to reduce the incidence of the disease.

Full report

Jennifer L. Crowe, Bonnie R. Joubert, Daniel R. Brooks. Report from the Third International Workshop on Chronic Kidney Diseases of Uncertain/Non-Traditional Etiology in Mesoamerica and Other Regions. Heredia, C.R.: SALTRA/IRET- UNA, 2020. (Serie Salud; Trabajo y Ambiente; n° 36).

http://www.saltra.una.ac.cr/images/SALTRA/Documentacion/SerieSaludTrabajo/Documentos/36-CKDu-Report_FINAL_508.pdf

Other relevant documents

Wegman D, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Wesseling C (Eds). Mesoamerican nephropathy: Report from the second international research workshop. San José, Costa Rica, Nov. 18-20, 2015. Serie Salud; Trabajo y Ambiente; n° 33. Heredia, C.R.: SALTRA / IRET- UNA, 2016. ISBN 978-9968-924-33-7. Available at:

http://repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/13142/MeN%202015%20Scientific%20Report%20high%20resolution_corregida.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH; On behalf of the Participants of the First International Research Workshop on the Mesoamerican Nephropathy. Resolving the Enigma of the Mesoamerican Nephropathy: A Research



Workshop Summary. American Journal of Kidney Disease; 2014 Mar;63(3):396-404. doi: 0.1053/j.ajkd.2013.08.014. Epub 2013 Oct 17.

Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman DH. The epidemic of chronic kidney disease of unknown etiology in Mesoamerica: A call for interdisciplinary research and action. American Journal of Public Health. 2013 Nov;103(11):1927-30. doi: 10.2105/AJPH. Epub 2013 Sep 12.

Wesseling C, Crowe J, Hogstedt C, Jakobsson K, Lucas R, Wegman D (eds). Mesoamerican Nephropathy: Report from the First International Research Workshop. Heredia, Costa Rica: SALTRA/IRET-UNA, 2013. ISBN978-9968-924-06-1. Available at: <http://www.repositorio.una.ac.cr/bitstream/handle/11056/8584/seriesaludytrabajo10.pdf?sequence=1>



La obesidad altera la respuesta proteómica ovárica a la exposición a zearalenona

María Estefanía González-Alvarez¹, Carolina Guzmán-Quilo^{2,3}, Aileen F. Keating¹

¹ Departamento de Ciencia Animal, Iowa State University, Estados Unidos mariaga@iastate.edu

² Departamento de Toxicología, Escuela de Química Farmacéutica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala

³ Programa Salud, Ambiente y Trabajo en América Central (SALTRA), Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 1 billón de personas tienen obesidad y su prevalencia sigue en aumento [1]. En Estados Unidos la prevalencia de obesidad es de alrededor de 41.9% [2]. Actualmente, 40% de mujeres y 20% de niñas tienen obesidad con mayores tasas en mujeres de minorías raciales [3]. Sin embargo, la obesidad también ha aumentado en países en vías en desarrollo [4]. En Latinoamérica, alrededor del 58% de la población tiene sobrepeso y el 23% tiene obesidad con mayor incidencia en niños y mujeres [5]. Se ha reportado que, en América Latina, alrededor del 70% de mujeres tienen sobrepeso y el 24% tienen obesidad y la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños es de aproximadamente el 16% [6]. En Guatemala, alrededor del 50% de las mujeres en edad reproductiva tiene sobrepeso y obesidad [7]. Un estudio demostró que en Guatemala el porcentaje de sobrepeso y obesidad en niños en edad escolar en áreas rurales es de 32.4% [8].

En mujeres la obesidad tiene efectos reproductivos negativos que incluyen la disminución en fertilidad [9, 10], mala calidad de los ovocitos [11], incremento en el riesgo de defectos de nacimiento [12, 13], nacimientos prematuros y mortinatos [14-16], diabetes gestacional [17], alteración en la síntesis y metabolismo de hormonas esteroideas en el ovario [18]. Hallazgos previos en nuestro grupo de investigación han demostrado que la obesidad induce daño al ADN [19, 20], acelera el daño oxidativo al ADN y estrés oxidativo [19], altera la señalización de fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K por sus siglas en inglés) [21, 22], reduce el número de folículos primordiales [19, 23, 24] y reduce la respuesta de las proteínas del metabolismo químico en el ovario [21, 23], por lo que los ovarios de una mujer que tiene obesidad podrían tener mayor sensibilidad a la exposición de tóxicos reproductivos.

La zearalenona (ZEN) es una micotoxina no esteroidea con actividad estrogénica producida por las especies *Fusarium* [25-29]. Ocurre naturalmente en temperaturas cálidas [30] y es un contaminante común en cultivos como maíz [31-34], centeno [31], trigo [31, 34], cebada [31, 33], pero también se puede detectar en otras fuentes dietéticas [31, 35-37]. Es estable a altas temperaturas por lo que es difícil degradarla durante el procesamiento común de alimentos, convirtiéndola en un riesgo para la salud pública [30, 38, 39]. La estructura química de la zearalenona es similar a la del 17 β -estradiol y otros estrógenos naturales, lo que hace que se pueda unir a los receptores de estrógeno y cause estrogénicidad [27, 28] por lo que es considerada como disruptor endocrino [29] y hace que el aparato reproductor femenino sea sensible a su toxicidad, así como también otros tejidos que tienen receptores de estrógeno [25, 27, 40, 41].

En cerdas, la exposición a ZEN puede causar lactancia anormal [25], vulvovaginitis [25], pseudo



Esta licencia permite a otros remezclar, adaptar, y construir sobre su trabajo no comercialmente, siempre y cuando le acreditan y licencian sus nuevas creaciones bajo los mismos términos

embarazo [42], abortos y mortinatos [25], alteración en niveles de hormona folículo estimulante [41, 43], progesterona y estradiol [44] e impactos foliculares [45]. En roedores se ha reportado anovulación [46], foliculogénesis alterada [47], estro persistente [25], disminución en la fertilidad [48] y tamaño reducido de la camada [48].

La exposición a ZEN en humanos y en animales se puede dar por el consumo de cultivos contaminados debido al almacenamiento, secado y manejo inadecuado de estos. Por lo que este estudio tenía como objetivo investigar los mecanismos de acción por los cuales la zearalenona puede causar toxicidad en los ovarios y también investigar si la obesidad influye en la toxicidad inducida por ZEN en los ovarios.

Ratones hembra (KK.Cg-a/a; delgados) o ratones hembra KK.Cg-Ay/J (obesos), a las 7 semanas de edad recibieron solución salina como control (CT) o ZEN (40 µg/Kg) por vía oral por 15 días. La dosis de ZEN se escogió debido a los efectos en los ovarios documentados [47] y en el nivel de exposición humana [30, 49]. La edad de las ratonas se escogió debido a que el número de folículos primordiales disminuye desde las 12 semanas de edad en adelante en ratonas que tienen obesidad [20, 23, 24].

No hubo diferencia en la ingesta de comida debido a la exposición de ZEN. Sin embargo, tal como se esperaba la ingesta de comida fue mayor en el grupo de ratonas con obesidad [50]. Exposición a ZEN no impactó la ganancia de peso en ratonas delgadas y obesas, pero el genotipo de ratonas con obesidad pesó más tal como se esperaba [50]. No hubo impacto de la exposición a ZEN en el peso del corazón, hígado, bazo, riñones, útero y ovarios. Sin embargo, el peso del hígado aumentó debido a la obesidad comparado con el peso del hígado de las ratonas delgadas [50]. Se monitoreó el ciclo estral para determinar los efectos de ZEN, obesidad y el efecto aditivo de la obesidad a la exposición de ZEN. Se observó que las ratonas con obesidad pasaron menos tiempo en la etapa de proestro ($P < 0.05$) y tendían a pasar más tiempo en metestro y diestro ($P = 0.055$) comparado con las ratonas delgadas [50]. En las ratonas con obesidad tratadas con ZEN se observó un incremento en el tiempo de duración del estro ($P < 0.05$) [50]. Además, se observó disminución en el tiempo de duración de las etapas metestro y diestro ($P < 0.05$) en las ratonas con obesidad expuestas a ZEN. No se observó ningún efecto en los niveles de progesterona en ninguno de los tratamientos [50].

Para cuantificar el impacto de la exposición a ZEN, obesidad y el efecto aditivo de la obesidad con la exposición a ZEN en la abundancia de proteínas ováricas involucradas en metabolismo químico y detección y reparación de daños al ADN, se realizó análisis de Western Blot. No hubo cambio en la abundancia ovárica de las proteínas EPHX1, GSTP1 y CYP2E1 ($P > 0.05$), involucradas en metabolismo químico en ninguno de los tratamientos [50]. Tampoco hubo cambio en la abundancia ovárica de las proteínas ATM, BRCA1, DNMT1, HDAC1, H4K16ac y H3K9me ($P > 0.05$), involucradas en detección y reparación de los daños al ADN en ninguno de los tratamientos [50]. Sin embargo, la abundancia ovárica de la proteína γ H2AX (marcador estándar de rotura de doble cadena en el ADN) aumentó ($P < 0.05$) en las ratonas delgadas tratadas con ZEN pero no en las ratonas con obesidad [50].

Además, la obesidad aumentó ($P < 0.05$) la abundancia ovárica de la proteína γ H2AX al comparar



el grupo de ratones con obesidad control con el grupo de ratonas delgadas control [50]. Nuestros hallazgos apoyan que la exposición a ZEN puede inducir genotoxicidad en el ovario como modo de acción. Adicionalmente, otros estudios han demostrado que la exposición a ZEN puede alterar los niveles de γ H2AX y otras proteínas involucradas en lesiones de rotura de doble cadena en el ADN y su reparación [47, 51].

El perfil proteómico puede proporcionar información importante sobre el impacto de una exposición a tóxicos en la función celular, por lo que utilizando proteína ovárica se realizó un análisis de proteómica. Se encontró en el grupo de ratonas delgadas que la exposición a ZEN alteró la abundancia de 177 proteínas en el ovario ($P < 0.05$), de las cuales la abundancia de 72 estaba disminuida y 105 aumentada [50]. La abundancia de 58 proteínas ($P < 0.05$) ováricas fue alterada en el grupo de ratonas obesas expuestas a ZEN [50]. La abundancia 27 proteínas ováricas disminuyó y de 31 aumentó. Finalmente, la obesidad alteró la abundancia de 406 proteínas en el ovario ($P < 0.05$), de estas proteínas la abundancia de 233 aumentó y 173 disminuyó [50].

Interesantemente, utilizando la técnica de proteómica se encontró que la abundancia ovárica de la proteína GSTP1 incrementó en las ratonas delgadas. Sin embargo, este cambio no fue detectado por el análisis de Western Blot. Es importante recordar que la técnica de proteómica es más sensible que la técnica de Western Blot y esta podría ser la razón por la que se detectó este cambio en el análisis de proteómica. Adicionalmente, en las diferentes comparaciones realizadas en el análisis de proteómica, se determinaron proteínas involucradas en el metabolismo químico, detección y reparación de daños al ADN y en diferentes procesos relacionados con reproducción proporcionando información sobre los posibles mecanismos por los que la exposición a ZEN puede causar ovotoxicidad llevando a reducir la fertilidad en las mujeres [50]. Además, la obesidad en ausencia de la exposición a un químico también altera la abundancia de proteínas ováricas contribuyendo a alterar la fertilidad y la sensibilidad a la exposición a químicos [50]. Por último, se buscaron proteínas asociadas con la actividad de los receptores de estrógeno apoyando el impacto estrogénico de la zearalenona [50]. Estos hallazgos plantean inquietudes sobre como el estado fisiológico alterado, en este caso la obesidad, puede influir en la respuesta a la exposición a químicos en los ovarios y su implicación en la salud reproductiva en la mujer [50].

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). World Obesity Day 2022 - Accelerating action to stop obesity. In: News; 2022.
2. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018. In: National Centers for Health Statistics; 2020.
3. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. In: NCHS data brief. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.; 2017: 8.
4. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. In: Fact sheets, vol. 2020; 2020.
5. Pan American Health Organization (PAHO). Overweight affects almost half the population of all countries in Latin America and the Caribbean except for Haiti. In; 2017.



6. Garcia-Garcia G. Obeisty and overweight populations in Latin America. In. The Lancet; 2014.
7. Ramirez-Zea M, Kroker-Lobos MF, Close-Fernandez R, Kanter R. The double burden of malnutrition in indigenous and nonindigenous Guatemalan populations. *Am J Clin Nutr* 2014; 100:1644s-1651s.
8. Gonzalez-Alvarez A, Kroker-Lobos MF, Kidd T, Rosenkranz S, Rosenkranz R. Overweight and Obesity among Schoolchildren of Rural Guatemala and the Food Environment around Schools. *World Nutrition* 2021; 12:32-50.
9. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:171-177.
10. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5:247-250.
11. Jungheim ES, Schoeller EL, Marquard KL, Louden ED, Schaffer JE, Moley KH. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology* 2010; 151:4039-4046.
12. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA. Maternal Obesity and Risk for Birth Defects. *Pediatrics* 2003; 111:1152.
13. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2009; 301:636-650.
14. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *Bmj* 2010; 341:c3428.
15. Smith GCS, Shah I, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal obesity in early pregnancy and risk of spontaneous and elective preterm deliveries: a retrospective cohort study. *American journal of public health* 2007; 97:157-162.
16. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2014; 311:1536-1546.
17. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ, Dietz PM. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30:2070-2076.
18. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003; 9:359-372.
19. Ganesan S, Nteeba J, Keating AF. Enhanced susceptibility of ovaries from obese mice to 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced DNA damage. *Toxicology and applied pharmacology* 2014; 281:203-210.
20. Ganesan S, Nteeba J, Madden JA, Keating AF. Obesity alters phosphoramidate mustard-induced ovarian DNA repair in mice. *Biol Reprod* 2017; 96:491-501.
21. Nteeba J, Ganesan S, Madden JA, Dickson MJ, Keating AF. Progressive obesity alters ovarian insulin, phosphatidylinositol-3 kinase, and chemical metabolism signaling pathways and potentiates ovotoxicity induced by phosphoramidate mustard in mice†. *Biology of Reproduction* 2017; 96:478-490.
22. Nteeba J, Ross JW, Perfield JW, 2nd, Keating AF. High fat diet induced obesity alters ovarian phosphatidylinositol-3 kinase signaling gene expression. *Reprod Toxicol* 2013; 42:68-77.
23. Nteeba J, Ganesan S, Keating AF. Impact of Obesity on Ovotoxicity Induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene in Mice1. *Biology of Reproduction* 2014; 90.
24. Nteeba J, Ganesan S, Keating AF. Progressive Obesity Alters Ovarian Folliculogenesis with Impacts on Pro-Inflammatory and Steroidogenic Signaling in Female Mice1. *Biology of Reproduction* 2014; 91.



25. Kuiper-Goodman T, Scott PM, Watanabe H. Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1987; 7:253-306.
26. Urry WH, Wehrmeister HL, Hodge EB, Hidy PH. The structure of zearalenone. *Tetrahedron Letters* 1966; 7:3109-3114.
27. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clinical Microbiology Reviews* 2003; 16:497-516.
28. Caldwell RW, Tuite J, Stob M, Baldwin R. Zearalenone production by *Fusarium* species. *Applied microbiology* 1970; 20:31-34.
29. Shier WT, Shier AC, Xie W, Mirocha CJ. Structure-activity relationships for human estrogenic activity in zearalenone mycotoxins. *Toxicol* 2001; 39:1435-1438.
30. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food. *European Food Safety Authority Journal* 2011; 9:2197.
31. Zinedine A, Soriano JM, Moltó JC, Mañes J. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. *Food Chem Toxicol* 2007; 45:1-18.
32. Shotwell OL. Mycotoxins in hot spots in grains. I. Aflatoxin and zearalenone occurrence in stored corn. *Cereal chemistry* 1975; v. 52:pp. 687-697-1975 v.1952 no.1975.
33. Shotwell OL. Assay methods for zearalenone and its natural occurrence Pathotox Publishers, Inc. 1977.
34. Goyarts T, Dänicke S, Valenta H, Ueberschär K-H. Carry-over of *Fusarium* toxins (deoxynivalenol and zearalenone) from naturally contaminated wheat to pigs. *Food Additives & Contaminants* 2007; 24:369-380.
35. Poór M, Kunsági-Máté S, Bálint M, Hetényi C, Gerner Z, Lemli B. Interaction of mycotoxin zearalenone with human serum albumin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 2017; 170:16-24.
36. Okoye ZSC. Stability of zearalenone in naturally contaminated corn during Nigerian traditional brewing. *Food Additives & Contaminants* 1987; 4:57-59.
37. Prelusky DB, Scott PM, Trenholm HL, Lawrence GA. Minimal transmission of zearalenone to milk of dairy cows. *J Environ Sci Health B* 1990; 25:87-103.
38. Ryu D, Hanna Ma, Bullerman LB. Stability of Zearalenone during Extrusion of Corn Grits†. *Journal of Food Protection* 1999; 62:1482-1484.
39. Bennett GA, Shotwell OL, Hesseltine CW. Destruction of zearalenone in contaminated corn. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1980; 57:245-247.
40. Beamer WG, Tennent BJ. Gonadotropin Uptake in Genetic and Irradiation Models of Ovarian Tumorigenesis1. *Biology of Reproduction* 1986; 34:761-770.
41. He J, Wei C, Li Y, Liu Y, Wang Y, Pan J, Liu J, Wu Y, Cui S. Zearalenone and alpha-zearalenol inhibit the synthesis and secretion of pig follicle stimulating hormone via the non-classical estrogen membrane receptor GPR30. *Molecular and cellular endocrinology* 2018; 461:43-54.
42. Etienne M, Jemmali M. Effects of zearalenone (F2) on estrous activity and reproduction in gilts. *J Anim Sci* 1982; 55:1-10.
43. Diekman MA, Green ML, Malayer JR, Brandt KE, Long GG. Effect of zearalenone and estradiol benzoate on serum concentrations of LH, FSH and prolactin in ovariectomized gilts. *Theriogenology* 1989; 31:1123-1130.
44. Long GG, Diekman M, Tuite JF, Shannon GM, Vesonder RF. Effect of *Fusarium roseum* corn culture containing zearalenone on early pregnancy in swine. *Am J Vet Res* 1982; 43:1599-1603.
45. Malekinejad H, Schoevers EJ, Daemen IJJM, Zijlstra C, Colenbrander B, Fink-Gremmels J, Roelen BAJ. Exposure of Oocytes to the *Fusarium* Toxins Zearalenone and Deoxynivalenol Causes Aneuploidy and Abnormal Embryo Development in Pigs1. *Biology of Reproduction* 2007; 77:840-847.



46. Kumagai S, Shimizu T. Neonatal exposure to zearalenone causes persistent anovulatory estrus in the rat. *Archives of Toxicology* 1982; 50:279-286.
47. Liu KH, Sun XF, Feng YZ, Cheng SF, Li B, Li YP, Shen W, Li L. The impact of Zearalenone on the meiotic progression and primordial follicle assembly during early oogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 329:9-17.
48. Becci PJ, Johnson WD, Hess FG, Gallo MA, Parent RA, Taylor JM. Combined two-generation reproduction-teratogenesis study of zearalenone in the rat. *Journal of Applied Toxicology* 1982; 2:201-206.
49. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JEFCA). Evaluation of certain food additives and contaminants : fifty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. In. Geneva: World Health Organization; 2000.
50. González-Alvarez ME, McGuire BC, Keating AF. Obesity alters the ovarian proteomic response to zearalenone exposure†. *Biol Reprod* 2021; 105:278-289.
51. Zhang GL, Sun XF, Feng YZ, Li B, Li YP, Yang F, Nyachoti CM, Shen W, Sun SD, Li L. Zearalenone exposure impairs ovarian primordial follicle formation via down-regulation of Lhx8 expression in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 317:33-40.

