

ARTÍCULOS ORIGINALES

VALORACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS EN CULTIVOS EXTENSIVOS DE ARGENTINA Y SU POTENCIAL IMPACTO SOBRE LA SALUD

Pesticide Exposure Assessment in Argentinian Extensive Crops and its Potential Health Impact

Mariana Butinof¹, Ricardo Fernández², Sonia Muñoz³, Daniel Lerda², Marcelo Blanco¹, María Josefina Lantieri³, Luciana Antolini¹, Marbela Gieco³, Pablo Ortiz¹, Iohanna Filippi¹, Germán Franchini³, Mariana Eandi¹, Franco Montedoro¹, María del Pilar Díaz³

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: Los plaguicidas configuran un aspecto central de las prácticas agrícolas. OBJETIVOS: Describir la distribución espacial de la exposición a plaguicidas en Argentina y su asociación con indicadores de carga de cáncer, construir índices de exposición global y validar índices de exposición individual con biomarcadores de efecto en sujetos laboralmente expuestos. MÉTODOS: Se construyeron dos índices globales (de exposición a plaguicidas [IEP] y de impacto ambiental total [IIAT]), se estudiaron sus distribuciones espaciales y mediante un estudio ecológico a nivel nacional se estimó la asociación con las tasas de mortalidad de cáncer total, mama y próstata, usando los departamentos como nivel de desagregación (n=564). Dos índices de exposición, contruidos con información (individual) de agroaplicadores de Córdoba, se validaron mediante biomarcadores (actividad de butirilcolinesterasa y genotoxicidad). RESULTADOS: El área pampeana agrupa un IEP mayor al promedio nacional y los IIAT superiores, correspondientes al 2,4-D y clorpirifos. El aumento en ambos índices de exposición se asoció a incrementos en las tasas de mortalidad por cáncer a nivel departamental. El daño genotóxico en aplicadores no se asoció a los niveles de exposición; sí la disminución de la actividad de butirilcolinesterasa. CONCLUSIONES: Los instrumentos –índices– y resultados alcanzados brindan valiosos elementos para vigilar la exposición a plaguicidas en Argentina.

ABSTRACT. INTRODUCTION: Pesticides are a key factor of agricultural practices. OBJECTIVES: To describe the spatial distribution of pesticide exposure in Argentina and its association with cancer burden indicators, build global exposure indices, and validate individual exposure indices with biomarkers of effect in occupationally exposed subjects. METHODS: Two global indices were developed (pesticide exposure [PEI] and total environmental impact [TEII]), their spatial distribution was studied and, by means of a nationwide ecological study, the association with total, breast and prostate cancer mortality rates was estimated, using departments as level of spatial disaggregation (n=564). Two exposure indices, built with (individual) information of pesticide applicators in Córdoba, were validated using biomarkers (butyrylcholinesterase and genotoxicity). RESULTS: The Pampas have a PEI which is higher than national average as well as the highest TEII, corresponding to 2,4-D and chlorpyrifos. The increase in both exposure indices was associated to increases in the mortality rates due to cancer at the departmental level. Genotoxic damage in applicators was not associated to levels of exposure; what was associated was the reduction of butyrylcholinesterase activity. CONCLUSIONS: The instruments –indices– and results obtained provide valuable elements for the surveillance of pesticide exposure in Argentina.

PALABRAS CLAVE: Exposición a Plaguicidas; Índices; Asociación Espacial; Daño Genotóxico; Cáncer

KEY WORDS: Pesticide Exposure; Indexes; Spatial Association; Genotoxic Damage; Cancer

¹ Universidad Nacional de Córdoba (UNC).

² Universidad Católica de Córdoba.

³ Instituto Nacional de Investigaciones en Ciencias de la Salud-CONICET, UNC.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Beca "Carrillo-Oñativia", Estudio Multicéntrico, Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina. Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica, Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (2012-1019 y en finalización PICT 2008-1814) y proyectos y programas marco 2012-2013 de la Secretaría de Ciencia y Tecnología, UNC.

FECHA DE RECEPCIÓN: 4 de abril de 2017

FECHA DE ACEPTACIÓN: 7 de noviembre de 2017

CORRESPONDENCIA A: María del Pilar Díaz
Correo electrónico: pdiaz@fcm.unc.edu.ar

Registro RENIS N°: IS000821

INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas configuran un aspecto central de las prácticas agrícolas. La región pampeana argentina es responsable de alrededor del 60% de la producción agrícola nacional. El importante crecimiento agropecuario de las últimas décadas ha sido impulsado por el aumento de la demanda exterior de sus productos, con la soja en el primer lugar dentro de las *commodities* (28% de las exportaciones). Asimismo, Argentina posee la mayor producción mundial de granos *per cápita* (2,5 toneladas por habitante)¹.

El fenómeno de agriculturización, caracterizado por un sostenido y continuo cambio en el uso de la tierra, se asoció, desde 1996 al modelo agrícola extensivo basado en el cultivo de soja transgénica y siembra directa. Dio lugar a un uso intensivo del herbicida glifosato para el control de malezas en el cultivo de esta oleaginosa, estrategia

que luego se extendió a otras especies. Este modelo fue acompañado de la aplicación de volúmenes crecientes de plaguicidas²; la cantidad comercializada en Argentina pasó de casi 140 millones de kg/l en 1998 a 317 millones de kg/l en 2012³.

Los efectos agudos de la exposición humana a plaguicidas son conocidos⁴, aunque no tanto se sabe sobre el impacto que generan en la salud las exposiciones crónicas de bajo nivel. Se ha descrito la presencia de alteraciones genotóxicas, mutagénicas e inmunológicas, que pueden expresarse como asociación con cáncer, déficits neurológicos y neurocognitivos⁵⁻⁶, disrupción endócrina, malformaciones congénitas y problemas de fertilidad y reproducción⁷⁻⁸.

Existe evidencia de un aumento significativo del riesgo para distintos cánceres en poblaciones ocupacionalmente expuestas, como los agroaplicadores de plaguicidas. Se postula que los efectos tardíos de tales exposiciones podrían identificarse o confirmarse a través de estudios epidemiológicos en estas poblaciones⁹. Algunos mecanismos en estudio sugieren que ciertos plaguicidas podrían inducir estrés oxidativo¹⁰ y, con ello, daños genéticos pro-oncogénicos¹¹. Los mecanismos epigenéticos inflamatorios y aberrantes están aún en etapa de desarrollo. Se ha mostrado que modificaciones epigenéticas de genes supresores de tumores y oncogenes, que alteran su expresión en tumores, son conductores moleculares de la patogénesis del cáncer durante las fases de promoción y progresión¹². Alavanja¹³ realizó una revisión exhaustiva de las asociaciones entre estos tóxicos y diversos tipos de cánceres, especialmente en las poblaciones de trabajadores agrícolas y sus familias, y consignó un mayor riesgo de enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple y cáncer de cerebro, estómago y próstata. También se han asociado a tales exposiciones desórdenes neurodegenerativos como Parkinson¹⁴ y enfermedad de Alzheimer¹⁵. Hay estudios locales que refieren la alta prevalencia de síntomas agudos, subagudos y crónicos resultantes de la exposición ocupacional, revelando contextos laborales de gran vulnerabilidad¹⁶⁻¹⁷.

En comunidades agrícolas, la exposición a plaguicidas aumenta el riesgo sanitario conexo y es mayor en mujeres y niños de familias de agricultores que en familias con otras ocupaciones, en parte debido a las diferentes rutas de exposición (alimento, agua, polvo, suelo), proximidad de sus hogares a campos asperjados, usos y costumbres relacionados con el lavado en casa de la ropa de trabajo y almacenamiento de agroquímicos en el hogar¹⁸. Esto ocurre especialmente en contextos laborales con escasa o nula regulación^{19,20}.

Las exposiciones crónicas a bajas dosis son particularmente difíciles de estudiar. Su correcta estimación representa un desafío de gran interés epidemiológico²¹. El principal reto consiste en detectar los diferentes niveles de exposición y asociarlos con los efectos sobre la salud, a fin de identificar las poblaciones de riesgo y ofrecer elementos para la prevención y asistencia. La determinación de biomarcadores

cobra gran importancia en estudios observacionales²² y permite sustentar con mayor confianza la estimación de la exposición. En etapas previas, el presente Grupo de Epidemiología Ambiental del Cáncer y otras Enfermedades Crónicas (GEACC) ha desarrollado instrumentos de indagación en poblaciones laboralmente expuestas²⁰ y ha construido dos índices, que permiten valorar el nivel de exposición en los agroaplicadores de cultivos extensivos de Córdoba; a partir de ellos, se definió una Escala de Exposición²³. El Grupo ha conducido investigaciones ecológicas y de tipo caso-control, estudiando la ocurrencia de cáncer (su incidencia y mortalidad) en Córdoba. Díaz²⁴ reportó patrones de incidencia no aleatorios en dicha provincia, identificó su distribución espacial y estimó la asociación con características biológicas, socioeconómicas, sociotecnológicas y de estilo de vida, así como diferentes factores condicionantes de exposición ambiental^{16,23,25}. Este estudio abordó la relación entre exposición a plaguicidas y daños a la salud mediante diversos enfoques epidemiológicos.

MÉTODOS

Para el presente trabajo se seleccionaron: a) un estudio ecológico, a partir de datos agrupados para construir medidas de exposición global a plaguicidas en el territorio nacional (índice de exposición a plaguicidas [IEP] e índice de impacto ambiental total [IIAT]) y estudiar su relación con la mortalidad de los principales tipos de cáncer; b) un estudio transversal, ampliando el existente en Córdoba¹⁶, para evaluar la asociación entre exposición a plaguicidas y daños a la salud, identificando biomarcadores de efecto que permitan validar la clasificación de los aplicadores en los distintos niveles de escalas de exposición, construidas a partir de los índices de intensidad de exposición (IE) y de exposición acumulada (EA).

Por un lado, se condujo un estudio ecológico a nivel nacional para identificar regiones con alta exposición, construyendo dos índices con información secundaria agregada por departamento (564 en total, sumados los distritos de provincia de Buenos Aires) y observando la distribución espacial de dichos indicadores, vía herramientas de Sistemas de Información Geográfica (SIG). Se calcularon estadísticos de carga de cáncer: tasas de mortalidad crudas y ajustadas (método directo) de cáncer total para ambos sexos, así como de mama y próstata, a nivel nacional, por cada departamento (divisiones políticas nacionales). Se estudiaron sus distribuciones geográficas partiendo de la estimación de la autocorrelación global de las tasas (Índice de Moran²⁶) para la detección de regiones y grupos poblacionales vulnerables. Los índices construidos fueron:

- IEP, evaluado por departamento, adaptando la propuesta de Santamaría-Ulloa²⁷ y definido por la siguiente ecuación:

$$IEP = \frac{\sum_{i=1}^k h_i n_i}{\text{Superficie del departamento}_i},$$

donde *i* representa al *i*-ésimo cultivo agrícola (*i*=1,2,...,

k); h_i a la cantidad de hectáreas cultivadas en 2008-2012, tratadas con plaguicida para el cultivo i ; y n_i al promedio estimado anual de aplicaciones de plaguicida para cada cultivo i . Se seleccionaron los siguientes principios activos: a) herbicidas: glifosato, 2,4-D, clorimuron, metsulfuron, atrazina, acetoclor y flurocloridona; b) insecticidas: cipermetrina, clorpirifos c) fungicidas: tebuconazol, piraclostrobin + epoxiconazol y azoxistrobin + ciproconazol. Se incluyeron seis cultivos: soja, trigo, maíz, girasol, cebada y sorgo (93% de la superficie sembrada con cultivos extensivos del país²⁸).

El IEP se determinó sólo en las provincias que presentaron estos cultivos (Buenos Aires, Catamarca, Córdoba, Corrientes, Chaco, Entre Ríos, Formosa, Jujuy, La Pampa, Misiones, Salta, San Luis, Santa Fe, Santiago del Estero y Tucumán), y se excluyeron otras (aun cuando las tasas de mortalidad fueron calculadas).

Este índice fue validado en términos de su confiabilidad. Se analizó la distribución empírica del IEP con aquellas provistas por los índices que describen el nivel de intensidad (IE) y la exposición acumulada (EA), diseñados por el GEACC a partir de datos individuales de agroaplicadores terrestres de la provincia de Córdoba²³. Se construyeron distribuciones bivariadas (IEP, IE) o (IEP, EA), y se estimó su adherencia considerando la distribución y autocorrelación espacial. Se estimaron modelos multinivel (lineales generalizados, MLG) con estructura a dos niveles (departamento dentro de provincia, con un intercepto aleatorio), componente aleatorio Gama y función de enlace logarítmica, según $\eta = \log(\mu) = \xi_i + \beta \cdot IE_i$, con μ media esperada (tal que $IEP \approx G(\mu, \delta)$). Para el análisis de la adecuación del modelo se utilizaron las herramientas clásicas del diagnóstico de MLG (análisis de residuos y criterio de Akaike, para la selección del modelo).

• El segundo índice, el IIAT, fue construido para cada plaguicida siguiendo el propuesto por Fernández, Viciano y Drovandi²⁹. En este enfoque, la toxicidad es entendida como la capacidad de una sustancia de producir un efecto adverso en un organismo o el ambiente por sus características intrínsecas de peligrosidad²⁹. La expresión para cada plaguicida fue:

$$IAT = \text{cons.} \{ (Ab + Av + Ac) + (Cat + Ca + Mu + Te + Noca) + (3.Iag + 2.Isu + Ispp) + (Re + [Pe \cdot Apl]) \},$$

donde Ab es el grado de toxicidad en abejas, Av , en aves, Ac , en organismos acuáticos ($Ab+Av+Ac$), que denotan la ecotoxicidad; Cat : categoría toxicológica, Ca de carcinogenicidad, Mu de mutagenicidad, Te de teratogenicidad, $Noca$ de efectos crónicos no cancerígenos ($Cat+Ca+Mu+Te+Noca$), que denotan la toxicidad en humanos; Iag el impacto ambiental en el recurso hídrico, Isu en el recurso suelo, $Ispp$ en otras especies ($Iag+Isu+Ispp$), que denotan el impacto en factores ambientales; Re la resistencia en plagas, Pe la persistencia en el ambiente, Apl la cantidad de aplicaciones ($Re + [Pe \cdot Apl]$), que denotan el aspecto ambiental del agroquímico; y, por último, cons. es el consumo en el mercado provincial. Las escalas de clasificación de cada una de las variables que componen

el IAT se completaron según las características de cada uno de los plaguicidas. El IIAT para cada unidad de análisis es definido según:

$$IIAT = \frac{IAT \cdot \sum_{i=1}^k h_i n_i}{\text{Superficie del departamento}},$$

Así, el IIAT de cada plaguicida se calcula como la suma de las hectáreas de todos los cultivos tratados con esa sustancia para el período definido, multiplicado por el IAT y dividido por el tamaño del departamento.

La construcción de los mapas de exposición y de mortalidad utilizó series longitudinales a nivel departamental y archivos cartográficos de los departamentos del país. Los mapas se confeccionaron en *software* R y el índice Global I de Moran²⁶ fue usado para verificar hipótesis de autocorrelación espacial.

Con el objetivo de analizar la asociación entre la distribución espacial de las tasas de mortalidad por cáncer y el IEP, se estimaron diversos modelos de regresión Poisson, con intercepto aleatorio. Se asumió que, para cada departamento, el número de casos de mortalidad de cáncer sigue un patrón $\ln(\mu_j) = \ln(e_j) + \beta_1 + \beta_{IEP} IEP_j + \xi_{1j}$; con $\xi_j \sim N(0, \Psi)$ intercepto aleatorio (heterogeneidad entre departamentos), y $\ln(e_j)$ es una variable *offset*, que las predicciones se interpretan como el (*log*)*ratio* de mortalidad estandarizado (SMR) en un departamento j , y que e_j es el número de casos esperados.

Por otro lado, se realizó un estudio transversal en Córdoba. Usando resultados previos del GEACC (muestra poblacional de $n=2000$ agroaplicadores terrestres) acerca de características personales, hábitos de vida y prácticas laborales, se diseñó una submuestra ($n=47$) de trabajadores evaluando biomarcadores de genotoxicidad (micronúcleos³⁰, ensayo cometa³¹, aberraciones cromosómicas³²) y se determinó la actividad de la enzima butirilcolinesterasa plasmática (rango de referencia de normalidad: 3200 a 9000 u/L). Se tomaron muestras de sangre periférica (5 ml) por punción venosa con jeringa heparinizada, refrigeradas a 4°C hasta el traslado al laboratorio. Se definieron rigurosos criterios de inclusión y exclusión a fin de controlar otras posibles exposiciones/condiciones de salud.

Se realizó una exhaustiva caracterización de esos sujetos, y se estudiaron los dos índices de exposición de Córdoba (IE y EA). Se evaluó la correspondencia entre los resultados arrojados por el análisis de los diferentes tipos de biomarcadores de efecto, entre sí y con los niveles de exposición encontrados según la ubicación de cada sujeto en la escala, mediante la estimación de modelos log-lineales y análisis de correspondencia múltiple.

En lo que respecta a las consideraciones éticas, se aplicó el procedimiento de consentimiento informado y se cumplió con la ley 25.326 de protección de datos personales.

RESULTADOS

En Argentina, la soja representó el 54,8% de la superficie de los departamentos con cultivos en el período 2008-2012, según el Sistema Integrado de Información Agropecuaria,

Ministerio de Agroindustria, (SIIA, MAGyP); en menor proporción, el maíz (13,3%), trigo (13,0%), girasol (5,6%), sorgo (3,0%) y cebada (2,7%). El IEP presentó una marcada variabilidad entre departamentos. El mayor IEP (31,61) fue estimado para Leandro N. Alem (Buenos Aires), con un promedio de 139 320 hectáreas sembradas anuales. En el otro extremo, Caleu Caleu (La Pampa, IEP=0,008), con sólo 180 hectáreas cultivadas de cebada entre 2008 y 2012, del total de 907 800 hectáreas que ocupa el departamento. En la Tabla 1 se observan los IEP promedio por provincia; Santa Fe (11,56), Buenos Aires (10,08), Córdoba (8,99) y Entre Ríos (6,90) formaron un grupo diferente ($p=0,01$) respecto del compuesto por las 11 provincias restantes, de las cuales se disponía de la información requerida para el índice ($9,38\pm 0,98$ frente a $2,49\pm 0,71$, respectivamente) y con valor promedio mayor ($p=0,027$) al nacional (IEP=6,17). Usando la mediana como medida resumen para la distribución del índice, estas brechas se tornaron más significativas. Los IEP con valores menores correspondieron a Formosa (0,02), Corrientes (0,14) y Misiones (0,16). La Figura 1 presenta la distribución espacial de la exposición acumulada a plaguicidas (IEP). El I-Moran ($I=0,22$) indicó autocorrelación lineal estadísticamente significativa y positiva entre los departamentos. El análisis de confiabilidad del IEP, testeado en relación con la exposición construida a partir de datos individuales de los agroaplicadores de Córdoba, mostró una adhesión significativa, con un coeficiente lineal para el IE igual a 3,152 (Error Estándar=0,501, $p<0,001$).

La Tabla 2 presenta la distribución espacial del IIAT, calculada para cada uno de los 12 plaguicidas incluidos en este estudio y cada departamento. El producto con mayor volumen de uso en el territorio nacional es el glifosato²⁷. No obstante, tanto a nivel regional como para todo el territorio argentino, el mayor IIAT promedio correspondió al 2,4-D, herbicida ampliamente utilizado y aplicado conjuntamente

al glifosato (mapa de IIAT de glifosato en la Figura 2). El segundo de mayor impacto fue el insecticida clorpirifos. En la región pampeana se observaron, en promedio, los valores más altos de IIAT, con índices más de dos veces mayores a la región nordeste del país (segundo lugar).

Se analizó la distribución de las tasas de mortalidad crudas y ajustadas para cáncer total, de mama y de próstata (Tabla 3). Para cáncer de mama (mujeres) y cáncer total (mujeres, varones), de acuerdo con el índice de Moran, se infiere autocorrelación espacial ($p<0,001$). En cuanto a las tasas crudas, la correlación espacial fue más marcada y estadísticamente significativa: $I=0,16$, para cáncer de mama, $I=0,20$ para cáncer total en mujeres e $I=0,25$ para cáncer total en varones.

Las asociaciones entre las distribuciones espaciales de las tasas de mortalidad ajustadas y del IEP fueron significativas para cáncer total en varones ($\exp(\beta_{IEP})=1,02$; $EE=0,006$) y cáncer de mama ($\exp(\beta_{IEP})=1,01$; $EE=0,01$). Respecto del IIAT, se encontró asociación significativa entre la distribución de las tasas ajustadas de mortalidad total en varones y las distribuciones para glifosato, 2,4-D, atrazina, clorpirifos, cipermetrina y la mezcla piraclostrobin+epoxiconazol (coeficientes estimados iguales a 0,26; 0,20; 0,25; 0,22; 0,21 y 0,21, respectivamente).

En la provincia de Córdoba, la asociación entre los indicadores de daño genotóxico y niveles de exposición no fue significativa; en cambio, sí se correlacionaron (negativamente) la exposición acumulada a plaguicidas y la actividad de butirilcolinesterasa plasmática (Bche) (Tabla 4).

DISCUSIÓN

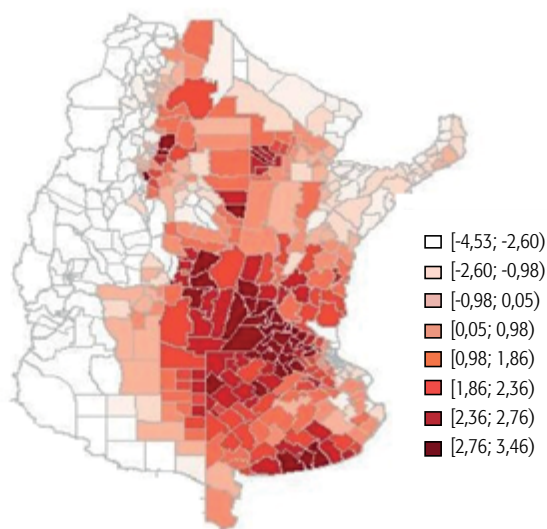
En esta investigación se estudiaron las distribuciones espaciales de la mortalidad de los principales tumores en Argentina, asociadas a patrones de exposición a plaguicidas. Cuando se evaluó por medio de índices teóricos globales, existió asociación entre exposición individual a plaguicidas y efectos

TABLA 1. Estadísticas descriptivas del índice de exposición a plaguicidas (IEP) por provincia, Argentina 2014-2015.

Provincia	n	Media	Mediana	Mín	Máx	DE	CV
Buenos Aires	101	10,08	8,37	0,04	31,61	8,02	79,6
Catamarca	3	4,89	4,83	0,07	9,78	4,86	99,24
Córdoba	24	8,99	9,23	0,08	22,1	6,86	76,34
Corrientes	25	0,14	0,06	0	0,95	0,23	163,39
Chaco	25	5,34	2,25	0,1	23,39	6,31	118,11
Entre Ríos	16	6,90	6,82	1,51	13,8	3,79	54,95
Formosa	6	0,02	0,02	0,01	0,08	0,02	92,07
Jujuy	7	0,38	0,48	0,02	0,63	0,24	63,7
La Pampa	17	5,57	5,07	0	14,34	5,03	90,26
Misiones	17	0,16	0,13	0	0,58	0,17	105,35
Salta	16	1,61	0,68	0	6,82	2,28	141,38
San Luis	9	0,92	0,81	0,35	2,25	0,65	70,18
Santa Fe	19	11,56	11,73	0,22	27,57	8,77	75,86
Santiago del Estero	25	3,13	1,41	0,03	17,34	4,33	138,12
Tucumán	17	5,19	0,90	0,01	20,86	7,31	140,92
Total nacional	327	6,17	2,54	0	31,61	7,23	117,28

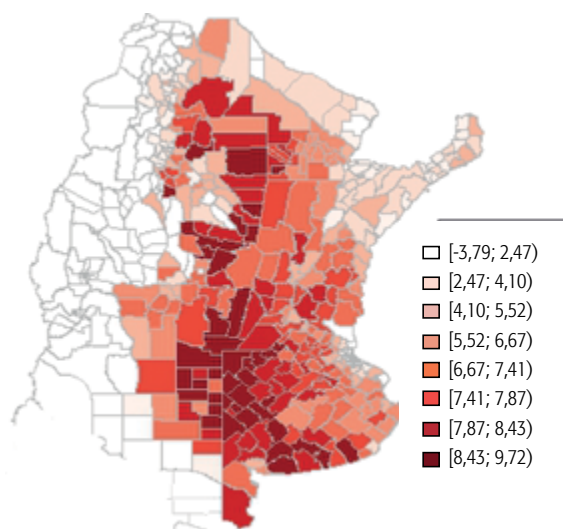
Abreviaturas: n = número de departamentos; Mín. = Mínimo; Máx. = Máximo; DE = Desvío estándar; CV = Coeficiente de variación.

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 1. Índice de exposición a plaguicidas (IEP) por departamento, Argentina 2014-2015.

Nota: IEP en logaritmo natural para regiones definidas por el Relevamiento de Tecnología Agrícola Aplicada (RETAA)

Fuente: Elaboración propia

FIGURA 2. Índice de impacto ambiental total (IIAT) por departamento para glifosato, Argentina 2014-2015.

Fuente: Elaboración propia

TABLA 2. Estadísticas descriptivas de los índices de impacto ambiental total (IIAT) de plaguicidas seleccionados, por región del país, Argentina 2014-2015.

Región	Variable	n	Media	Mediana	Mín	Máx	DE	CV
Cuyo	Glifosato	9	883,08	801,77	76,73	2476,56	765,90	86,73
	2,4-D	9	1299,89	1241,42	121,64	2481,70	920,20	70,79
	Atrazina	9	757,35	379,83	35,74	2330,25	870,01	114,88
	Cipermetrina	9	504,40	249,04	28,35	1330,71	454,78	90,16
	Clorpirifos	9	980,78	484,24	55,12	2587,49	884,30	90,16
	Piraclostrobin + epoxiconazol	9	282,92	172,74	16,16	827,35	288,30	101,90
Nordeste	Glifosato	76	466,54	32,10	0	5940,74	1071,32	229,63
	2,4-D	76	668,75	1,38	0	9301,29	1681,61	251,46
	Atrazina	76	230,23	34,75	0	2475,11	431,62	187,47
	Cipermetrina	76	385,63	11,64	0	5158,26	965,98	250,50
	Clorpirifos	76	596,06	12,48	0	8344,57	1532,34	257,08
	Piraclostrobin + epoxiconazol	76	255,45	5,35	0	3576,24	656,72	257,08
Noroeste	Glifosato	99	857,03	16,22	0	11349,37	1975,65	230,52
	2,4-D	99	1570,50	28,78	0	20110,35	3547,94	225,91
	Atrazina	99	289,88	11,16	0	3127,44	655,91	226,27
	Cipermetrina	99	692,38	8,83	0	9470,89	1603,69	231,62
	Clorpirifos	99	1333,67	18,03	0	17375,04	3033,84	227,48
	Piraclostrobin + epoxiconazol	99	470,37	5,52	0	6830,74	1124,61	239,09
Pampeana	Glifosato	218	2260,02	1298,10	0	16541,20	2922,65	129,32
	2,4-D	218	3900,01	2207,25	0	27650,32	5177,77	132,76
	Atrazina	218	807,29	383,69	0	7768,89	1284,03	159,05
	Cipermetrina	218	1819,41	1119,37	0	17282,62	2541,31	139,68
	Clorpirifos	218	3689,65	2252,88	0	32823,58	4975,13	134,84
	Piraclostrobin + epoxiconazol	218	1403,73	900,08	0	12358,76	1843,28	131,31
Total nacional	Glifosato	402	1544,62	269,57	0	16541,20	2535,30	164,14
	2,4-D	402	2657,23	355,75	0	27650,32	4477,93	168,52
	Atrazina	402	569,66	145,50	0	7768,89	1058,27	185,77
	Cipermetrina	402	1241,36	163,62	0	17282,62	2170,04	174,81
	Clorpirifos	402	2463,94	311,08	0	32823,58	4235,73	171,91
	Piraclostrobin + epoxiconazol	402	931,69	113,24	0	12358,76	1581,09	169,70

Abreviaturas: n = número de departamentos; Mín. = Mínimo; Máx. = Máximo; DE = Desvío estándar; CV = Coeficiente de variación.

Fuente: Elaboración propia

TABLA 3. Estadísticas descriptivas de tasas ajustadas de mortalidad por cáncer y por región, Argentina 2014-2015.

Región	Tipo de cáncer	n	Media	Mediana	Mín	Máx	DE	CV
Área Metropolitana de Buenos Aires	Total varones	1	193,58	0	0	0	0	0
	Total mujeres	1	121,76	0	0	0	0	0
	Próstata	1	24,09	0	0	0	0	0
	Mama	1	27,17	0	0	0	0	0
Cuyo	Total varones	46	182,85	174,77	130,61	245,68	25,25	13,81
	Total mujeres	46	128,87	124,16	82,33	187,97	22,47	17,30
	Próstata	46	33,18	30,81	0	71,81	12,99	39,16
	Mama	46	27,12	27,58	9,29	49,41	8,35	30,79
Nordeste	Total varones	76	177,52	172,29	112,57	245,37	30,19	17,01
	Total mujeres	76	125,51	125,35	72,26	183,3	24,23	19,30
	Próstata	76	28,35	27,52	0	60	12,05	42,49
	Mama	76	17,67	17,89	0	39,21	6,92	39,15
Noroeste	Total varones	117	133,45	136,16	26,37	282,47	42,73	32,02
	Total mujeres	117	103,24	103,74	15,98	280,38	36,87	35,71
	Próstata	117	27,27	26,69	0	191,42	20,82	76,36
	Mama	117	16,69	14,58	0	59,77	12,91	77,34
Pampeana	Total varones	218	203,18	208,69	0	314,92	38,78	19,09
	Total mujeres	216	121,43	124,59	37,62	175,57	21,34	17,58
	Próstata	218	27,10	27,09	0	83,13	10,76	39,70
	Mama	216	23,98	24,14	0	49,3	7,81	32,58
Patagónica	Total varones	53	203,43	202,29	107,67	349,07	49,56	24,36
	Total mujeres	51	129,66	129,85	32,30	239,59	35,11	27,08
	Próstata	53	27,77	24,24	0	83,88	18,21	65,57
	Mama	51	18,25	18,93	0	42,21	9,69	53,07
Total nacional	Total varones	511	181,57	184,35	0	349,07	47,74	26,29
	Total mujeres	507	119,44	120,83	15,98	280,38	29,11	24,37
	Próstata	511	27,93	27,23	0	191,42	14,86	53,20
	Mama	507	21,07	21,48	0	59,77	10,03	47,63

Abreviaturas: n = número de departamentos; Min. = Mínimo; Máx. = Máximo; DE = Desvío estándar; CV = Coeficiente de variación.

Fuente: Elaboración propia en base a datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS), Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

en la salud de agroaplicadores terrestres de cultivos extensivos en Córdoba. El estudio ecológico realizado desagregó la información por departamentos a nivel nacional; con las tasas de mortalidad de cáncer y la serie longitudinal de IEP, permitió analizar la frecuencia relativa del evento muerte en una perspectiva colectivo-espacial bien definida. Los resultados aquí obtenidos revelan una asociación positiva entre la intensidad de exposición (evaluada a través de los índices IEP) y la mortalidad por cáncer total en varones y cáncer de mama (mujeres). Asimismo, el IIAT, medida integradora de los impactos potenciales de cada plaguicida estudiado, también se asoció para varios productos a mayor mortalidad por cáncer total en varones. El daño genotóxico es considerado un factor potencial de riesgo primario para efectos a largo plazo, tales como cáncer y alteraciones reproductivas^{33,34}. Los hallazgos de este trabajo indican la presencia de daño genotóxico entre los sujetos ocupacionalmente expuestos; su magnitud no se asoció a diferentes niveles de exposición, aunque esta se correlacionó con una disminución de la actividad enzimática (análisis de butirilcolinesterasa).

La distribución espacial del IEP fue agregada, ilustrada mediante mapas de exposición y verificada evaluando el índice I de Moran. La región centro (Córdoba, Entre Ríos y Santa Fe), junto con Buenos Aires, constituye un estrato diferenciable respecto de las 11 provincias restantes, lo que se asocia a la preponderancia de cultivos extensivos

TABLA 4. Correlación de resultados Butirilcolinesterasa (Bche), indicadores de genotoxicidad (MN, AC, EC) e índices de nivel de exposición (IE) y exposición acumulada (EA) en sujetos laboralmente expuestos a plaguicidas, Córdoba 2014-2015 (n válidos IE = 46; n válidos EAC = 43).

Ensayo	IE		EAC	
	Coefficiente	p valor	Coefficiente	p valor
MN	-0,177	0,241	-0,245	0,109
AC	-0,118	0,435	-0,261	0,087
EC	-0,132	0,383	-0,279	0,066
Bche	-0,304	0,040*	-0,211	0,170

* Correlación significativa bilateral a nivel 0,01

Abreviaturas: MN = Micro núcleo; AC = Aberraciones cromosómicas; EC = Ensayo cometa.

Fuente: Elaboración propia

en la actividad productiva de dichas provincias. La escasa información disponible en cuanto a la cantidad de aplicaciones anuales promedio podría explicar en parte la heterogeneidad en los valores observados del IEP. Asimismo, la construcción del índice a nivel departamental (supone exposición asociada a regiones con una alta capacidad productiva de los suelos y escasa o nula urbanización) insta a interpretar la exposición con cautela. No obstante, su validación como indicador de la exposición para Córdoba es un aspecto importante que considerar, ya que la mide en una escala proporcional al índice desarrollado por el

equipo de trabajo, construido con información individual de sujetos ocupacionalmente expuestos²³. Ello motiva a profundizar el estudio de la medición de la exposición en todas las regiones del país y obtener su generalización a nivel nacional.

El ajuste de modelos analíticos espaciales³⁵ reconoció y estimó una asociación directa significativa entre el cáncer total en varones y cáncer de mama y IEP, mostrando un aumento de aproximadamente el 2% de las tasas de mortalidad por unidad aumentada del índice de exposición. El IIAT se correlacionó con las tasas crudas y ajustadas de mortalidad total por cáncer en varones, en un grupo seleccionado de plaguicidas. En algunos casos, se encontró asociación positiva con las tasas de mortalidad crudas, y negativa con las tasas de mortalidad ajustadas. Esto podría deberse a que el ajuste por edad actuaría como un elemento dispersor.

Los agroaplicadores integran el grupo más expuesto a plaguicidas entre los trabajadores agrícolas³⁶. El GEACC ha reportado una alta prevalencia de sintomatología percibida y mayor prevalencia de internaciones asociada al uso laboral de plaguicidas en este grupo que en la población general de varones adultos de Córdoba¹⁶. El presente trabajo abordó de manera conjunta niveles de exposición y marcadores de efecto, con el fin de validar las escalas de exposición. El índice desarrollado con información individual mostró una correlación negativa con butirilcolinesterasa plasmática (Bche), es decir, decrecimiento de Bche asociado a mayor intensidad de exposición, permitiendo validar la utilidad del IE para discriminar grupos con diferentes niveles de exposición. No obstante, con los parámetros que informan daño genotóxico (Micronúcleos, Aberraciones cromosómicas y Ensayo Cometa), esta asociación no fue significativa. Ello podría estar indicando –con cautela, dado el tamaño muestral de los grupos estudiados– la precocidad con la que se instala el daño genotóxico.

Tanto el IEP como los IIAT de los diversos plaguicidas estudiados mostraron fuerte agregación a nivel territorial y asociación con mortalidad por cáncer. Dado que se trata

de indicadores construidos con datos agregados (estudio ecológico), esto alerta sobre la necesidad de profundizar la investigación e implementar medidas sanitarias perentorias de prevención.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Las indagaciones conjuntas de índices de exposición/impacto ambiental e indicadores de salud son esenciales, ya que el patrón de distribución espacial de la mortalidad tiene profundas implicancias para la focalización de políticas: por un lado, ayuda a entender cómo ciertos procesos sociales/demográficos ocurren de forma distinta según regiones y hasta qué punto áreas vecinas o cercanas geográficamente se condicionan en su caracterización relacionada con la salud y la exposición; por otro lado, constituye en el territorio argentino una primera aproximación para identificar regiones y grupos poblacionales expuestos a plaguicidas, de cara a futuros análisis. Asimismo, este estudio desarrolló herramientas de utilidad para la vigilancia epidemiológica de la exposición a plaguicidas, tanto a nivel colectivo como individual, en poblaciones laboralmente expuestas.

RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

La complejidad del problema estudiado convocó a trabajar/promover un marco de formación interdisciplinaria, acorde a la necesidad de transformación de los problemas descriptos.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

Los resultados del estudio ecológico y de la validación del IE para la provincia de Córdoba invitan a profundizar la línea de investigación, aplicando diseños metodológicos que ayuden a comprender la causalidad del fenómeno y a ampliar el estudio a otras regiones del país.

AGRADECIMIENTOS

A los agroaplicadores de la provincia de Córdoba y sus familias, por su generosa participación en el estudio.

Cómo citar este artículo: Butinof M, Fernández R, Muñoz S, Lerda D, Blanco M, Lantieri MJ, Antolini L, Giéco M, Ortiz P, Filippi I, Franchini G, Eandi M, Montedoro F, Díaz MP. Valoración de la exposición a plaguicidas en cultivos extensivos de Argentina y su potencial impacto sobre la salud. Rev. Argent Salud Pública. 2017; Dic;8(33):8-15.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Análisis Ambiental de País: Argentina. Informe N° 11996. Práctica Global de Ambiente y Recursos Naturales. Oficina Regional de América Latina y el Caribe. *Banco Mundial*; 2016. [Disponible en: <http://documents.worldbank.org/curated/en/552861477562038992/pdf/109527-REVISED-PUBLIC-AR-CEA-Análisis-Ambiental-de-País-Segunda-Edición.pdf>] [Último acceso: 12/10/2017]
- 2 Villaamil Lepori E, Bovi Mitre G, Nassetta M. Situación actual de la contaminación por plaguicidas en Argentina. *Rev Int Contam Ambien*. 2013;29:25-43.
- 3 Moltoni L. Evolución del mercado de herbicidas en Argentina. *Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria*; 2012. [Disponible en: <http://inta.gov.ar/documentos/economia-y-desarrollo-agroindustrial-boletin-1-2--evolucion-del-mercado-en-argentina>] [Último acceso: 12/10/2017]
- 4 Thundiyil JG, Stober J, Besbelli N, Pronczuk J. Acute Pesticide Poisoning: A Proposed Classification Tool. *Bull World Health Organ*. 2008;86:205-9.
- 5 Alavanja MCR. Pesticides Use and Exposure Extensive Worldwide. *Rev Environ Health*. 2009;24(4):303-309.
- 6 Bassil K, Vakil C, Sanborn M, Cole D, Kaur J, Kerr K. Cancer Health Effects of Pesticides. *Can Fam Physician*. 2007;53:1704-1711.
- 7 Sanborn M, Keer K, Sanin LH, Cole DC, Bassil KL, Vakil C. Non-Cancer Health Effects of Pesticides. Systematic Review and Implications for Family Doctors. *Can Fam Physician*. 2007;53:1712-1720.
- 8 Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT, Walker MC, Krewski D. Pre-and Post-Conception Pesticide Exposure and the Risk of Birth Defects in an Ontario Farm Population. *Reproduct Toxicology*. 2008;25(4):472-480.
- 9 Bolognesi C. Genotoxicity of Pesticides: A Review of Human Biomonitoring Studies. *Mutation Research*. 2003;543:251-272.
- 10 Wong RH, Chang SY, Ho SW, Huang PL, Liu YJ, Chen YC, et al. Polymorphisms in Metabolic GSP1 and DNA-Repair XRCC1 Genes with an Increased Risk of DNA Damage in Pesticide-Exposed Fruit Growers. *Mutat Res*. 2008;654:168-75.
- 11 Barry KH, Koutros S, Andreotti G, Sandler DP, et al. Genetic Variation in Nucleotide Excision Repair Pathway Genes, Pesticide Exposure and Prostate Cancer Risk. *Carcinogenesis*. 2012;33(2):331-7.
- 12 Alavanja MC, Ross MK, Bonner MR. Increased Cancer Burden among Pesticide Applicators and Others Due to Pesticide Exposure. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:120-142.
- 13 Alavanja MCR, Bonner MR. Occupational Pesticide Exposures and Cancer Risk: A Review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(4):238-63.
- 14 Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X, Ritz B. Parkinson's Disease and Residential Exposure to Maneb and Paraquat from Agricultural Applicators in the Central Valley of California. *Am J Epidemiol*. 2009;169:919-926.
- 15 Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational Risk Factors in Alzheimer's Disease: A Review Assessing the Quality of Published Epidemiological Studies. *Occup Environ Med*. 2007;64:723-732.
- 16 Butinof M, Fernández RA, Stimolo MI, Lantieri MJ, Blanco M, Machado AL, et al. Pesticide Exposure and Health Conditions of Terrestrial Pesticide Applicators in Córdoba Province, Argentina. *Cad Saúde Pública*. 2015;31(3):633-646.
- 17 Bianco Sadir G. Alteración de la actividad de la Ache y efecto genotóxico como resultado de la exposición a plaguicidas en trabajadores del sector hortícola de la provincia de Jujuy, Argentina. Informe final académico. Comisión Nacional Salud Investiga. *Ministerio de Salud de la Nación*; 2013.
- 18 Deziel NC, Friesen MC, Hoppin JA, Hines CJ, et al. A Review of Nonoccupational Pathways for Pesticide Exposure in Women Living in Agricultural Areas. *Environ Health Perspect*. 2015;123:515-524.
- 19 Quandt S, Arcury T, Rao P, Snively B, et al. Agricultural and Residential Pesticides in Wipe Samples from Farmworker Family Residences in North Carolina and Virginia. *Environ Health Perspect*. 2004;112:382-387.
- 20 Lantieri MJ, Paz RM, Butinof M, Fernández RA, Stimolo MI, Díaz MP. Exposición a plaguicidas en agroaplicadores terrestres de la provincia de Córdoba, Argentina: factores condicionantes. *Rev Agriscientia*. 2009;26(2):43-54.
- 21 Steenland K, Moe C. Salud Ambiental, de lo global a lo local. En: Frumkin H (editor). Washington DC: *OPS*; 2010.
- 22 Au WW. Usefulness of Biomarkers in Population Studies: From Exposure to Susceptibility and Prediction of Cancer. *J Hyg Environ Health*. 2007;210:239-246.
- 23 Lantieri MJ, Butinof M, Fernández RA, Stimolo MI, Blanco M, Díaz MP. Work Practices, Exposure Assessment and Geographical Analysis of Pesticide Applicators in Argentina. En: Stoycheva M (ed.). Pesticide in the Modern World: Effects of Pesticide Exposures. Rijeka: *IntTech*; 2011. [Disponible en: <http://www.inttechopen.com/books/pesticides-formulations-effects-fate>] [Último acceso: 12/10/2017]
- 24 Díaz MP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M, et al. Cancer Incidence Pattern in Córdoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev*. 2009;18:259-266.
- 25 Román MD, Niclis C, Tumas N, Díaz MP, Osella AR, Muñoz SE. Tobacco Smoking Patterns and Differential Food Effects on Prostate and Breast Cancers among Smokers and Nonsmokers in Córdoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev*. 2014;23(4):310-8.
- 26 Moran PAP. Notes on Continuous Stochastic Phenomena. *Biometrika*. 1950;37(1):17-23.
- 27 Santamaría-Ulloa C. El impacto de la exposición a plaguicidas sobre la incidencia de cáncer de mama. La evidencia de Costa Rica. *Población y Salud en Mesoamérica*; 2009. [Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3038273.pdf>] [Último acceso: 12/10/2017]
- 28 Relevamiento de Tecnología Agrícola Aplicada (RETAA). Campaña 2010/2011. Bolsa de Cereales. 2013. [Disponible en: <http://www.bolsadecereales.com/imagenes/retaa/2013-02/ReTAA022014.pdf>] [Último acceso: 13/11/2017]
- 29 Fernández NV, Viciano V, Drovandi AV. Nuevas tecnologías y experiencias prediales. Problemática zonal de la producción regadía y su vinculación con la agricultura de calidad. En: III Jornadas de Actualización en Riego y Fertilización. Mendoza. Instituto Nacional del Agua; 2006. [Disponible en: <http://www.ina.gov.ar/cra/index.php?cra=39>] [Último acceso: 12/10/2017]
- 30 Fenech M, Morley AA. Measurement of Micronuclei in Lymphocytes. *Mutation Research*. 1985;147:29-36.
- 31 Moorhead P, Nowell PC, Mellan WJ, et al. Chromosome Preparations of Leukocytes Cultured from Human Peripheral Blood. *Exp Cell Res*. 1960;20:613-616.
- 32 Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A Simple Technique for Quantitation of Low Levels of DNA Damage in Individual Cells. *Exp Cell Res*. 1988;175:184-191.
- 33 Pinheiro AR, De Melo TC, Mendes TB, Junior PL, et al. Using the Comet and Micronucleus Assays for Genotoxicity Studies: A Review. *Biomed Pharmacother*. 2015;72:74-82.
- 34 William WA, Ashok KG, Mathuros R. Challenge Assay: A Functional Biomarker for Exposure-Induced DNA Repair Deficiency and for Risk of Cancer. *Int J Hygiene and Environ Health*. 2010;213(1):32-39.
- 35 Waggoner J, Kullman G, Henneberger P, Umbach D, et al. Mortality in the Agricultural Health Study, 1993-2007. *Am J Epidemiol*. 2011;173(1):71-83.
- 36 Hofmann JN, Keifer MC, Furlong CE, De Roos AJ, et al. Serum Cholinesterase Inhibition in Relation to Paraoxonase-1 (PON1) Status among Organophosphate-Exposed Agricultural Pesticide Handlers. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1402-1408.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.