

Original Article

Biomonitoreo en exposición a plaguicidas y su aporte en vigilancia epidemiológica en agroaplicadores en Córdoba, Argentina

Mariana Butinof^a, Ricardo A. Fernández^b, Daniel Lerda^b, María Josefina Lantieri^c, Iohanna Filippi^d y María del Pilar Díaz^{a,c,*}^a Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina^b Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina^c INICSA-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina^d Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de septiembre de 2017

Aceptado el 4 de diciembre de 2017

On-line el xxx

*Palabras clave:*Biomonitoreo
Vigilancia epidemiológica
Exposición a plaguicidas
Agroaplicadores
Argentina

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el nivel de exposición a plaguicidas y su correlación con indicadores de salud percibida y biomarcadores de daño (alteraciones genotóxicas y de actividad enzimática de la butirilcolinesterasa), en la población de agroaplicadores de cultivos extensivos (ACE) de la Provincia de Córdoba, Argentina.*Método:* Estudio transversal, en ACE (n = 47) seleccionados aleatoriamente de una muestra de 2000, y sujetos no expuestos controles (n = 52). Se relevaron variables sociodemográficas, condicionantes de exposición y de salud percibida, mediante cuestionario autoadministrado; indicadores biológicos de genotoxicidad: micronúcleos, aberraciones cromosómicas y ensayo cometa, y actividad de butirilcolinesterasa.*Resultados:* El 40% de los ACE tiene una antigüedad mayor de 10 años y casi el 50% reside a menos de 500 m de campos asperjados; reportan bajas tasas de uso de equipo de protección personal durante la mezcla, aplicación o reparación de equipos. Los síntomas generales, cardiorrespiratorios y dermatológicos fueron mayores entre los ACE (p <0,05), así como los indicadores de daño genotóxico (p <0,001). La actividad butirilcolinesterasa se asoció negativamente a niveles de exposición a plaguicidas.*Conclusiones:* Los ACE presentan un importante impacto negativo en la salud vinculado a la exposición a plaguicidas. Las escalas de exposición asociadas al uso de biomarcadores resultaron una herramienta útil para la vigilancia de la salud de los agroaplicadores.© 2018 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).**Biomonitoring in exposure to pesticides, its contribution to epidemiological surveillance of pesticide applicators in Cordoba, Argentina**

ABSTRACT

Objective: To assess the level of exposure to pesticides and its correlation with perceived health indicators and injury biomarkers (genotoxic alterations and those caused by butyrylcholinesterase enzyme activity) in the population of pesticide applicators in extensive crops (PAEC) in Córdoba, Argentina.*Methods:* Transversal study, in PAEC (n = 47) randomly selected from a sample of 2000, and non-exposed subject controls (n = 52). The sociodemographic variables, exposure conditioning, and perceived health were surveyed by means of a self-administered questionnaire; biological indicators of genotoxicity: micronuclei, chromosomal aberrations and kite assay, and butyrylcholinesterase activity.*Results:* 40% of PAEC have over 10 years' length of service and almost 50% of them reside less than 500 m from the sprinkled fields; they report low rates of personal protective equipment use while mixing, applying, or repairing the equipment. General, cardio-respiratory, and dermatological symptoms were greater among PAEC (p <0.05) as well as indicators of genotoxic injury (p <0.001). The butyrylcholinesterase activity was negatively associated with levels of exposure to pesticides.*Conclusions:* The PAEC show an important negative impact on health linked to exposure to pesticides. The exposure scales associated to the use of biomarkers were a useful tool for monitoring pesticide applicators' health.© 2018 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).*Keywords:*Biomonitoring
Pesticide exposure
Epidemiological surveillance
Pesticide applicators
Argentina

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: pdiaz@fcm.unc.edu.ar (M.d.P. Díaz).<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.12.002>0213-9111/© 2018 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El uso de plaguicidas configura un aspecto central en la agricultura moderna, tanto en los países desarrollados como en los países emergentes. Argentina, primer productor mundial de granos per cápita (2,5 t por habitante), tiene en su región pampeana, provincias de Buenos Aires, Córdoba, Entre Ríos, La Pampa y Santa Fe, el 60% de la producción agrícola nacional. La soja ocupa un lugar predominante, y el principal en lo que respecta a la exportación de *commodities* (28% de las exportaciones)¹. El fenómeno de «agriculturización», caracterizado por un sostenido y continuo cambio en el uso de la tierra, ha sido marco para el crecimiento de los rendimientos de las cosechas. Este fenómeno se asoció desde 1996 al modelo agrícola industrial intensivo, basado en el cultivo de soja transgénica y siembra directa, con uso intensivo del herbicida glifosato como estrategia de control de malezas; estrategia que luego se extendió al cultivo de otras especies. Este modelo agrícola fue acompañado de una aplicación de volúmenes crecientes de plaguicidas², con un aumento de la cantidad comercializada de casi 140 millones de kg/l en 1998 a 317 millones de kg/l en 2012³. La provincia de Córdoba muestra el impacto de la «agriculturización», habiéndose duplicado su superficie implantada con cultivos extensivos en las últimas décadas⁴.

La aplicación de plaguicidas, productos intrínsecamente tóxicos desarrollados para blancos biológicos selectivos, tiene el potencial de contactar con otros organismos y matrices (aire, suelo y agua), afectando la salud pública y el ambiente⁵.

Mientras que los efectos agudos de la exposición humana a plaguicidas son conocidos⁶, el impacto en la salud de exposiciones crónicas de bajo nivel lo es menos. Se ha descrito la presencia de alteraciones genotóxicas, mutagénicas e inmunitarias, entre otras, que pueden expresarse como asociación con cáncer, déficits neurológicos y neurocognitivos^{7,8}, disrupción endocrina⁹, malformaciones congénitas y problemas de fertilidad y reproducción¹⁰.

En los entornos ocupacionales, la exposición a plaguicidas es múltiple y compleja¹¹; su correcta identificación, así como los posibles gradientes de dosis-respuesta, son de gran interés epidemiológico. Su estudio involucra variables que contemplen esta complejidad, tales como la diversidad de productos comercializados, la tasa de uso, la multiplicidad y la simultaneidad de fuentes de exposición, y la variación en intensidad y duración de la exposición en el tiempo, entre otras. Algunos de estos aspectos escapan al control del investigador, que carece de información completa y oportuna sobre ellos¹². Diversos estudios epidemiológicos han usado de manera combinada herramientas de medición, tales como la historia de exposición, la evaluación de expertos y la monitorización ambiental, entre otras, con el propósito de lograr una mayor precisión en las medidas. Estos abordajes han mostrado limitaciones metodológicas y sesgos que acotan el alcance de la evidencia obtenida con los métodos habituales de evaluación. Nuestro grupo ha desarrollado, en etapas previas, dos índices que permiten valorar el nivel de exposición a plaguicidas (Índice de Intensidad de Exposición [ILE] e Índice de Exposición Acumulada [IEA]) en la población de agroaplicadores de cultivos extensivos de Córdoba. A partir de estos se definió una escala de exposición¹¹, y con la misma, los autores valoraron la asociación entre los niveles de exposición más elevados y la presencia de problemas de salud¹³.

La incorporación del biomonitorio en estudios epidemiológicos ha permitido identificar ambientes y grupos de riesgo, aportando también al conocimiento de la causalidad de las patologías asociadas¹⁴. Así, por ejemplo, las concentraciones de colinesterasa eritrocitaria y butirilcolinesterasa son ampliamente utilizadas para el biomonitorio de poblaciones expuestas¹⁵ a insecticidas organofosforados y a carbamatos. Se conoce que existe una estrecha relación entre la exposición a estos plaguicidas, la presencia de

manifestaciones clínicas y el descenso significativo de la actividad enzimática de las colinesterasas. El monitoreo del efecto genotóxico de los plaguicidas en personas laboralmente expuestas es cada vez más utilizado para la identificación de daño temprano y para la valoración de riesgo genético. Su utilidad para estimar el riesgo genético de exposiciones a mezclas de plaguicidas ha sido bien establecida¹⁶.

El uso combinado de diferentes biomarcadores, junto con estimaciones del contexto de exposición, brinda una mejor oportunidad de comprender las rutas de exposición. La correcta caracterización de factores personales y contextuales, así como la detección de indicadores de potenciales efectos en salud, son factores críticos para identificar grupos de riesgo y comprender la causalidad en enfermedades asociadas. Asimismo, en contextos de producción agrícola industrial como el antes descrito, avanzar en la caracterización de poblaciones con diferentes niveles de riesgo y sus condiciones de salud resulta indispensable con fines de vigilancia de la salud. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar el nivel de exposición a plaguicidas y su correlación con indicadores de salud percibida y biomarcadores de daño (alteraciones genotóxicas y de la actividad enzimática de la butirilcolinesterasa), en la población de agroaplicadores de cultivos extensivos de la provincia de Córdoba, en Argentina.

Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, comparando sujetos laboralmente expuestos a plaguicidas y sujetos no expuestos, entre noviembre de 2014 y mayo de 2015, en la provincia de Córdoba, Argentina. Fueron invitados a participar 99 sujetos, de los cuales 47 se seleccionaron aleatoriamente de la población de agroaplicadores terrestres de plaguicidas¹⁷ (sujetos expuestos) y 52 de la población de trabajadores no expuestos (sujetos control).

Fueron criterios de inclusión para ambos grupos:

- Sujetos ocupacionalmente expuestos: aplicadores terrestres de plaguicidas en cultivos extensivos (realizan regularmente tareas de carga, mezcla o aspersión), residentes en la provincia de Córdoba, mayores de 18 años, con una antigüedad mínima de 2 años.
- Sujetos control: residentes de la misma localidad, con igual sexo y edad (± 5 años), que nunca realizaron tareas vinculadas con plaguicidas.

Se establecieron los siguientes criterios de exclusión para ambos grupos: padecer enfermedades crónicas que alteren los mecanismos normales de absorción, metabolización y excreción de sustancias, como diabetes, insuficiencia hepática o renal; enfermedades virales recientes (2 semanas); cirugías en un periodo inferior a 6 semanas; terapias farmacológicas crónicas, medicación mutagénica (como antiparasitarios), quimioterapia o radioterapia sistémica en curso; hábito tabáquico, alcoholismo o drogadicción; o presentar algún trastorno que comprometa la capacidad de dar consentimiento informado.

Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa periférica, con jeringa estéril, desechable. Un volumen de 10 ml de sangre fue fraccionado inmediatamente en tubos de recolección con el anticoagulante adecuado para los posteriores estudios (tubos con EDTA para análisis enzimático y con heparina para análisis de genotoxicidad). Los análisis fueron implementados a ciego.

Se relevaron variables sociodemográficas, factores condicionantes de la exposición y condiciones de salud percibida (síntomas generales, neurológicos, cardiorrespiratorios, dermatológicos, gástricos, oculares y urinarios), mediante un cuestionario autoadministrado adaptado al contexto local¹⁸ del propuesto en el *Agricultural Health Study*¹⁹, y una breve historia clínica

Tabla 1

Características sociodemográficas de los sujetos expuestos a plaguicidas y sus controles no expuestos. Provincia de Córdoba, 2014-2015

	Sujetos expuestos (n = 47)	Sujetos no expuestos (n = 52)	Total
Edad, años (media \pm DE)	39,79 (9,360)	37,88 (9,089)	38,79 (9,221)
Estado civil (%)			
Soltero	27,7	40,4	34,3
Casado	70,2	57,7	63,6
Viudo	0	1,9	1,01
Separado	2,1	0	1,01
Nivel de instrucción (%)			
Primario incompleto	8,51	1,92	4,04
Primario completo	27,66	9,62	14,14
Secundario incompleto	17,02	23,08	13,13
Secundario completo	36,17	11,54	29,29
Nivel superior (terciario incompleto o más)	10,65	55,77	19,19

administrada al momento de la toma de muestras biológicas. Entre los factores condicionantes de la exposición se incluyó el nivel de protección logrado mediante el uso de equipo de protección personal, estando adecuadamente protegidos (alcanzando un nivel de protección del 90%) quienes han usado la combinación de los elementos de mínimos necesarios: ropa impermeable, careta antigás y guantes químicamente resistentes¹¹.

Se valoró el nivel de exposición entre los agroaplicadores mediante dos índices: Índice de Intensidad de Exposición (ILE) e Índice de Exposición Acumulada (IEA), previamente desarrollados y validados por este equipo de investigación²⁰.

Se consideraron como variables de respuesta la presencia de daño percibido (sintomatología) y de daño objetivado mediante la cuantificación de biomarcadores de efecto (indicadores de daño genotóxicos y valores de la butirilcolinesterasa).

Estos fueron:

- Butirilcolinesterasa plasmática: se determinó la actividad de la enzima, considerando como rango de referencia de normalidad (técnica de Ellman et al.²¹) 3200 a 9000 U/l.
- Aberraciones cromosómicas: en células con 46 cromosomas se anotaron las aberraciones cromosómicas estructurales²², que incluían cromática rota, cromosoma roto, fragmento acéntrico, fragmento cromatídico y *gap*.
- Micronúcleos²³: se determinó la frecuencia de células binucleadas con micronúcleos.
- Ensayo cometa: se utilizó para el análisis la media de la longitud del cometa de cada sujeto. Los cometas fueron clasificados visualmente empleando una escala arbitraria de cinco categorías²⁴ según la cantidad de ADN en la cola (porcentaje). El daño del ADN se expresa como porcentaje de células dañadas, que incluye todas las células con cometa bajo, moderado, elevado y extremo. Además, se utilizó el índice de daño ponderado.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos mediante la construcción de tablas de distribución de frecuencias y cálculo de medidas resumen (media y desvío estándar [DE]). Se realizó una prueba de diferencia de proporciones para la presencia de síntomas percibidos entre sujetos expuestos y no expuestos laboralmente a plaguicidas. Se compararon las medias en ambos grupos para indicadores biológicos (aberraciones cromosómicas, micronúcleos, ensayo cometa y butirilcolinesterasa), mediante la prueba t. Finalmente se calculó el coeficiente de correlación de Pearson entre indicadores de biológicos e indicadores de exposición a plaguicidas (ILE e IEA).

Resultados

La **tabla 1** resume las características sociodemográficas del grupo de sujetos expuestos y sus controles. Se evidencia que el

Tabla 2

Factores considerados para la valoración de la exposición a plaguicidas de trabajadores agrícolas. Provincia de Córdoba, 2014-2015

	N	% ^a
Antigüedad en la tarea (años)		
Hasta 5 años	13	28
6-10 años	15	32
11-20 años	10	21
Más de 20 años	9	19
Distancia del hogar a los campos cultivados		
Hasta 100 m	10	24
Entre 100 y 500 m	10	24
Más de 500 m	22	52
Tecnología de aplicación utilizada ^b		
Máquina con cabina con filtro de carbón activado	29	62
Máquina con cabina o de arrastre sin filtro de carbón activado	18	38
Mochila	7	16
Mezcla sin protección adecuada	32	68
Aplica sin protección adecuada	27	57
Repara el equipo sin protección adecuada	22	47

^a Porcentaje considerando el total de respuestas válidas.

^b Más de una respuesta posible.

promedio de edad fue semejante en ambos grupos, pero entre los agroaplicadores fue mayor la proporción de sujetos casados y con niveles de instrucción más bajos.

En el grupo de agroaplicadores se estudiaron factores condicionantes de la exposición. Aproximadamente la mitad de los sujetos vivía a menos de 500 metros de campos cultivados asperjados con plaguicidas. En promedio, tuvieron una antigüedad en esta ocupación de 12,5 años (DE: 9,6) y asperjaron en promedio al año 10.198 hectáreas (DE: 9057); el 62% aplicó plaguicidas con máquinas autopropulsadas que poseen cabina estanca presurizada, equipada con filtro de carbón activado. La protección adecuada mediante uso de equipo de protección personal durante las tareas de mezcla (reconstitución del plaguicida previa a la carga de la máquina), aplicación o reparación de equipos, resultó llamativamente baja (**tabla 2**).

La distribución de los sujetos en categorías, según percentiles de los niveles de exposición ocupacional instantánea (ILE) y acumulada (IEA), fue similar para ambos índices, mostrando que aproximadamente el 50% de los individuos pertenecían a la categoría denominada exposición media (**tabla 3**).

Condiciones de salud y niveles de exposición

Los hallazgos de la sintomatología percibida se presentan en la **tabla 4** agrupados por sistemas corporales: síntomas generales, neurológicos, cardiorrespiratorios, dermatológicos, gástricos, oculares y urinarios. Se observó una presencia significativamente mayor de síntomas generales, cardiorrespiratorios y

Tabla 3
Distribución de los sujetos expuestos laboralmente a plaguicidas según el nivel de exposición por percentiles para los índices ILE y IEA. Provincia de Córdoba, 2014-2015

Nivel de exposición (percentiles)	ILE	Proporción de sujetos (%)	IEA	Proporción de sujetos (%)
Bajo (0-25)	0,00-1,24	23,90	0,00-47,45	25
Medio (25-75)	> 1,24-3,99	52,20	> 47,45-228,59	50
Alto (> 75)	> 3,99	23,90	> 228,59	25

n válidos ILE = 46; n válidos IEA = 43.

Tabla 4
Presencia de síntomas en los sujetos expuestos a plaguicidas y sus controles no expuestos. Provincia de Córdoba, 2014-2015

Síntomas	Sujetos expuestos (n = 47) (%)	Sujetos no expuestos (n = 52) (%)	Total	p
Generales	74,46	44,23	58,6	0,002 ^b
Neurológicos	68,08	51,92	59,6	0,102
Dermatológicos	63,82	32,69	47,5	0,002 ^b
Oculares ^a	68,08	50,0	58,6	0,0681
Gástricos	48,93	38,46	43,4	0,294
Cardiorrespiratorios	63,83	34,61	48,5	0,004 ^b
Urinarios	38,29	21,15	29,3	0,061

^a Síntomas asociados a la edad independientemente de la ocupación (p = 0,024).^b Valores estadísticamente significativos.**Tabla 5**
Descripción de los indicadores de genotoxicidad entre agroaplicadores (sujetos expuestos y sus controles no expuestos). Provincia de Córdoba, 2014-2015

Estudio	Sujetos expuestos a plaguicidas (n = 47)			Sujetos no expuestos (n = 52)			p
	Media (DE)	Mín.	Máx.	Media (DE)	Mín.	Máx.	
AC	1,038 (0,898)	0,00	3,60	0,177 (0,27)	0,00	1,00	<0,01 ^a
MN	6,555 (1,323)	4,11	8,91	3,826 (0,71)	2,20	5,11	<0,01 ^a
EC	144,735 (32,825)	101,11	222,03	123,609 (3,94)	117,10	133,20	<0,01 ^a

AC: aberraciones cromosómicas en 100 células; DE: desvío estándar; EC: ensayo cometa, índice ponderado de daño; Máx.: valor máximo; Mín.: valor mínimo; MN: células binucleadas con micronúcleo.

^a Valores estadísticamente significativos.

dermatológicos en el grupo de agroaplicadores, y una tendencia en este sentido en síntomas urinarios, sin alcanzar significación estadística. La mayor presencia de síntomas oculares entre los expuestos se relacionó con el aumento de la edad.

Respecto a los biomarcadores de efecto, la actividad de la butirilcolinesterasa mostró valores dentro del rango de referencia de normalidad (3200 a 9000 U/l) para ambos grupos de sujetos, con valores medios (DE) y [mínimos-máximos] iguales a 5454,84 (1065,02) [3349,58-8886,56] y 4875,09 (865,17) [3292,10-7289,48] U/l en expuestos y no expuestos, respectivamente (p = 0,11). Nótese la alta variabilidad intersujeto de estos valores. Los indicadores de genotoxicidad para ambos grupos se muestran en la tabla 5. Las anomalías genéticas fueron significativamente mayores en el grupo de agroaplicadores, tanto en la frecuencia de células binucleadas como en la frecuencia media de aberraciones cromosómicas y el índice de daño ponderado obtenido a partir del ensayo cometa (p < 0,001). La sintomatología percibida no se asoció al grado de daño genético ni a los valores medidos de butirilcolinesterasa.

La sintomatología percibida y los indicadores de genotoxicidad no se relacionaron con los niveles de exposición calculados para cada índice (tabla 6), observándose una tendencia negativa entre los indicadores aberraciones cromosómicas y ensayo cometa y IEA. Los valores promedios de butirilcolinesterasa fueron significativamente menores para niveles altos de intensidad de exposición (ILE).

Discusión

El presente estudio reporta un importante impacto en la salud en individuos ocupacionalmente expuestos al uso de plaguicidas en la provincia de Córdoba (Argentina), tal como muestra la evidencia obtenida a partir de la mayor ocurrencia de sintomatología percibida y daño genotóxico entre agroaplicadores, respecto de los

Tabla 6
Correlación de resultados de butirilcolinesterasa, indicadores de genotoxicidad (micronúcleos, aberraciones cromosómicas, ensayo cometa) e índices de exposición (ILE y IEA) en sujetos expuestos a plaguicidas. Córdoba, 2014-2015

Ensayo	ILE		IEA	
	Coef. Pearson	p	Coef. Pearson	p
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 ^a	-0,211	0,170

n válidos ILE = 46; n válidos IEA = 43.

AC: aberraciones cromosómicas en 100 células; BChE: butirilcolinesterasa; EC: ensayo cometa, índice ponderado de daño; MN: células binucleadas con micronúcleo.

^a Correlación significativa bilateral (p < 0,05).

sujetos no expuestos. Ello pone de relieve la asociación del daño con mayores niveles de exposición en ámbitos laborales.

Argentina es un reconocido país agroexportador, que ha alcanzado altos niveles de tecnificación en la producción agrícola, duplicando su cosecha de granos desde 1988 hasta la actualidad²⁵. Los/las trabajadores/as agrícolas, sus familias y las comunidades más próximas son los más afectados por las exposiciones generadas en dicha actividad²⁶. Así, esta resulta una importante fuente de exposición a plaguicidas en trabajadores/as agrícolas y sus familias, y en general en todas aquellas personas que formulan, manufacturan, mezclan, transportan, cargan, almacenan o aplican plaguicidas. El nivel de exposición y la probabilidad de intoxicaciones agudas en estos grupos son sustancialmente mayores por el contacto continuo y estrecho con los compuestos químicos. Aun con períodos de contacto relativamente cortos, no dejan de ser intensos y repetitivos durante la jornada de trabajo, provocando efectos tóxicos

que varían según el tipo y la cantidad de plaguicida al que se estuvo expuesto⁷.

La incorporación de determinaciones biológicas, asociadas al uso de indicadores de salud percibida, asiste a la estimación de la magnitud y la gravedad de la exposición profesional a los plaguicidas, sus efectos y sus consecuencias. La utilización de indicadores clásicos de mortalidad y morbilidad, tales como las tasas de reportes de intoxicaciones agudas en el ámbito laboral, muestran un importante subregistro²⁷ y no reflejan la magnitud del problema existente en las zonas rurales de Argentina^{25,28}.

El abordaje aquí privilegiado, analizando conjuntamente indicadores de exposición y de efectos en salud, permite mejorar la medición de la exposición y su impacto, brindando la posibilidad de establecer un gradiente dosis-respuesta, aspecto relevante en salud ocupacional.

El potencial genotóxico de una sustancia es un factor de riesgo primario para presentar efectos a largo plazo, como carcinogénesis, daño reproductivo y enfermedades degenerativas. Numerosos biomarcadores están disponibles para evaluar la respuesta genotóxica transitoria y permanente; el estudio de aberraciones cromosómicas es considerado el método de referencia, y la frecuencia de micronúcleos es una prueba tan relevante como la anterior¹⁴. Al existir una amplia variabilidad en la respuesta biológica interindividual ante similares exposiciones, se recomienda evaluar varios biomarcadores específicos (Intercambio de Cromátides Hermanas [ICH] y ensayo cometa, entre ellos)^{16,29}, especialmente aquellos que indican exposición a agentes mutagénicos específicos¹⁴ y que representan eventos biológicos con un papel causal demostrado en la patogénesis del cáncer³⁰. Este estudio evidenció una mayor presencia de daño genotóxico entre los agroaplicadores, aportando evidencia a las hipótesis causales acerca de la relación entre exposición a combinaciones de plaguicidas y enfermedades tipo cáncer.

La mayor frecuencia de síntomas generales, cardiorrespiratorios y dermatológicos referidos por el grupo de agroaplicadores resulta un importante indicador de impacto negativo en la salud. Una evaluación previa realizada por nuestro grupo de trabajo reportó una alta prevalencia de sintomatología ocasional o frecuente (47,4% síntomas irritativos, 35,5% cansancio, 40,4% cefalea y 27,6% ansiedad o depresión¹⁷), sentando las bases para la identificación de asociaciones significativas con respecto al aumento de la consulta médica y la hospitalización.

Si bien existe alguna evidencia acerca de la asociación entre síntomas percibidos y descenso de la actividad de la butirilcolinesterasa, no ha sido verificada en este estudio. Asimismo, el ILE mostró una correlación negativa con la butirilcolinesterasa (descenso de la butirilcolinesterasa asociado a mayor intensidad de exposición), resultado que permite validar la utilidad del ILE para discriminar grupos con diferentes grados de exposición a través de este biomarcador, reflejando un avance en materia de herramientas para la vigilancia. No obstante, con los parámetros que informan daño genotóxico (micronúcleos, aberraciones cromosómicas y ensayo cometa), esta asociación no fue significativa, aun cuando pudo observarse una tendencia negativa entre daño genotóxico (aberraciones cromosómicas y ensayo cometa) y niveles de IEA. Ello podría estar indicando la precocidad en la instalación del daño genotóxico; sin embargo, también podría explicarse por el tamaño muestral de los grupos.

Tampoco se encontró asociación entre niveles de daño genotóxico y sintomatología percibida, lo que también podría ser un indicador de respuesta temprana.

En relación con los reportes de mayor frecuencia de sintomatología percibida, así como con las mayores tasas de consultas médicas y hospitalizaciones por causas relacionadas con la exposición a plaguicidas, evaluaciones previas^{31,32} reportaron el estado civil, la antigüedad en la tarea, el nivel de protección considerando

el uso de equipo de protección personal, la exposición múltiple a plaguicidas y la aplicación de los insecticidas endosulfán, clorpirifós y cipermetrina.

El riesgo que genera la exposición laboral a plaguicidas depende de la toxicidad de las sustancias utilizadas, así como de las medidas preventivas existentes para mitigar los impactos de dicha exposición y del tiempo de la misma. Para el trabajador agrícola, la principal vía de entrada de los tóxicos es la vía dérmica. El uso adecuado del equipo de protección personal resulta un elemento fundamental para reducir los riesgos. Los hallazgos de este trabajo coinciden con el bajo reporte de uso de dicho equipo en estos ámbitos laborales en Argentina²⁵, y con nuestros resultados previos^{17,18}. Aun siendo un contexto laboral altamente tecnificado, se describió un incumplimiento de las normas y medidas de seguridad que afecta a trabajadores, comunidades colindantes y el ambiente^{11,18}. La cercanía de las viviendas de los agroaplicadores a los campos cultivados (el 46% reside a menos de 500 metros) aumenta el riesgo.

La complejidad de los escenarios de exposición plantea diversas dificultades metodológicas, que afectan la adecuada cuantificación de la exposición a plaguicidas tanto individual como poblacional. Factores como la diversidad de los productos comercializados y aplicados, su tasa de uso, la multiplicidad de fuentes de exposición y las variaciones en su intensidad y duración³³, son aspectos que escapan al control del investigador¹². Exposiciones a bajas dosis y por largos períodos de tiempo (típicas de contextos productivos agrícolas) son particularmente difíciles de estudiar, siendo la clasificación incorrecta de la exposición uno de los errores más comunes. Además, las diferencias en el riesgo relativo entre sujetos con mayor y menor exposición suelen ser pequeñas, requiriéndose muestras de gran tamaño para detectar dichas diferencias de manera confiable³⁴.

Si bien los resultados aportados sirven para describir contextos de riesgo e impactos en la salud en la población de agroaplicadores, ciertas limitaciones deben ser reconocidas. Un mayor tamaño muestral y la realización de análisis multivariados, que permitirían determinar la contribución de otras variables (dieta, hábitos personales, nivel educativo y entornos de vida cotidiana), no contemplados en el presente trabajo, darían mayor robustez a la evidencia aportada, e indican la dirección en la que debemos continuar para generar insumos adecuados en el análisis de la exposición ocupacional a plaguicidas y su impacto.

¿Qué se sabe sobre el tema?

Existen escasos reportes de los entornos laborales donde ocurre exposición ocupacional a plaguicidas e intentos de asociar dicha exposición, con impacto sanitario, tanto en el país como en la región. Los mismos, no lograron abarcar la complejidad de variables que permitieran determinar gradientes de exposición y sus efectos en salud.

¿Qué aporta el trabajo realizado a la literatura?

El trabajo evidenció daño genotóxico en trabajadores expuestos y mayor inhibición de la actividad de la colinesterasa en los individuos con mayor exposición. El biomonitorio resultó una herramienta valiosa para estimar el riesgo genético de exposiciones a plaguicidas, y aporta mayor precisión al cuantificarlo. Los resultados obtenidos indican la necesidad de promover acciones preventivas, individualmente y en el marco de la organización de las prácticas laborales.

Editora responsable del artículo

Cristina Linares Gil.

Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

M. Butinof y R. Fernández han contribuido a la idea original de este artículo y a su elaboración. D. Lerda, I. Filippi y M.J. Lantieri han contribuido con la redacción y revisión del manuscrito. M.P. Díaz ha contribuido con el diseño de la investigación original, la revisión crítica y la aprobación de la versión final del manuscrito.

Agradecimientos

A los agroaplicadores de la provincia de Córdoba por su generosa participación en este estudio.

Financiación

Este estudio ha recibido apoyo del Ministerio de Salud de la Nación, mediante el programa de becas Ramón Carrillo-Arturo Oñativia, categoría Estudio Multicéntrico, a través de la Comisión Nacional Salud Investiga; de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, mediante el proyecto PICT 2012-1019 FONCYT; y de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional de Córdoba, a través de Subsidios a proyectos y programas SeCyT UNC 2014-2016.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Análisis Ambiental de País: Argentina. Práctica Global de Ambiente y Recursos Naturales. Oficina Regional de América Latina y el Caribe. Informe N.º 11996. May de 2016. (Consultado el 6/3/2017.) Disponible en: <http://documents.worldbank.org/curated/en/552861477562038992/pdf/109527-REVISED-PUBLIC-AR-CEA-Análisis-Ambiental-de-País-Segunda-Edición.pdf>.
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 de Ingeniería Rural. Ministerio de Agricultura y Pesca. Presidencia de la Nación. Economía y Desarrollo Rural. 2012. (Consultado el 6/3/2017.) Disponible en: <http://inta.gob.ar/documentos/economia-y-desarrollo-agroindustrial-boletin-1-2--evolucion-del-mercado-en-argentina>.
4. Sistema Integrado de Información Agropecuaria. Estimaciones agrícolas. Datos de la Dirección de Información Agrícola y Forestal. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. 2013. (Consultado el 6/3/2017.) Disponible en: <http://www.siiia.gov.ar/series>.
5. Miller CT. *Sustaining the Earth*. 6th ed. Pacific Grove California: Thompson Learning; 2004.
6. Thundiyil JG, Stober J, Besbelli N, et al. Acute pesticide poisoning: a proposed classification tool. *Bull World Health Organ*. 2008;86:205-9.
7. Alavanja MCR. Pesticides use and exposure extensive worldwide. *Rev Environ Health*. 2009;24:303-9.

8. Bassil K, Vakili C, Sanborn M, et al. Cancer health effects of pesticides. *Can Fam Physician*. 2007;53:1704-11.
9. Sanborn M, Keer K, Sanin LH, et al. Non-cancer health effects of pesticides. Systematic review and implications for family doctors. *Can Fam Physician*. 2007;53:1712-20.
10. Sanborn M, Bassil K, Vakili C, et al. Systematic review of pesticide health effects. Ontario: Ontario College of Family Physicians; 2012.
11. Lantieri MJ, Butinof M, Fernández RA, et al. Work practices, exposure assessment and geographical analysis of pesticide applicators in Argentina. En: Stoycheva M, editor. *Pesticide in the modern world: effects of pesticides exposures*. Rijeka: InTech; 2011. p. 115-39. (Consultado el 9/2/2017.) Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/pesticides-formulations-effects-fate>
12. Ritter L, Gousheff NCI, Arbuckle T, et al. Addressing the linkage between exposure to pesticides and human health effects. Research trends and priorities for research. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2006;9:441-56.
13. Díaz MP, Antolini L, Eandi M, et al. Valoración de la exposición a plaguicidas en cultivos extensivos de la Argentina y su potencial impacto sobre la salud. Estudio multicéntrico. Comisión Nacional Salud Investiga. Ministerio de Salud de la Nación. 2015 mayo de.
14. Au WW. Usefulness of biomarkers in population studies: from exposure to susceptibility and prediction of cancer. *In J Hyg Environ Health*. 2007;210:239-46.
15. Hofmann JN, Matthew CK, De Roos AJ, et al. Occupational determinants of serum cholinesterase inhibition among organophosphate-exposed agricultural pesticide handlers in Washington State. *Occup Environ Med*. 2010;67:375-86.
16. Bolognesi C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat Res*. 2003;543:51-72.
17. Butinof M, Fernández R, Lantieri MJ, et al. Pesticides and agricultural work environments in Argentina. En: Larramendy M, Soloneski S, editores. *Pesticides - toxic aspects*. InTech. 2014. p. 105-34. (Consultado el 9/2/2017.) Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/pesticides-toxic-aspects/pesticides-and-agricultural-work-environments-in-argentina>.
18. Lantieri MJ, Paz RM, Butinof M, et al. Pesticide exposure of terrestrial agricultural applicators in Córdoba, Argentina: conditionants factors. *Rev Agriscientia*. 2009;26:43-54.
19. Alavanja MC, Sandler DP, McMaster SB, et al. The agricultural health study. *Environ Health Perspect*. 1996;104:362-9.
20. Butinof M, Fernández RA, Muñoz S, et al. Valoración de la exposición a plaguicidas en cultivos extensivos de la Argentina y su potencial impacto sobre la salud. *Revista Argentina de Salud Pública*. 2017, en prensa.
21. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 1961;7:88-95.
22. Moorhead P, Nowell PC, Mellan WJ, et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res*. 1960;20:613-6.
23. Fenech M, Morley AA. Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutat Res*. 1985;147:29-36.
24. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, et al. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res*. 1988;175:184-91.
25. Pórfido OD. Los plaguicidas en la República Argentina Argentina: Departamento de Salud Ambiental. Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación. Ministerio de Salud de la Nación. 2013:193 p.
26. Fenske RA, Day JEW. Assessment of exposure for pesticide handlers in agricultural, residential and institutional environments. En: Franklin CA, Worgan JP, editores. *Occupational and residential exposure assessment for pesticides*. Chichester: John Wiley & Sons; 2005. p. 13-43.
27. Litchfield MH. Estimates of acute pesticide poisoning in agricultural workers in less developed countries. *Toxicol Rev*. 2005;24:271-8.
28. Altamirano JE, Franco M, Bovi Mitre G. Modelo epidemiológico para el diagnóstico de intoxicación aguda por plaguicidas. *Rev Toxicol*. 2004;21:98-102.
29. Carballo AM, Kleinsorge EC, Simoniello MF. Occupational exposure to pesticides mixtures: oxidative balance, enzymatic biomarkers and genetic damage in an Argentinian population study. En: Jokanovic M, editor. *Wyoming the impact of pesticides*. Cheyenne, Wyoming: Academy Publish; 2012. p. p78-104.
30. Bonassi S, El-Zein R, Bolognesi C, et al. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes and cancer risk: evidence from human studies. *Mutagenesis*. 2011;26:93-100.
31. Butinof M, Fernández RA, Stimolo MI, et al. Pesticide exposure and health conditions of terrestrial pesticide applicators in Córdoba Province Argentina. *Cad Saude Pública*. 2015;31:633-46.
32. Cortés-Genchi P, Villegas-Arrizón A, Aguilar-Madrid G, et al. Síntomas ocasionados por plaguicidas en trabajadores agrícolas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2008;46:145-52.
33. Meinert R, Schütz J, Kaletsch U, et al. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case control study in Germany. *Am J Epidemiol*. 2000;151:639-46.
34. Steenland K, Moe C. *Epidemiología*. En: Frumkin H, editor. *Salud ambiental, de lo global a lo local*. Washington, DC: OPS; 2010. p. 3-26.