

I. PORTADA

Título de la investigación

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

Informe elaborado según normas Strobe.

Autor/a

Lic. Luciana Antolini. Ministerio de Salud de la Nación

Lic. Mariana Eandi. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Bioq. Iohanna Filippi. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Lic. Marbela Gieco. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Lic. Pablo Ortiz. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Colaboradores/as

Dra. Mariana Butinof. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Dra. Sonia Muñoz. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Ing. Marcelo Blanco. Facultad de Ciencias Agropecuarias. Universidad Nacional de Córdoba.

Med. Ricardo Fernández. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

Dr. Daniel Lerda. Facultad de Medicina. Universidad Católica de Córdoba

Biol. María Lantieri. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Lic. Germán Franchini. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Lic. Franco Montedoro. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba

Coordinador/a

María del Pilar Díaz. Escuela de Nutrición e INICSA-CONICET, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba.

A. Correspondencia

Coordinadora: María del Pilar Díaz: pdiaz@fcm.unc.edu.ar

Becarios:

Antolini Luciana: antolini@agro.uba.ar

Eandi Mariana: marianabitare@hotmail.com

Filippi Iohanna: chani_fi@hotmail.com

Gieco Marbela: marbelagieco@gmail.com

Ortiz Pablo: pabort@gmail.com

B. Fuente de financiamiento

El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo del programa de becas “Ramón Carrillo-Arturo Oñativia”, categoría Estudio Multicéntrico, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación, a través de la Comisión Nacional Salud Investiga. Este estudio contó con el apoyo de los siguientes subsidios nacionales: (FONCyT) PICT 2012-1019 (cierre en 2016) y en finalización PICT 2008-1814, (SECyT-UNC) proyectos y programa marco 2012-2013 con renovación en 2014 (abril).

C. Declaración de conflicto de intereses

No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

II. ÍNDICE

Contenido

I. PORTADA.....	2
II. ÍNDICE.....	4
III. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	5
A. RESUMEN.....	5
B. PALABRAS CLAVE:.....	5
IV. ABSTRACT Y KEY WORDS.....	6
A. ABSTRACT.....	6
B. KEY WORDS:.....	6
V. INTRODUCCIÓN.....	7
VI. MATERIALES Y MÉTODOS.....	8
VII. RESULTADOS.....	13
VIII. DISCUSIÓN.....	26
IX. RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	33
X. COMUNICACIÓN DE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	34
XI. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	35
XII. AGRADECIMIENTOS.....	35
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

III. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

A. RESUMEN

Introducción: A nivel nacional, no hay descripciones espaciales o analíticas para diagnóstico de exposición a plaguicidas.

Objetivos: Describir la distribución espacial de la exposición a plaguicidas en Argentina, su asociación con indicadores de carga de cáncer, construir índices incorporando prácticas laborales y de vida y validarlos con biomarcadores y salud de sujetos laboralmente expuestos y sus familias.

Método: Para describir la distribución espacial de la exposición, su asociación con indicadores de carga de cáncer se construyeron dos índices globales (exposición a plaguicidas -IEP- y de impacto ambiental total -IIAT-), estudiaron sus distribuciones espaciales y, mediante un estudio ecológico a nivel nacional, se estudió la asociación con las tasas de mortalidad de cáncer total, mama y próstata. Además, otros dos índices de exposición, contruidos con información individual de agroaplicadores de Córdoba, fueron validados usando resultados de biomarcadores (actividad de butirilcolinestrassa y genotoxicidad) y salud, de sujetos laboralmente expuestos, y comparados con sus respectivos controles. Por último, se analizaron las condiciones de salud de niños de esas familias.

Resultados: El área pampeana agrupa los IEP mayores al promedio nacional. Los mayores IIAT fueron para 2,4-D y Clorpirifos en igual zona. Altos IIAT de Cipermetrina y Clorpirifos se asocian con más mortalidad de cáncer de mama y los de Glifosato y Clorimuron con la de cáncer total en varones. Síntomas generales, cardiorrespiratorios, dérmicos y daño genotóxico fueron mayores en aplicadores, pero no se asocian a los niveles de exposición. Sus niños presentan síntomas irritativos en un 30%, más de la mitad está expuesto a aplicaciones, vive a menos de 500m de depósitos y van a escuelas a 500m de campos fumigados. Un 20% asiste en tareas de campo sin elementos de protección personal o cobertura de obra social.

Conclusiones: Además de las prácticas individuales, debe enfatizarse la mejora integral e integrada de los contextos de vulnerabilidad.

B. PALABRAS CLAVE:

Exposición plaguicidas; índices; genotoxicidad; exposición ocupacional, niños, cáncer.

IV. ABSTRACT Y KEY WORDS

A. ABSTRACT

Introduction: Nationally, there are no descriptions or laboratory space for diagnosis of pesticide exposure.

Objectives: To describe the spatial distribution of pesticide exposure in Argentina, its association with cancer burden indicators, incorporating working and living practices in local settings to build indexes and validating them with exposure biomarkers and health of occupationally exposed subjects and their families.

Methods: To assess exposure different indices were constructed. The relationship between exposure and health damage were studied with a) a national ecological study of global exposure to pesticides and b) in Cordoba, one cross-sectional study on land applicators and their families and other determining effect biomarkers in applicators and controls. Two indexes, exposure to pesticides (IEP) and Total Environmental Impact Assessment (IITA) were built, it was studied their association with mortality rates of the major cancers. In Córdoba, the correlation among IEP and the activity of butirilcolinestrassa and genotoxicity was evaluated.

Results: The Pampas area groups those IEP higher than the national average. Higher IITAs were for 2,4-D and Chlorpyrifos in the same area. high IITAs for Cypermethrin and Chlorpyrifos are associated with increased mortality of breast cancer while for Chlorimuron Glyphosate with that of total cancer in men. General, cardiorespiratory, dermal symptoms and genotoxic damage were all significantly higher in applicators, but not associated with exposure levels. Their children have irritant symptoms in 30%, more than half are exposed to close applications and live within 500m of deposits of some kind and go to schools located within 500m of sprayed fields. 20% attend in field work without protective elements or do not have health insurance.

Conclusions: In addition to individual practices, it should be emphasized in the comprehensive and integrated vulnerability contexts improvement.

B. KEY WORDS:

Pesticides exposure; indexes; genotoxicity; occupational exposure; kids, cancer.

V. INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas, compuestos químicos utilizados en la agricultura convencional para el control de plagas y enfermedades que afectan a los cultivos, configuran un aspecto central de las prácticas agrícolas, tanto en países desarrollados como en desarrollo. Debido a que solo 10% de los plaguicidas aplicados alcanzan el organismo blanco, un alto porcentaje es depositado en componentes abióticos (suelos, agua y sedimentos), y organismos no blanco, afectando la salud pública y el ambiente¹. La exposición a plaguicidas supone un peligro continuo para la salud, especialmente en el ambiente de trabajo agrícola². Mientras que los efectos agudos de la exposición humana a plaguicidas son muy conocidos, el impacto en la salud de exposiciones crónicas de bajo nivel lo es menos. Existen numerosos estudios que describen presencia de alteraciones genotóxicas, mutagénicas e inmunológicas, que pueden expresarse como asociación con cáncer, déficit neurológicos y neurocognitivos³⁻⁶, disrupción endócrina⁷ malformaciones congénitas y problemas de fertilidad y reproducción^{8,9}. Alavanja¹⁰ realiza una revisión exhaustiva de las asociaciones entre estos tóxicos y diversos tipos de cánceres, especialmente en las poblaciones de trabajadores agrícolas, reportando que éstas tienen mayor riesgo de enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia, mieloma múltiple y cáncer de cerebro, estómago y próstata. Desórdenes neurodegenerativos como Parkinson¹¹ y enfermedad de Alzheimer¹², también han sido asociados a exposición ocupacional a plaguicidas.

Nuestro equipo ha indagado el contexto de la exposición de los agroaplicadores terrestres de la Provincia de Córdoba¹³⁻¹⁶, reportado algunos resultados preliminares de su impacto en la salud^{14,17,18} e identificado una importante carga de enfermedad entre los agroaplicadores¹⁹. Ha construido una escala de exposición y con el propósito de validar dicha escala, para uso futuro con fines predictivos, ha iniciado el estudio de biomarcadores de efecto (mediante el estudio de colinesterasa eritrocitaria y de marcadores de genotoxicidad), que permitirá confrontar los valores predichos de la exposición con los resultados con biomarcadores de fluidos biológicos extraídos de sujetos de la misma población.

El presente proyecto propuso estudiar la relación entre la exposición a plaguicidas y daño a la salud utilizando para ello tres enfoques desde el punto de vista epidemiológico: a) un estudio ecológico, a partir de datos agrupados para construir una medida de exposición global a plaguicidas en el territorio nacional y estudiar su relación con la mortalidad de los principales tipos de cáncer; b) un estudio transversal, ampliando el ya existente en la población de

agroaplicadores terrestres de plaguicidas, para cultivos extensivos de la Provincia de Córdoba (aplicadores) y sus respectivas familias, a fin de evaluar la asociación entre la exposición a plaguicidas y daños a la salud y c) un estudio de biomarcadores de efecto en sujetos expuestos y sujetos control, con el objeto de validar la clasificación de los aplicadores en los distintos niveles de escalas de exposición, construidas a partir de los índices de intensidad de exposición (ILE) y de exposición acumulada (CEI), basados en datos obtenidos mediante encuestas. Para dichos trabajadores, sus familias también fueron estudiadas y analizadas las condiciones de salud de sus hijos en edad infantil.

Se describen aquí los principales resultados, intentando responder a las siguientes cuestiones enunciadas en el proyecto propuesto:

-¿Están las distribuciones espaciales de la mortalidad de los principales tumores asociadas a patrones de exposición global a plaguicidas? ¿Existe asociación entre exposición individual a plaguicidas y efectos en la salud (signos, síntomas, biomarcadores, etc.) de los agroaplicadores terrestres de cultivos extensivos en Córdoba y pueden valorarse las condiciones de salud de los niños/as que pertenecen a sus familias?

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

Se describen sucintamente la metodología y fuentes de información, los estudios epidemiológicos adoptados y trabajos de campo, así como las herramientas estadísticas implementadas y desarrolladas para dar alcance a los objetivos expuestos.

A modo resumen, la primera parte (OE 1-3) ejecutó un estudio ecológico para lograr la identificación de regiones con alta exposición, construyendo para ello un índice con información secundaria agregada por departamento (para cada provincia) y observando la distribución espacial de dicho indicador (vía herramientas SIG). Esto, en paralelo con el cálculo de estadísticos de carga (tasas de mortalidad, a nivel nacional, de la pcia. de Córdoba) del cáncer, el estudio de las distribuciones geográficas de éstos, la estimación de la autocorrelación de las tasas, es cruzado espacial y analíticamente con el fin de detectar grupos poblacionales vulnerables. Estas herramientas analíticas estimaron coeficientes, índices y parámetros que cuantifican las asociaciones espaciales y el nivel de adherencia que existen entre las distribuciones de la enfermedad y la exposición. Una validación de la exposición global construida se estudió confrontando ese índice (información secundaria y agregada) con

aquellos contruidos para la provincia de Córdoba¹⁹, los cuales utilizan información individual de los agroaplicadores terrestres de plaguicidas.

La segunda parte (OE 4-5), y exclusivamente en la pcia. de Córdoba, analizó la exposición en relación a las condiciones de salud de los agroaplicadores terrestres de cultivos extensivos. Se contó con resultados previos producidos por el GEACC (basados en una muestra de $n=2000$ sujetos) acerca de características personales, hábitos de vida y variables a nivel laboral de los trabajadores. En submuestras de tamaño $n_1=47$ de estos trabajadores rurales (agroaplicadores expuestos), y $n_2=52$ de sus respectivos controles, se evaluó, mediante la extracción de fluidos biológicos, el efecto subclínico de la exposición empleando biomarcadores de efecto (indicadores de genotoxicidad: micronúcleos, ensayo cometa, aberraciones cromosómicas y como indicador de alteraciones enzimáticas: butirilcolinesterasa plasmática). Una exhaustiva caracterización de esos sujetos fue realizada, evaluados los dos índices (de Córdoba) y analizada su situación a nivel de salud. Esto permitió analizar la consistencia de la escala de exposición definida a partir de los índices. Se valoraron los factores condicionantes de la exposición ambiental no ocupacional a plaguicidas en una subpoblación particular ($n_3=22$), la de los niños/as que pertenecen a las familias de esos agroaplicadores, indagando sus condiciones de salud, diseñando una historia clínica (HCA) ambiental²⁰. Esta HCA recoge información de las características sociodemográficas del niño y su familia, de la exposición no ocupacional a plaguicidas y a otros contaminantes ambientales, de los antecedentes del desarrollo psicomotor y escolaridad y personales patológicos, de su historia nutricional, incluyendo un examen físico. Todos los procedimientos contaron con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas de la FCM (UNC) y UCC, estando inscripto en el Comité de ética de Investigaciones en Salud de la Provincia (RePIS N°1582 y 044/10).

Atendiendo a la originalidad de los desarrollos metodológicos alcanzado para dar cuenta los objetivos específicos 1 a 3, y constituyendo herramientas útiles para su posterior utilización en salud pública, se detallan a continuación algunos aspectos de los mismos, (se amplía Material y Métodos en Anexo I).

a. Construcción del Índice de Exposición Acumulada a Plaguicidas (IEP).

El índice de exposición acumulada a plaguicidas (IEP) de cada departamento sigue la propuesta de Santamaría-Ulloa²¹ para Costa Rica y su posterior adaptación (Ecuación 1):

$$IEP = \frac{\sum_{i=1}^k h_i n_i}{Superficie\ depto_i},$$

Ecuación 1

donde i representa al i -ésimo cultivo agrícola ($i=1,2,\dots,k$), h_i a la cantidad de hectáreas cultivadas en el periodo 1998-2012 tratadas con plaguicida para el cultivo i ; n_i el promedio estimado anual de aplicaciones de plaguicida para cada cultivo i .

Cotejado con los principios activos más utilizados en la actividad agrícola extensiva en nuestro país, se seleccionaron los siguientes principios activos: a) herbicidas: glifosato, 2,4-D, Clorimuron, metsulfuron, atrazina, acetoclor y flurocloridona; b) insecticidas: cipermetrina, clorpirifos c) fungicidas: tebuconazole, pyraclostrobin + epoxiconazole y azoxistrobin + cyproconazole, tratándose las dos últimas de mezclas. No se consideraron en este estudio aquellos fungicidas utilizados para el tratamiento de las semillas previo a la siembra por no ser de utilidad para valorar la exposición de la población.

El criterio de selección de los productos químicos fue definido por el volumen de uso, la disponibilidad de la información, la importancia de uso del principio activo en cada cultivo y región, y/o la existencia de bibliografía nacional o internacional que haya asociado el producto activo a alguno de los tipos de cáncer de alta prevalencia en nuestro país.

b) Validación del IEP: análisis de la consistencia y confiabilidad.

Se analizó la distribución empírica del IEP con aquellas provistas por los índices que describen el nivel de intensidad (IE o ILE) y la exposición acumulada (EAC o CEI), construidos por el GEACC, basados en datos individuales de los agroaplicadores terrestres de la pcia. Se construyeron distribuciones bivariadas (IEP, IE) o (IEP, EAC) y estimó su adherencia considerando la distribución, y correlación espacial. Se propusieron modelos lineales generalizados (MLG) con estructura a dos niveles (intercepto aleatorio), componente aleatorio Gama y función de enlace logarítmica, según $\eta = \log(\mu) = \xi_i + \beta.IE_i$, donde μ es la media esperada (tal que $IEP \approx G(\mu, \delta)$). Si el modelo propuesto es adecuado, es válido interpretar con el coeficiente lineal, que relaciona a la respuesta IEP con el nivel o la exposición EAC significativo y positivo, que ambas variables están representando información proporcional y directa, o viceversa. 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).

Para alcanzar el OE3 se siguieron las etapas que se exponen:

c) Construcción del Índice de Impacto Ambiental Total (IIAT)

El Índice de Impacto Ambiental Total, construido para cada plaguicida, se basó en el propuesto por Fernandez, Viciano y Drovandi²² conforme a la expresión:

$$IAT = \{(Ab + Av + Ac) + (Cat + Ca + Mu + Te + Noca) + (3 * Iag + 2 * Isu + Ispp) + (Re + [Pe * Apl])\} Cons$$

Ecuación 2

donde la toxicidad, entendida como la capacidad de una sustancia de producir un efecto adverso en un organismo o el ambiente por sus características intrínsecas de peligrosidad²³, se desglosa en: Ab, el grado de toxicidad en abejas, Av, en aves, Ac, en organismos acuáticos, (Ab+Av+Ac), denotando a 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) denotando la toxicidad en humanos; Iag el impacto ambiental en el recurso hídrico, Isu en el recurso suelo, Ispp en otras especies, y así (Iag+Isu+Ispp) denota al impacto en factores ambientales; Re a la resistencia en plagas, Pe a la persistencia en el ambiente, Apl a la cantidad de aplicaciones, (Re+ (Pe*Apl)) al aspecto ambiental del agroquímico; y por último Cons al 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. La escala correspondiente a la cantidad de aplicaciones debió ser ajustada para incorporar los valores obtenidos en la construcción del IEP según se desarrolla en el Anexo I.

El Índice de Impacto Ambiental Total (IIAT) por individuo fue definido según:

$$IIAT = \frac{IAT \cdot \sum_{i=1}^k h_i n_i}{Superficie\ depto_i}$$

Ecuación 3

donde 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 la población del departamento.

e. Construcción de mapas de exposición y de mortalidad.

Los archivos cartográficos de los departamentos de Argentina para la confección de mapas, realizados mediante R, fueron obtenidos a través del Sistema Estadístico Nacional de INDEC²⁴. Adicionalmente, se contrastó la hipótesis de autocorrelación espacial mediante la estimación del índice I de Moran Global (I):

$$I = \frac{N}{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij}} \cdot \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij} (x_i - \bar{x})(x_j - \bar{x})}{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2},$$

donde N es el número de departamentos, x_i y x_j representan el valor de la variable de interés en los departamento i y j , respectivamente (i distinto de j), y w_{ij} es el peso que depende de la localización relativa entre las observaciones i y j (inversa de la distancia entre los departamentos i y j).

Con el objetivo de analizar si existe correspondencia entre la distribución espacial de las tasas de mortalidad por cáncer y el IEP, se estimaron diversos modelos de regresión Poisson, con intercepto aleatorio³⁷, asumiendo que, para cada depto., el número de casos de mortalidad de cáncer se describe según $\ln(\mu_j) = \ln(e_j) + \beta_1 + \beta_{IEP} IEP_j + \xi_{1j}$,]; con $\xi_j \sim N(0, \Psi)$ intercepto aleatorio (heterogeneidad entre deptos.), y $\ln(e_j)$ es una variable *offset*, que las predicciones se interpreten como el (*log*)*ratio* de mortalidad estandarizado (SMR) en un departamento j ; siendo e_j el número de casos esperados. Un coeficiente estadísticamente significativo acompañando a IEP_j indica correspondencia entre las distribuciones espaciales.

La exposición teórica, construida con los índices, se valida estudiando su correspondencia o asociación con biomarcadores de efecto. Para ello se procedió con los OE4 y 5 analizando, planificando y diseñando el trabajo de campo del estudio transversal, el cual constó, de varias etapas y actividades. Resumiendo, de 2000 agroaplicadores encuestados por el GEACC, se enrolaron 47 de la zonas noreste, centro-este y sureste de Córdoba y 52 controles de la población general de esos sitios para la determinación de biomarcadores de efecto, relevar la salud percibida, hábitos y variables de contexto. Se determinó actividad de BchE y MN, EC y AC para genotoxicidad. Además se realizó un examen clínico y evaluaron hábitos de 22 niños de 5-14 años, hijos de los sujetos expuestos. Mayores detalles de procedimientos e instrumentos se detallan en el Anexo I, punto F.

VII. RESULTADOS

El abordaje del OE-1 se trabajó con la información de la Bolsa de Cereales, informe RETAA campaña 2010/2011²⁵ construyendo una base de datos (cantidad de aplicaciones promedio anual para cada uno de los plaguicidas, para soja, trigo, maíz, girasol, cebada y sorgo). Los deptos con suelos aptos para el cultivo de soja fueron el 54,8% del total de la superficie cultivada en el período 2008-2012 según el Sistema Integrado de Información Agropecuaria (SIIA, MAGyP)²⁶, y en menor proporción el maíz (13,39%), trigo (13,02%), girasol (5,64%), sorgo (3,04%) y cebada (2,77%).

El índice presentó una notable variación entre departamentos (Tabla 1). El mayor IEP fue Leandro N. Alem (pcia. Buenos Aires, 31,609), con un promedio de 139.320 has sembradas anuales del total de 160.000 has del departamento. En el otro extremo, el depto. Caleu Caleu (La Pampa, 0,0008), ya que sólo se cultivaron 180 has de cebada entre 2008 y 2012 del total de 907.800 has que ocupa el departamento. Como valor intermedio de IEP podemos destacar el del departamento Gral. San Martín de Córdoba (15,4754) (Tabla 1).

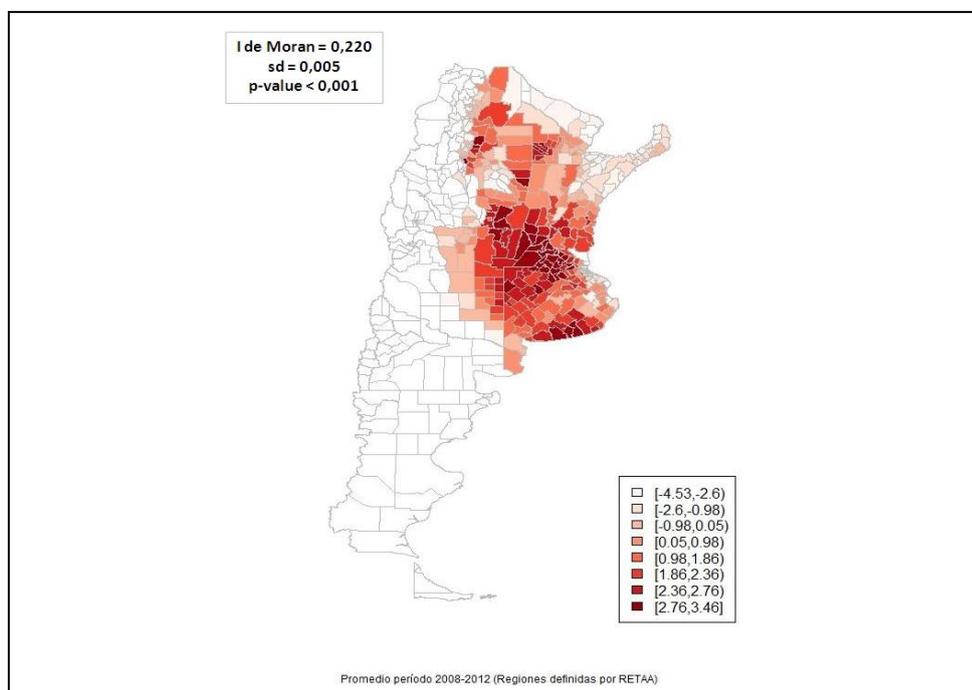
Estos primeros resultados permiten hipotetizar que la exposición de la población del departamento de Leandro N. Alem en Buenos Aires sería mayor comparada con la del depto. Gral. San Martín, en Córdoba, o en Caleu Caleu, en La Pampa, debido a la presencia de cultivos extensivos como principal actividad productiva.

Tabla 1. Estadísticas descriptivas del Índice de Exposición a Plaguicidas (IEP) por provincia.

Provincia	n	Media	Mediana	Mín	Máx	D.E.	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	6,9	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	0,9	0,01	20,86	7,31	140,92
Total nacional	327	6,17	2,54	0	31,61	7,23	117,28

De acuerdo a los estadísticos obtenidos en la Tabla 1 podemos observar que los IEP promedios de Santa Fe (11,56), Buenos Aires (10,08), Córdoba (8,99) y Entre Ríos (6,9) forman un grupo diferente ($p=0.010$) al conformado por las 11 provincias restantes ($9,38\pm 0,98$ versus $2,49\pm 0,71$, respectivamente) y con valor promedio mayor ($p=0.027$) al promedio nacional (6,17). Cuando se observa la mediana del índice, estas brechas se tornan mucho más significativas, triplicando el nivel nacional en el caso de Buenos Aires y más aún en el caso de Córdoba. En el otro extremo, los IEP menores se observan en Formosa (0,02), Corrientes (0,14) y Misiones (0,16), manteniendo esta posición aún cuando se comparan los valores medianos. Estos bajos valores se asocian a que la principal actividad productiva no es la de los cultivos extensivos, y que dadas sus características de suelos y clima otros cultivos o actividades productivas resultan más rentables. La Figura 1 presenta la distribución espacial de la exposición acumulada a plaguicidas (IEP).

Figura 1. Índice de Exposición a Plaguicidas (IEP) por departamento.



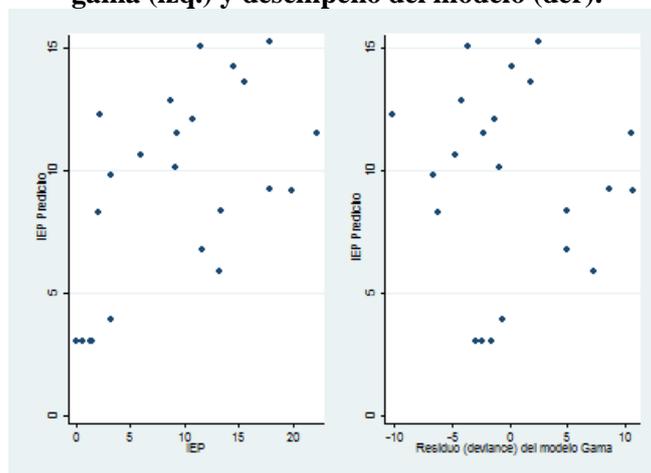
Nota: IEP en logaritmo natural para zonas definidas por RETAA.

Esta figura ratifica que el IEP presenta valores superiores para la región centro de nuestro país, lo que está asociado con la superficie con los cultivos mencionados en cada uno de los departamentos. El I-Moran, $I=0,22$, indicó autocorrelación lineal estadísticamente significativa entre los departamentos. Así, se deduce que la distribución espacial de los valores altos y bajos está más agrupada espacialmente de lo esperable si fuesen procesos espaciales aleatorios.

Cuando el IEP es analizado en cuanto a su confiabilidad, se observa que puede ser una representación satisfactoria de la exposición, ya que es testeado en relación a la exposición construida a partir de datos individuales de los agroaplicadores de Córdoba. Los modelos ajustados entre ambas características (IEP versus IE) muestran una relación lineal altamente significativa, con un coeficiente lineal para el IE igual a 3,152 ($EE=0,501$, $p<0,001$), con intercepto igual a 0,56 ($EE=0,184$, $p=0,02$). El valor del estadístico Akaike, para la selección de este modelo fue menor (140,12 *versus* 142,47) que el obtenido usando el modelo normal. Esto implica que, para los rangos de IE calculados para los departamentos de Córdoba, esta ecuación puede usarse para predecir los valores de uno de los índices en relación al otro.

Cuando el IEP es estudiado en relación al índice de exposición acumulada (EAC), no fue identificada relación lineal significativa. La Figura 2 presenta el desempeño del modelo, el cual fue satisfactorio.

Figura 2: Valores predichos por el modelo gama (izq.) y desempeño del modelo (der).



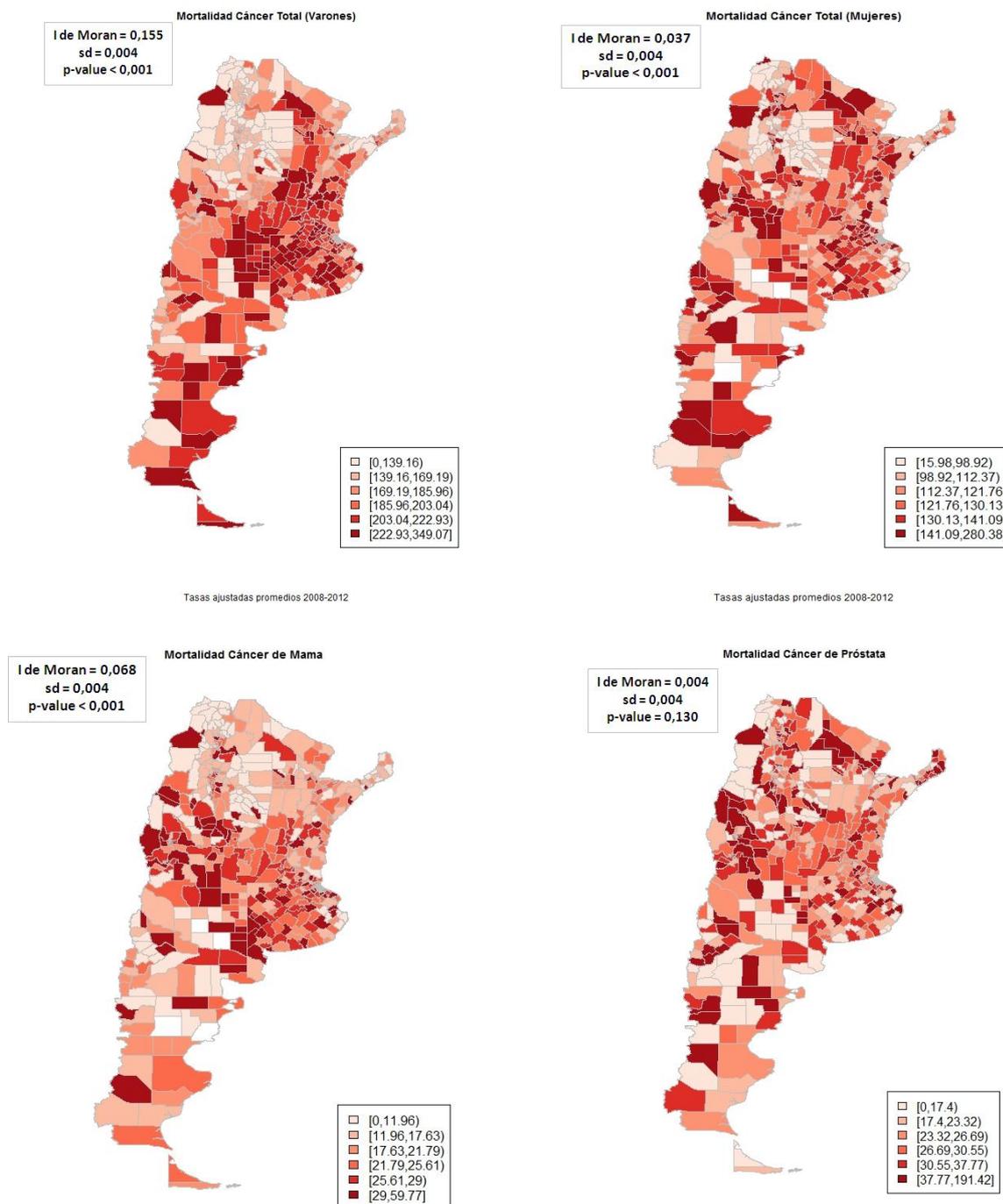
La tabla 2 presenta un resumen, a nivel nacional y por región, de las tasas de mortalidad ajustadas por cáncer total, para ambos sexos, mama y próstata. Tanto la media como la mediana de las tasas de mortalidad son similares a las del total del país, para todos los tipos de cáncer. Las excepciones fueron, en cáncer de mama, Cuyo, donde ambos indicadores son casi un 30% superior a los del país y el Noroeste, y la tasa de mortalidad de cáncer total en varones en el Noroeste del país que supera en un 26% a la nacional.

Tabla 2. Estadísticas descriptivas de tasas ajustadas de mortalidad por cáncer y por región.

Región	Tipo de cáncer	n	Media	Mediana	Mín	Máx	D.E.	CV
Área Metropolitana de Buenos Aires	Total varones	1	193,58					
	Total mujeres	1	121,76					
	Próstata	1	24,09					
	Mama	1	27,17					
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	17,3
	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	17,29	112,57	245,37	30,19	17,01
	Total mujeres	76	125,51	125,35	72,26	183,3	24,23	19,3
	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	27,1	27,09	0	83,13	10,76	39,7
	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	32,3	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	53,2
	Mama	507	21,07	21,48	0	59,77	10,03	47,63

La Figura 3 presenta mapas de las tasas de mortalidad, ajustadas por edad, de cáncer de mama, cáncer de próstata y cáncer total para hombres y mujeres.

Figura 3. Tasas ajustadas de mortalidad por cáncer, y por departamento usando el promedio del período 2008-2012.



En los casos de las tasas ajustadas de mortalidad de cáncer de mama (mujeres) y cáncer total (mujeres, varones), de acuerdo al I-Moran se infiere que existe autocorrelación espacial ($p < 0,001$). No obstante, el índice presenta un valor bajo, aunque positivo, en los dos primeros casos, tomando para varones un valor igual a $I = 0,155$, indicando una mayor concentración

espacial positiva (Figura 3). En cuanto las tasas crudas (ver Anexo 1, Tabla 3), la correlación espacial es más marcada y estadísticamente significativa: mama, $I=0,166$, total mujeres $I=0,20$ y total varones $I=0,252$. De los resultados obtenidos del modelo Poisson con intercepto aleatorio para analizar la correspondencia de las distribuciones espaciales de las tasas de mortalidad (ajustadas por método indirecto) y del IEP, se desprende que esta correspondencia se da en los casos de cáncer total en varones ($\exp(\beta_{IEP})=1,022$; $EE=0,006$) y cáncer de mama ($\exp(\beta_{IEP})=1,019$; $EE=0,012$), (ver Anexo 1, Tablas 3 a 7). Uno de los factores que podría incidir en las altas tasas en algunos departamentos es su baja densidad demográfica, dada la representatividad que toma cada nuevo caso en relación al total de habitantes. Ese patrón sucede en varias provincias argentinas.

Una variación importante es observada en las tasas de mortalidad por cáncer de próstata ajustada por edad a nivel de departamento, entre 1 y 191,42/ 100.000 casos. Este valor máximo es el único con una tasa mayor a 85 (General Lamadrid, La Rioja, con escasa población). Lo obtenido desde el modelo Poisson (asociación entre las distribuciones espaciales de las tasas de mortalidad por cáncer y del IEP construido), fue también detectado vía el coeficiente de correlación (valor estimado de R para cáncer de mama, total mujeres, próstata y total varones: 0,407; 0,476; 0,284 y 0,534, respectivamente). Sin embargo la escala de análisis de departamento representa una inespecificidad con un margen de error considerable. Mayores detalles se encuentran en el Anexo I.

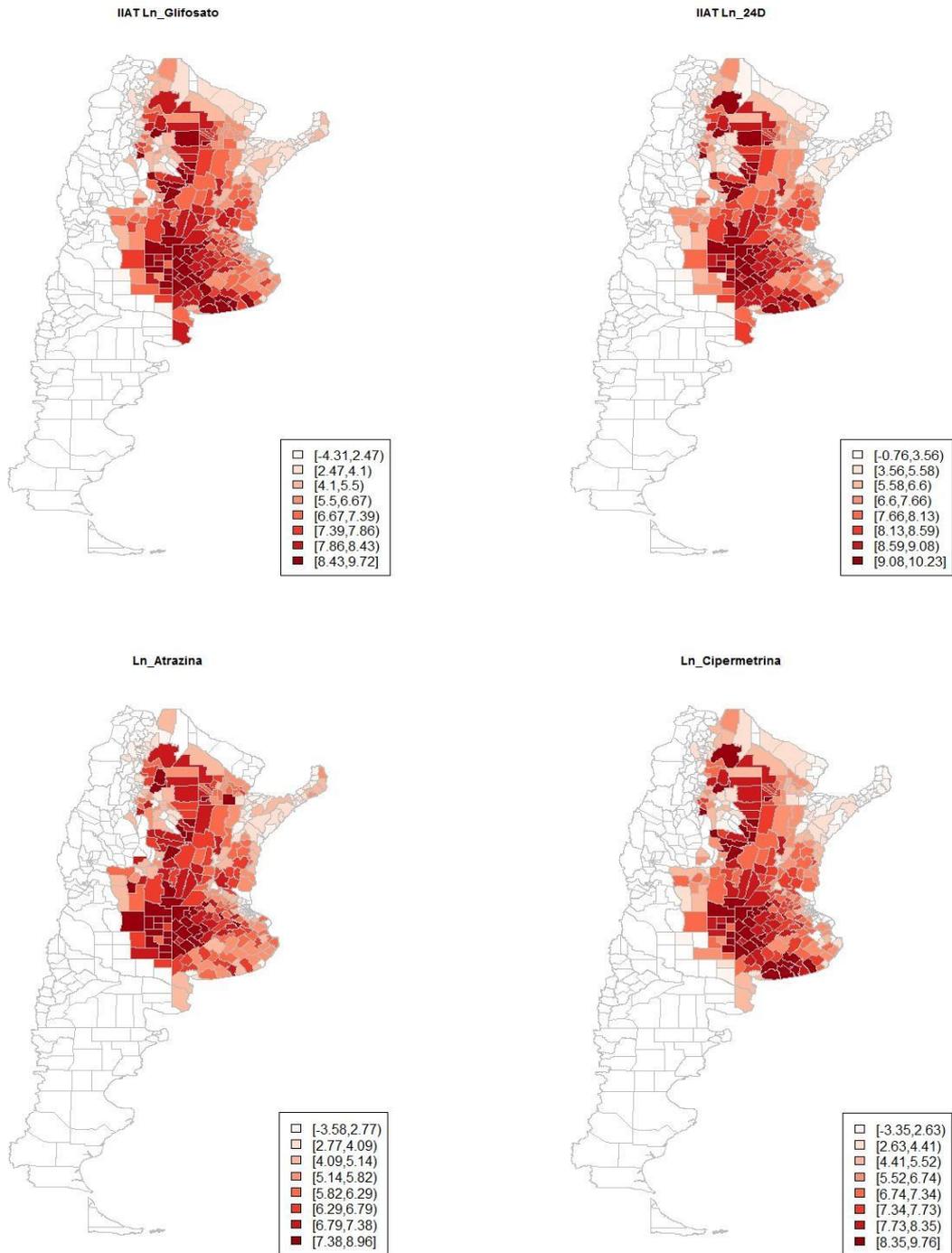
La distribución espacial del IIAT, para todos los plaguicidas mencionados (mapas únicamente para glifosato, 2,4 D, atrazina, clorpirifos, cipermetrina, y pyraclostrobin + epoxiconazole - Opera, según su nombre comercial-) se muestran en Figura 4 (los restantes en el Anexo 1). La tabla 3 caracteriza el IIAT a nivel regional para los plaguicidas seleccionados. Si bien el producto con mayor volumen de uso en nuestro territorio es el glifosato²⁷, tanto a nivel regional como para todo el territorio argentino el plaguicida que posee el mayor Índice de Impacto Ambiental Total promedio es el 2,4-D, herbicida ampliamente utilizado y aplicado conjuntamente al glifosato. El segundo de mayor impacto es el clorpirifos (usando en cultivos extensivos, como los cereales, e intensivos, tales como hortalizas y frutales, CASAFE, 2011). Para todo el país se observa también que el 2,4-D tiene el valor superior de IIAT. Como es de esperarse, la región del país que posee, en promedio, los valores más altos de IIAT es la pampeana, más que duplicando el valor promedio de índice para el Nordeste del país (2do lugar).

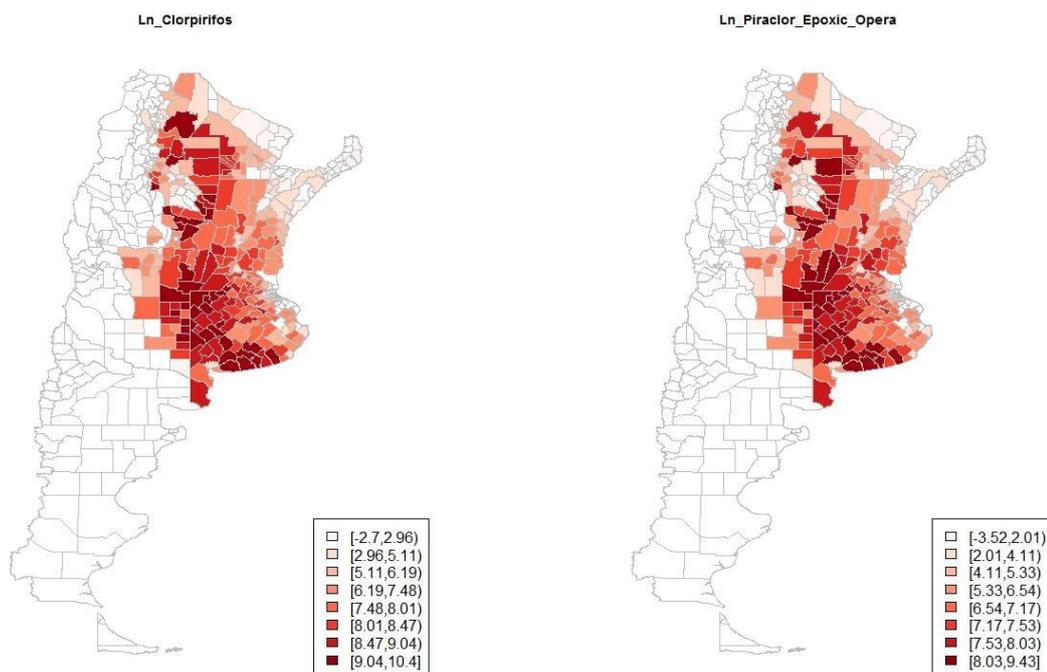
La variación que existe en la utilización de estas sustancias que se ven reflejadas en los diferentes valores de IIAT se observa a través del coeficiente de variación (CV), el cual presenta valores más altos para la región Nordeste, seguida por la Noroeste. En parte, esto podría deberse a que en estas regiones existen más deptos. donde no se realiza ninguno de los cultivos considerados (por características climáticas y/o de suelos), comparado con Cuyo y la región Pampeana.

Tabla 4. Estadísticas descriptivas de los IIAT de los plaguicidas por región del país.

<i>Región</i>	<i>Variable</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Mediana</i>	<i>Mín</i>	<i>Máx</i>	<i>D.E.</i>	<i>CV</i>
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
	Piraclostrobina + epoxiconazol	9	282,92	172,74	16,16	827,35	288,30	101,90
Nordeste	Glifosato	76	466,54	32,10	0,00	5940,74	1071,32	229,63
	2,4-D	76	668,75	1,38	0,00	9301,29	1681,61	251,46
	Atrazina	76	230,23	34,75	0,00	2475,11	431,62	187,47
	Cipermetrina	76	385,63	11,64	0,00	5158,26	965,98	250,50
	Clorpirifos	76	596,06	12,48	0,00	8344,57	1532,34	257,08
	Piraclostrobina + epoxiconazol	76	255,45	5,35	0,00	3576,24	656,72	257,08
Noroeste	Glifosato	99	857,03	16,22	0,00	11349,37	1975,65	230,52
	2,4-D	99	1570,50	28,78	0,00	20110,35	3547,94	225,91
	Atrazina	99	289,88	11,16	0,00	3127,44	655,91	226,27
	Cipermetrina	99	692,38	8,83	0,00	9470,89	1603,69	231,62
	Clorpirifos	99	1333,67	18,03	0,00	17375,04	3033,84	227,48
	Piraclostrobina + epoxiconazol	99	470,37	5,52	0,00	6830,74	1124,61	239,09
Pampeana	Glifosato	218	2260,02	1298,10	0,00	16541,20	2922,65	129,32
	2,4-D	218	3900,01	2207,25	0,00	27650,32	5177,77	132,76
	Atrazina	218	807,29	383,69	0,00	7768,89	1284,03	159,05
	Cipermetrina	218	1819,41	1119,37	0,00	17282,62	2541,31	139,68
	Clorpirifos	218	3689,65	2252,88	0,00	32823,58	4975,13	134,84
	Piraclostrobina +Epoiconazol	218	1403,73	900,08	0,00	12358,76	1843,28	131,31
Total País	Glifosato	402	1544,62	269,57	0,00	16541,20	2535,30	164,14
	2,4-D	402	2657,23	355,75	0,00	27650,32	4477,93	168,52
	Atrazina	402	569,66	145,50	0,00	7768,89	1058,27	185,77
	Cipermetrina	402	1241,36	163,62	0,00	17282,62	2170,04	174,81
	Clorpirifos	402	2463,94	311,08	0,00	32823,58	4235,73	171,91
	Piraclostrobina +Epoiconazol	402	931,69	113,24	0,00	12358,76	1581,09	169,70

Figura 4: Distribución espacial del IIAT para cada plaguicida.





Dadas las características de construcción del IIAT, se aprecia en los mapas de cada uno de los principios activos, altos índices en aquellos departamentos cuya superficie cultivada en la que habitualmente se utiliza ese producto, por ejemplo, en el depto. San Cayetano (Buenos Aires), con IIAT para glifosato de 16.541,19, 27.650,32 para 2,4-D, 17282,62 para cipermetrina y 32.823,58 para clorpirifos (siendo los IIAT más altos del país).

Respecto de los OE 4-5, un total de 99 sujetos masculinos cumplieron con los requisitos de inclusión; del total, $n_1=47$ eran expuestos, de los que 60% eran empleados agroaplicadores terrestres, 6,3% empleados en diversas tareas rurales y 23% productores independientes) y $n_2=52$ controles no expuestos. Sus características socio-demográficas se describen en la Tabla 6, del Anexo I.

La edad promedio en ambos grupos fue semejante ($p=0,308$, $39,79\pm 9,36$ años en expuestos y $37,88 \pm 9,1$ en no expuestos); más del 50% eran casados, principalmente entre los expuestos; el 60% de los sujetos expuestos tenían escolaridad a nivel de secundario y primario completo, y el 56% de los sujetos no expuestos escolaridad superior (universitaria/terciaria).

Los hallazgos de la sintomatología percibida se presentan agrupados por sistemas corporales de la siguiente manera: síntomas generales, síntomas neurológicos, síntomas cardio-

respiratorios, síntomas dermatológicos, síntomas gástricos, síntomas oculares y síntomas urinarios (Tabla 5),

Tabla 5. Presencia de síntomas en sujetos expuestos a plaguicidas y sus controles no expuestos. Pcia de Córdoba. 2014-2015.

Síntomas	Sujetos expuestos (n=47)(%)	Sujetos no expuestos (n=52)(%)	Total	p valor
Generales	74,46	44,23	58,6	0,002*
Neurológicos	68,08	51,92	59,6	0,102
Dermatológicos	63,82	32,69	47,5	0,002*
Oculares ¹	68,08%	50%	58,6%	0,0681
Gástricos	48,93	38,46	43,4	0,294
Cardio-respiratorios	63,83	34,61	48,5	0,004*
Urinarios	38,29	21,15	29,3	0,061

*: Valores estadísticamente significativos. ¹: Síntomas asociados a la edad independientemente de la ocupación p: 0,024.

Existe una presencia significativamente mayor de síntomas generales, cardio-respiratorios y dermatológicos en el grupo de individuos expuestos. Si bien se encontró mayor presencia de síntomas oculares en los expuestos, ésta se relacionó significativamente con el aumento de la edad.

Sobre los biomarcadores de efecto en ambos grupos, la actividad de la Butirilcolinesterasa (BchE) mostró niveles dentro del rango de referencia de normalidad (3200 a 9000 u/L) para ambos grupos de sujetos, con valores medios±devíos estándar y [mínimos-máximos] de 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 inter-sujeto de estos valores.

Los indicadores de genotoxicidad para ambos grupos de sujetos se muestran en la Tabla 7 Anexo I.

Las anomalías genéticas fueron todas significativamente mayores en el grupo de los expuestos, ya sea en la frecuencia de células binucleadas, la frecuencia media de aberraciones cromosómicas como en el índice ponderado de daño (IPD) obtenido a partir del ensayo cometa (p<0,001). Sin embargo, la sintomatología percibida no se asoció al grado de daño genético ni a los niveles medidos de BchE.

Los Niveles de exposición ocupacional instantánea (IE) y acumulada (EAC) mostraron que la distribución de los sujetos, respecto a los percentiles de la exposición fue similar para ambos índices, con casi el 50% de los individuos en niveles de exposición media (Tabla 8 Anexo I).

La sintomatología percibida, y los indicadores de genotoxicidad no se relacionaron con los niveles de exposición calculados para cada índice. Sin embargo, los niveles de Bche fueron significativamente menores para niveles altos de intensidad de exposición (IE). (Tabla 11 Anexo I)

La muestra de población infantil, de 22 niños, mostró edades de entre 5 y 14 años ($9,68 \pm 2,97$), de los cuales 9 eran mujeres ($9,56 \pm 3,0$ años) y 13 varones ($9,77 \pm 3,06$ años), todos ellos hijos/as de sujetos laboralmente expuestos a plaguicidas, y con 19% sin cobertura de salud. Las madres, con edades promedio de $38,41 \pm 6,8$ años, alcanzaron niveles educativos de secundario incompleto en un 35,29%. Los padres, con edad promedio $38,59 \pm 6,55$ años, alcanzaron el secundario completo en un 47% y el 29% terminó el primario; su nivel socioeconómico fue: 59% en nivel medio y 41% en nivel alto, en todos la fuente de ingresos principal es el aporte del trabajador agropecuario.

Los resultados sobre las condiciones de las viviendas y servicios de las familias ($n=17$) estudiadas, y relevados con la encuesta construida *ad hoc* señaló que todas ellas habitan en casas unifamiliares. El 71% de las familias son propietarias y un 17,65% ocupa viviendas cedidas por el trabajo; el 64,75% de las viviendas no tienen revestimiento interior del techo y el material de las paredes es principalmente ladrillo, piedra o bloque de hormigón; el 53% cuenta con calles mejoradas y el desagüe pluvial principal es a la red pública (59%), seguido por zanja o cuneta (11,76%). Todas las viviendas poseen baño instalados dentro del hogar, en el 64,75% de los hogares el desagüe es a la red pública y en el resto de los casos a cámara séptica y pozo ciego (29,41%) o sólo pozo ciego (5,88%). La red pública del agua provee al 88,24% de las viviendas mientras que el resto de las familias obtienen agua de perforaciones con bomba o motor y pozo. El agua de beber proviene de la red (70,59%), de pozo (11,76%), y también se compra envasada (17,65%). La totalidad de las familias tienen luz eléctrica. El 23,53% de los hogares no cuenta con recolección de residuos, en este caso las familias recurren principalmente a la quema de residuos dentro del terreno. Para cocinar, las familias utilizan de manera similar gas de red (52,94%). En lo que se refiere a los condicionantes de exposición ambiental, el 41,18% de las familias considera que existe contaminación ambiental en su barrio debido principalmente a la presencia de malos olores, polvo o humo, y en menor medida por el sabor o color anormal del agua. Existen transformadores en las cercanías de los hogares en un 70,59% y en un 58% éstos se encuentra ubicados entre 100 y 500m de distancia. Un 11,76% de las viviendas están en cercanías de basurales. En todas las

viviendas se utilizan plaguicidas en el ámbito doméstico, el 23,52% son de origen agropecuario y se utilizan para combatir hormigas principalmente y de manera secundaria pulgas y otros insectos. Más del 90% de las familias guarda los plaguicidas de uso doméstico dentro y alrededor de la vivienda. En la cercanía del 53% de las viviendas se efectúan aplicaciones de plaguicidas, en lugares públicos como plazas o, en mayor medida, en sitios privados como clubes y cultivos (55,55%). Alrededor de la mitad de las familias (48,58%) tienen el cultivo más cercano a menos de 500 m. Existen además depósitos de maquinarias agrícolas (40,91%), silos (35,29%) y depósito de insumos agrícolas (29,41%) a menos de 100m, siendo el 40% de insumos agropecuarios y el 66% depósitos de máquinas agrícolas. Estas máquinas se lavan a menos de 500 m de las viviendas muestreadas en un 17,64%. Un 29,41% de las familias pueden observar desde sus viviendas aviones fumigando. En el ámbito doméstico un 17,65% de los hogares lava la ropa del agroaplicador junto a la ropa del resto de la familia.

En cuanto a los hijos/as (n=22) de sujetos laboralmente expuestos a plaguicidas, un 23% vive en los campos donde se realizan aplicaciones, concurren a centros educativos a menos de 500m de campos fumigados en casi un 60% de los niños/as, de los cuales el 18,18% está a menos de 100 m. Alrededor del 20 % de niños/as acompañan entre frecuentemente y siempre en las tareas del campo a su padre y en ningún caso utilizan algún elemento de protección personal. El 18.8% de los niños no cuenta con obra social.

Las condiciones de salud de niños y niñas recogidas mediante la HCA desarrollada revelaron que un 86,3% de las madres consumió alcohol tabaco o medicamentos durante el embarazo. Se relevaron 2 casos de anemia gestacional, no se reportaron otras enfermedades obstétricas. La edad gestacional promedio al nacer fue de $37,33 \pm 1,39$ semanas, se reportó un total de 3/22 nacimientos pre-término de los cuales 2 se vincularon con patologías placentarias. El peso al nacer fue adecuado en un 95% de los casos. Mayores detalles se encuentran en la Tablas 10 y 12 del Anexo I.

En cuanto a los antecedentes personales patológicos y familiares de los niños/as, las enfermedades crónicas del tracto respiratorio (27,7%), fueron las más frecuentes, seguidas de las oculares irritativas. No hubo antecedentes de otras enfermedades crónicas como patologías endocrinológicas, metabólicas, o cáncer en toda la muestra.

En lo que se refiere a sintomatología percibida, los síntomas persistentes más frecuentemente reportados fueron la cefalea, el dolor de garganta, la irritación ocular y la irritación nasal. Para

los síntomas neurológicos, el 9% presencia de movimientos anormales no asociados a diagnóstico neurológico previo (Tabla 11 Anexo I).

En el examen físico, se encontró que 10% de los niños presento manifestaciones dérmicas y oculares irritativas, un 81% tuvo manifestaciones orales como halitosis, gingivitis, alteraciones del esmalte. En relación al estado nutricional un 42% de todos los niños presentó sobrepeso y el 18% obesidad. La obesidad fue del 30,77% en los varones y no hubo en las mujeres aunque en ellas se viera levemente incrementado el sobrepeso (44,44%), respecto de los varones (38,46).

El consumo alimentario diario de esta población, muestra que la dieta de los niños es hipercalórica, hiperproteica e hipergrasa (Tablas 12 Anexo I).

Las percepciones de los padres sobre la salud de sus hijos refieren a que un 31,82% de los niños goza de un excelente estado de salud, el 63,64% tiene una salud muy buena y en un 4,55% es regular. Los padres consideran que los niños son físicamente activos en más del 85% de los casos.

En síntesis, los niños de los trabajadores agrícolas, gozan de un aparente buen estado de salud aunque se encuentren inmersos en un contexto de vida de alta presencia de factores determinantes de la exposición a plaguicidas.

VIII. DISCUSIÓN

Este trabajo estudió las distribuciones espaciales de la mortalidad de los principales tumores asociadas a patrones de exposición a plaguicidas; cuando la exposición es evaluada con índices teóricos globales, verificó que existe asociación entre exposición individual a plaguicidas y efectos en la salud de los agroaplicadores terrestres de cultivos extensivos en Córdoba y, además, concluyó que el entorno de residencia de los niños/as que pertenecen a sus familias, constituye un contexto de alta vulnerabilidad. El estudio ecológico realizado con las tasas de mortalidad de cáncer y la serie longitudinal de IEP, obtenidos para cada departamento provincial del país, permitió analizar la frecuencia relativa del evento muerte en una perspectiva colectivo-espacial bien definida para ambos indicadores. Los resultados aquí obtenidos dan cuenta de una asociación positiva entre la intensidad de exposición (evaluada a través del IEP) y la mortalidad por cáncer total en varones, y cáncer de mama (mujeres). Respecto a la salud percibida, este estudio verificó diferencias estadísticamente significativas mostrando una mayor prevalencia de síntomas generales, dermatológicos y

cardiorrespiratorios en el grupo de sujetos expuestos (agroaplicadores), y una tendencia en este sentido con respecto a síntomas urinarios y oculares. Los niveles de actividad enzimática observados se encontraron dentro de rangos normales, tanto entre sujetos expuestos como en no expuestos, sin diferencias significativas para los valores de Bche y AchE. El daño genotóxico es considerado un factor potencial de riesgo primario para efectos a largo plazo, tales como cáncer y alteraciones reproductivas^{28,29}. Los hallazgos de este trabajo indican un daño genotóxico mayor entre los sujetos ocupacionalmente expuestos respecto de los no expuestos, para los tres indicadores estudiados (Micronúcleos, Ensayo Cometa y Aberraciones Cromosómicas) aportando evidencia en este sentido.

El IEP fue construido de acuerdo con la disponibilidad de datos de superficie cultivada en agricultura extensiva y representa el 93% de esa extensión sembrada del territorio nacional; no considera a la C.A.B.A., ni a las provincias de Mendoza, San Juan, La Rioja, Neuquén, Río Negro, Chubut, Santa Cruz y Tierra del Fuego, ya que no existen registros de los cultivos seleccionados para este estudio (soja, trigo, maíz, girasol, sorgo y cebada). La distribución espacial de este índice fue agregada y reconoció una caracterización de la exposición global en dos grandes grupos, según sean los valores calculados. La falta de aleatoriedad ilustrada mediante mapas de exposición, fue verificada evaluando el índice de Moran. Lo más notable de este patrón espacial está dado por la región centro (Córdoba, Entre Ríos y Santa Fe), junto con Buenos Aires, la cual constituyó un estrato diferenciable (IEP promedio igual a 9,38) respecto de las 11 provincias restantes (IEP promedio de 2,49). Esta diferencia, naturalmente, se encuentra asociada a la mayor preponderancia de cultivos extensivos en la actividad productiva de aquellas provincias. Por otro lado, y dada la escasa información disponible en cuanto a la cantidad de aplicaciones anuales promedio (este dato varía entre localidades, cultivos y años dependiendo del clima, las plagas y malezas imperantes), parte de la heterogeneidad en los valores observados del IEP podría deberse a la inespecificidad de esa fuente de datos, lo cual sumado al hecho que la construcción del índice es a nivel departamental (supone que la exposición solamente está asociada a aquellas regiones con una alta capacidad productiva de los suelos y una escasa o nula urbanización), alerta a que la interpretación de la exposición deba tomarse con cautela. No obstante, su validación como indicador de la exposición, aunque sólo, para la pcia. de Córdoba es un aspecto importante a considerar, ya que de manera satisfactoria, éste mide dicha exposición en una escala proporcional al índice desarrollado por el equipo de trabajo, divulgado como ILE y construido

usando información individual de sujetos ocupacionalmente expuestos a esos tóxicos. Esto motiva a profundizar el estudio de la medición de la exposición en todas las regiones del país y obtener su generalización a nivel nacional.

En Córdoba, nuestro equipo reportó un patrón de incidencia de cáncer no aleatorio, identificando su distribución y asociándola con características biológicas^{30,31}, socioeconómicas³², de estilo de vida^{33,34} y ambientales³⁵. Entre los componentes ambientales que se han hallado asociados a diferentes tipos de cáncer en poblaciones humanas, se encuentra la exposición a tóxicos, naturales y antrópicos; es el caso de los plaguicidas^{3,4,36}. El estadístico de carga de cáncer utilizado en este proyecto, la tasa de mortalidad para cada departamento del país, también presentó una distribución espacial no aleatoria para cáncer total para ambos sexos y para el cáncer de mama. Los mapas de enfermedad de esas respuestas presentan regiones con alta carga y esto es también verificado con los valores obtenidos de los índices de autocorrelación espacial (Moran), los cuales fueron altamente significativos y positivos en todos los casos estudiados. Así, tasas altas de mortalidad se agrupan cerca de otros valores altos de tasas (o tasas bajas se agrupan cerca de otros valores bajos de tasas). Para el cáncer de próstata, ese patrón de cercanía no fue el observado.

Las tasas ajustadas de mortalidad de cáncer total de varones para las regiones pampeana y patagónica fueron 12% por encima de la tasa promedio nacional (203 por 10⁻⁵ personas-año). Las diferencias demográficas entre regiones argentinas en términos de densidad de población, la importante concentración de producción agrícola (cultivos extensivos), debe ser considerada al analizar la distribución de la exposición. En cuanto a la población de mujeres, los promedios por región fueron similares y en torno a la media nacional (119 por 10⁻⁵ personas-año), con excepción de la región Noroeste. La tasa de mortalidad por cáncer de mama fue mayor en el área Metropolitana de Buenos Aires y en Cuyo (28 por 10⁻⁵ personas-año) y en la región pampeana (23 por 10⁻⁵ personas-año), siendo que las regiones del noroeste y nordeste presentaron un 20% y 16% menor la media poblacional, respectivamente.

Aunque los mapas proveen una visión regional sobre la distribución territorial de la mortalidad por cáncer y la distribución espacial de la exposición, medida con el IEP, los indicadores mapeados, al estar estandarizados y homologados para propósitos comparativos, no permiten evaluar a simple vista si la distribución espacial responde a un patrón disperso o concentrado de uno de los indicadores (la exposición) u otros factores conjuntamente, ya

reconocidos a otras instancias de la investigación científica (experimental, *in vivo*, por ejemplo). Así, el ajuste de modelos analíticos espaciales³⁷, reconoció y estimó 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 (IRR=1,022 y IRR=1,019 para cáncer en varones y mama, en mujeres, respectivamente). Esta indagación conjunta es clave, ya que el patrón de la distribución espacial de la mortalidad tiene profundas implicancias para la focalización de las políticas. Permite entender, en parte, cómo ciertos procesos sociales/demográficos ocurren de forma distinta en diversas regiones y hasta qué punto regiones vecinas o cercanas geográficamente, se influyen en su caracterización relacionada con la salud y la exposición. Esto constituye, en el territorio argentino, una primera aproximación que permite la identificación de regiones y grupos poblacionales expuestos a plaguicidas para futuros análisis.

Si bien el IEP provee una aproximación de la exposición a plaguicidas, éste no ha permitido identificar su posible asociación con el IIAT, para cada plaguicida. Desglosar el IEP para cada uno de los principios activos utilizados permitiría indagar en mayor profundidad sobre la exposición de la población, siendo necesario también el uso de una unidad geográfica menor. En algunos casos sucede que la extensión del departamento es muy amplia aunque la superficie cultivada ocupa apenas una pequeña fracción (regiones de NOA y NEA), por lo que la identificación de las poblaciones vulnerables a los plaguicidas agrícolas se torna más compleja. El IIAT se correlacionó significativamente con las tasas crudas de mortalidad por cáncer (Tabla 6), más no con las ajustadas, por lo que este hallazgo debe utilizarse con cautela. Ahondando, aquellos departamentos con valores de IIAT mayores presentaron asociación positiva con las tasas de mortalidad ajustadas y negativa con las tasas de mortalidad crudas. Esto podría deberse a que al ser tasas agrupadas, no ajustadas, el dato resulta inespecífico, y en departamentos donde la población es pequeña, entonces este sesgo es aún mayor. Por ende, un aspecto a considerar a la hora de utilizar el IIAT y su asociación con tasas de mortalidad por cáncer, es la población del departamento o unidad espacial referenciada.

La distribución espacial de los IIAT (Figura 4) también fue agregada, presentando una concentración de los valores altos de IIAT en la región pampeana, hecho también confirmado en Tabla 6, y coincidiendo con el patrón de la distribución geográfica del IEP. Ello provee un

argumento valioso para el análisis de la asociación entre la exposición a plaguicidas y los potenciales daños en la salud.

Los agroaplicadores constituyen el grupo más expuesto a plaguicidas entre los trabajadores agrícolas^{38,39}. Nuestro equipo trabaja con esta población en Córdoba, desde 2008. En el presente trabajo se avanzó en la caracterización de las condiciones de salud, relevando sintomatología percibida y analizando biomarcadores de efecto y niveles de exposición a plaguicidas. Butinof et al¹⁹ ya habían reportado una alta prevalencia de sintomatología percibida entre agroaplicadores, así como mayor prevalencia de internaciones asociada al uso laboral de plaguicidas en este grupo, respecto a la población general de adultos varones de la Pcia. de Córdoba. Aún tratándose de sintomatología inespecífica, resulta una carga de enfermedad excesiva en una población de trabajadores adultos jóvenes (menores de 40 años). La edad de los sujetos expuestos participantes podría explicarse por el efecto deletéreo para la salud de esta ocupación (efecto del trabajador sano - *healthy worker effect*), fenómeno que estaría enmascarando una prematura salida de esta esfera laboral⁴⁰.

Los biomarcadores son herramientas clave en la evaluación de riesgos de la exposición a sustancias tóxicas, permitiendo detectar sus efectos antes del desarrollo de la enfermedad o las primeras manifestaciones clínicas⁴¹. También permiten identificar y vigilar poblaciones en riesgo, contribuyendo en el diseño y aplicación de medidas preventivas³⁸. La medición de AchE eritrocitaria y BchE plasmática representan medidas fiables para determinar exposición a organofosforados y carbamatos o monitorear poblaciones laboralmente expuestas. Mientras que BchE es considerada un indicador más sensible de absorción de Organofosforados, AchE es un indicador fiable de intoxicación aguda por plaguicidas anticolinesterásicos^{42,43}. En este estudio se encontraron niveles BchE y AchE en los rangos normales para ambos grupos (expuestos y no expuestos), lo cual se podría deberse a la amplia variabilidad inter individual e intraindividual que presenta la enzima en sus dos modalidades AchE y Bche, haciendo necesario contar con valores basales o de pre-exposición para un uso adecuado. Se estima que un descenso del 20% indica una sobreexposición^{38,44}. En Argentina, la Ley N° 24.557 establece el control anual de la AchE para trabajadores expuestos a organofosforados y carbamatos como medida de monitoreo laboral. Nuestros resultados evidencian que esta modalidad resulta insuficiente si no se cuenta con valores basales previos para cada individuo que permitan realizar una interpretación adecuada sobre el porcentaje de descenso de la enzima con relación a los periodos de mayor exposición. Otra variable que puede interferir es

la múltiple exposición a diferentes químicos, que una vez en el organismo humano generan diferentes efectos toxicológicos⁴⁵.

Diversos autores han reportado daño genotóxico asociado al uso de plaguicidas^{39,44,46}, estando el desarrollo del cáncer asociado a la acumulación de daño genético⁴⁷. Existe asimismo evidencia que asocia algunos cánceres con la exposición a plaguicidas¹⁰. Nuestros resultados indicaron un daño genotóxico significativamente mayor en sujetos expuestos, respecto de sus controles, en coincidencia con lo reportado por otros autores^{48,39,49,50,51}. La exposición a plaguicidas ha sido estudiada también utilizando una serie de parámetros que permiten evaluar su magnitud, vinculando aspectos como el tipo y consumo de plaguicidas (kg/año), la extensión de las áreas de aplicación, las condiciones de trabajo, el uso de medidas de protección entre otros^{13,52}. Este tipo de abordaje permite la construcción de escalas de intensidad de exposición de utilidad para la vigilancia epidemiológica de la población ocupacionalmente expuesta, así como en la planeación de políticas públicas que regulen dicha exposición⁵³. Nuestro equipo ha caracterizado a los agroaplicadores terrestres en Córdoba y reconocido algunos de los factores condicionantes de la exposición, que determinan finalmente una dosis acumulativa, que puede asociarse a los efectos adversos de latencia prolongada^{12,19}; así se ha mostrado que sujetos con diferentes niveles de ILE y CEI han tenido comportamientos diferentes respecto a la implementación de medidas preventivas, entre otras. El ILE desarrollado con información individual mostró una correlación negativa con Bche, esto es decrecimiento de Bche asociado a mayor intensidad de exposición. Este resultado permite validar la utilidad del ILE para discriminar grupos con diferentes niveles 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 (MN, AC y EC) esta asociación no fue significativa. Ello podría estar indicando la precocidad con la que se instala el daño genotóxico; sin embargo también, podría explicarse por el tamaño muestral de los grupos.

Si bien existe alguna evidencia acerca de la asociación entre síntomas percibidos y el descenso de la actividad de BchE^{54,55}, esta asociación no ha sido verificada en este estudio. Tampoco se encontró asociación entre niveles de daño genotóxico y sintomatología percibida, indicando ello la precocidad del indicador respecto de la aparición de los síntomas.

La mayor evidencia de los efectos de los plaguicidas sobre la salud proviene de estudios de hombres expuestos ocupacionalmente^{56,57}. Relativamente menos se conoce acerca de los

efectos en la salud relacionados con los pesticidas en las mujeres^{58,59} y los niños/as hijos/as de agroaplicadores, así como sobre las vías de exposición a plaguicidas paraocupacionales. Los niños son particularmente vulnerables a la exposición a los plaguicidas por razones biológicas y comportamentales⁶⁰. Muchos niños se exponen directamente a productos químicos tóxicos cuando realizan labores agrícolas. Nuestros resultados informan que el 20% de los niños trabaja y/o colabora en las actividades agrícolas con los padres, sin elemento de protección personal. Además, esta población infantil está expuesta por la proximidad de sus viviendas a los cultivos más cercanos: 49% de las familias tienen el cultivo más cercano a menos de 500m y 23% de los hijos/as de agroaplicadores viven en los campos donde se realizan aplicaciones con plaguicidas. La deriva agrícola, medida por la proximidad a tierras de cultivo tratado, se asocia generalmente con mayores tasas de detección de concentraciones de pesticidas agrícolas comunes en polvo domiciliario⁶¹. Otro ámbito de exposición infantil a plaguicidas es la escuela: la cercanía al cultivo más próximo de las instituciones escolares fue menor a 500m para el 60% de la muestra. La exposición en la escuela se da también en el interior y a través de residuos en agua, alimentos y objetos tales como libros, juguetes y material escolar. Por último, el 24% de las familias utiliza plaguicidas de origen agropecuario en el ámbito doméstico, principalmente para combatir insectos y pulgas. Estas poblaciones, están expuestas a plaguicidas a través de múltiples fuentes simultáneas: las viviendas son próximas a depósitos de maquinarias agrícolas, depósito de plaguicidas, centros de acopio, lugar de lavado de maquinarias y fumigaciones terrestres y aéreas. Como ya se ha reportado¹³ esta exposición ocurre en un marco de fuerte debilidad normativa.

Respecto a las condiciones de salud de los niños, los síntomas persistentes más frecuentes fueron cefalea (27%), dolor de garganta (14%), irritación ocular (18%) e irritación nasal (9%). Bernardi et al⁶² reportaron para Córdoba, afecciones persistente que se podrían asociar a la exposición crónica a plaguicidas.

El estado nutricional de los niños/as valorados mostró alta prevalencia de Sobrepeso y Obesidad respecto de los reportados para nuestro país^{63,64}. Reconociendo que la comprensión de la exposición para-ocupacional de las familias y particularmente de los niños es aún limitada, este estudio ha permitido describir un contexto de exposición simultánea por múltiples vías y fuentes para las familias de agroaplicadores terrestres de la provincia de Córdoba, configurando un escenario de vulnerabilidad que atraviesa las diversas instancias de la vida cotidiana. Esta evidencia señala la necesidad de instrumentar medidas de protección y

cuidado de la salud a nivel de las comunidades, que apunten a transformar tales escenarios de vida que exceden el nivel individual/familiar en materia de acciones de prevención primaria.

IX. RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

- Índice de Exposición Acumulada a Plaguicidas (IEP). Basado en información secundaria, constituye un instrumento para la medición de la exposición poblacional y su adhesión al ILE (Córdoba) indica su potencial como herramienta diagnóstica. Se recomienda profundizar su estudio y utilización con fines de monitoreo.
- Índice de Impacto Ambiental Total (IIAT). Se sugiere ahondar su estudio como indicador de salud ambiental integral, asociado a la carga de enfermedad, usando protocolos específicos.
- El IE o ILE, construido con información individual de cada sujeto, ha mostrado su utilidad para discriminar niveles de exposición entre agroaplicadores.
- La prevalencia de sintomatología percibida y daño genotóxico motiva el inicio de estudios de cohortes para evaluación del impacto de medidas preventivas.
- En materia de salud ocupacional para agroaplicadores, se recomienda promover la medición de enzimas (BchE y AchE) en al menos dos ocasiones y considerando los períodos de exposición, así como otras acciones de cuidado de la salud (seguimiento) de esta población de alto riesgo sanitario.
- La alta prevalencia de sintomatología percibida y alteraciones genotóxicas indican la necesidad perentoria de promover acciones de prevención primaria en este grupo, individualmente y en el marco de la organización de las prácticas laborales.
- Se recomiendan acciones dirigidas a sensibilizar a las poblaciones en contextos agrícolas acerca de la exposición que sufren los niños/as. Se propone la valoración del cuidado de niños/as en pro de generar cambios culturales respecto a la convivencia cotidiana con sitios y prácticas contaminantes por plaguicidas.
- Se propone articular esfuerzos entre instituciones estatales y no gubernamentales para mejorar el registro y acceso a bases de datos de uso de plaguicidas a nivel país. El análisis exhaustivo de las fuentes y calidad de información disponible (tipo/uso/formulación de dosis/cantidad de aplicaciones de plaguicida) permitió conocer las limitaciones de la

información disponible, la cual dada la matriz agro-productiva actual del país, es crítica para análisis de situación de salud y diseño de políticas a nivel poblacional.

- Se recomienda estimular a la notificación de tumores incidentes a los registros provinciales; contar con tasas de incidencia (y no sólo mortalidad) de tumores permitiría avanzar en el estudio de asociación entre exposición a plaguicidas y el cáncer.

Limitaciones:

Los valores referidos a marcadores de efecto son referidos a los valores observados en sujetos de las mismas localidades que no se encuentran laboralmente expuestos a estas sustancias, pero posiblemente expuestos, por otras vías, en estas zonas de intensa práctica agrícola. De momento no se conocen los niveles medios de la población general, por lo que a partir de estos resultados no podemos inferir si la población no expuesta en las mismas localidades presenta valores inferiores o superiores a los de la población general de la provincia. Los hallazgos del presente estudio pueden generalizarse, adaptándolos al contexto, a poblaciones laboralmente expuestas al uso de plaguicidas de cultivos extensivos. Sería recomendable extender este estudio a otras zonas del territorio con menor actividad agrícola.

X. COMUNICACIÓN DE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

El principal destinatario es el Estado, en sus tres niveles administrativos (Nacional, Provincial y Municipal) a través de sus Ministerios y Secretarías de Salud, Agricultura y Desarrollo Social. Sus autoridades serán actores claves para su difusión. El presente informe, sus producciones parciales y presentaciones orales que se deriven son un adecuado formato para la difusión en este ámbito.

Serán destinatarios también:

- 1) Entidades que nuclean organizaciones rurales y colegios profesionales; organismos como INTA, ACREA CIAFA, SENASA, entre otros: presentación de informes y folletos.
- 2) Productores y trabajadores del sector agrícola: talleres de prevención y folletos educativos, prensa escrita.
- 3) Trabajadores del sector salud: talleres de difusión de resultados y capacitación, folletos informativos.

4) Comunidad científica. Investigadores vinculados a la temática de la salud ambiental, plaguicidas, determinantes ambientales de la salud, toxicología, gestión en salud pública: presentaciones a congresos y publicaciones en revistas con referato nacional e internacional.

5) Organizaciones no gubernamentales y comunidad: prensa gráfica, internet, folletos informativos.

El informe se difundirá en la página web del Ministerio de Salud de la Nación (PRECOTOX) y a través de la Red Argentina de Toxicología.

Los consultores que han participado (INTA, CASAFE, CIAFA, entre otros) recibirán una copia digital, como decisores en la materia.

Se prevé el armado digital y en papel de una publicación extendida.

XI. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AchE Acetilcolinesterasa

BchE Butirilcolinesterasa

Pcia: Provincia

Depto.: Departamento provincial

GEACC: Grupo de Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba

IEP: Índice de Exposición Acumulada a Plaguicidas

IIAT: Índice de Impacto Ambiental Total

IE / ILE: Índice de Intensidad de Exposición individual

EAC / CEI: Índice de Exposición Acumulada individual

SIG: Sistemas de Información Geográficos

SIIA: Sistema Integrado de Información Agropecuaria

MLG: Modelos Lineales Generalizados

XII. AGRADECIMENTOS

Al Ministerio de Salud de la Nación por el aporte económico de cinco becas de semidedicación. A los miembros del Grupo de Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba. A la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica del MinCyT Nación y SeCyT-UNC por los fondos que solventaron los trabajos de campo. A Carolina O'Donnell, ex coordinadora de Salud Investiga y Jaime Lazovski, ex Subsecretario de Relaciones Sanitarias

e Investigación en Salud, Min. Salud de la Nación. A los agroaplicadores y sus familias que han aceptado participar del estudio.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Osman KA. In: Pesticides in the modern world. M Stoytcheva (Ed). 2011; 205-230.
2. Damalas C, Eleftherohorinos I. Int J Environ Res Public Health. 2011; 8 (5): 1402-1419.
3. Alavanja MCR, Hoppin JA, Kamel F. Annu. Rev. Public Health. 2004; 25: 155-197.
4. Alavanja, MCR. Rev Environ Health. 2009; 24(4): 303-309.
5. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M. Can Fam Physician 2007; 53 (10): 1704-1711.
6. Binukumar BK, Dip Gill K. In: Pesticides in the modern World. Stoytcheva M (Ed). 2011; 3-20
7. Caporossi L, Papaleo B. In: Pesticides in the Modern World. M Stoytcheva (Ed). 2011; 33-58.
8. Sanborn M, Keer K, Sanin LH, Cole DC. Can Fam Physician. 2007; 53: 1712-1720.
9. Weselak M, Arbuckle TE, Wigle DT.. Reprod Toxicol. 2008; 25(4): 472-480.
10. Alavanja MCR, Bonner MR.. J Toxicol Environ Health, Part B. Critical Rev. 2012; 15(4): 238-263.
11. Costello S, Cockburn M, Bronstein J. Am J Epidemiol. 2009; 169 (8): 919-926
12. Santibañez M, Bolumar F, García AM. Occup Environ Med. 2007; 64 (11): 723-732.
13. Lantieri MJ, MPaz R, Butinof M, Fernández RA, Stimolo MI, Díaz MP. Agriscientia. 2009; 26(2): 43-54.
14. Lantieri MJ, Butinof M, Fernández RA, Stimolo MI, Blanco M, Díaz MP. In: Pesticides in the Modern World -. M Stoytcheva (Ed). 2011 (a); 115-138.
15. Lantieri M, Fernández R, Stimolo M, Butinof M, Blanco M, Díaz MP.. Abstract. J Epidemiol Com Health. 2011 (b); 65(1): A468
16. Blanco M, Lantieri MJ, Stimolo MI, Butinof M, Fernández RA, Padró O, Diaz MP. Ecotox e M Amb. 2013; 23: 27-48.
17. Butinof M, Fernández R, Stimolo MI, Lantieri MJ, Bonsignor M, Machado AL, Díaz MP. J Epidemiol Com Health. 2011 (a); 65 (Suppl. 1): A470.
18. Fernandez RA, Butinof M, Lantieri MJ, Stimolo MI, Blanco M, Machado AL, Díaz, MP En: XI Jornadas Argentinas de Estudios de Población. 2011; 28. Neuquén.
19. Butinof M, Fernández R, Lantieri MJ, Stimolo MI, Blanco M, Machado AL, Franchini G, Gioco, Portilla M, Eandi M, Sastre A, Diaz MP. In: Pesticides—M Larramendy, S Soloneski Eds. 2014; 105-134.
20. Bressan AM.. En: Salud Ambiental Infantil ,manual para enseñanza de grado en escuelas de medicina / compilado por Daniel Quiroga ; Ricardo Fernández ; Enrique Paris. 1a ed., Buenos Aires. Ministerio de Salud de la Nación, Organización Panamericana de la Salud.
21. Santamaría Ulloa C.. Rev. Electrónica. Año 7. N° 1. 2007.
22. Fernandez NV, Drovandi A. V. En: III Jornadas de actualización en riego y fertirriego. Nuevas tecnologías y experiencias prediales. Problemática zona de la producción regadía y su vinculación con la agricultura de calidad. Instituto Nacional del Agua. 2006. Mendoza. Disponible en: <http://www.ina.gov.ar/cra/index.php?cra=39>
23. Environmental Protection Agency (EPA). “Reconocimiento Y Manejo De Los Envenenamientos Por Pesticidas” .En línea+ Quinta edición (1999), Washington, EEUU. Disponible en: <http://www.epa.gov/oppfead1/safety/spanish/healthcare/handbook/Spfrnt.pdf>
24. Sistema Estadístico Nacional de INDEC; Sistema de Unidades Geoestadísticas, Cartografía y códigos geográficos (goo.gl/1AipWQ).
25. Relevamiento de Tecnología Agrícola Aplicada (RETAA). Campaña 2010/2011. www.bolsadecereales.com.ar
26. Sistema Integrado de Información Agropecuaria (SIIA). Estimaciones Agrícolas. Datos de la Dirección de Información Agrícola y Forestal. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. <http://www.sii.gov.ar>.
27. Cámara de Sanidad Agropecuaria y Fertilizantes (CASAFE). Estadísticas. <http://www.casafe.org/biblioteca/estadisticas>.

28. Pinheiro AR, De Melo TC, Mendes TB, Junior PL, Heidi NNB, Tiemi EI. *Biomed Pharmacother.* 2015; 72: 74–82.
29. William WA, Ashok KG, Mathuros R. *Int. J. Hygiene and Environ. Health.* 2010; 213(1): 32-39.
30. Díaz MP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M, Meyer PR, Pou S, La Vecchia C. *Eur J Cancer Prev.* 2009 (a); 18 (4): 259-66.
31. Diaz MP, Corrente J, Osella AR, Muñoz SE, Aballay LR. *Appl Cancer Res.* 2010; 30 (1):12-25.
32. Díaz MP, García F, Caro P, Díaz MP. *Estadística Int Stat Educ Institute* 2009 (b); 16 (2): 135- 146.
33. Niclis C, Diaz MP, La Vecchia C. *Nutrition and Cancer.* 2011; 64 (1): 23-33.
34. Pou SA, Osella AR, Díaz MP. *Cancer Causes and Control.* 2011; 22 (3): 407-415.
35. Aballay LR, Díaz MP, Francisca SE, Muñoz SE. *J Environ Health Res.* 2012; 22 (3): 220-231.
36. Alavanja MCR, Ross MK, Bonner MR. *CA: Cancer J Clin.* 2013; 63 (2): 120-142.
37. Rabe-Hesketh, S. and Skrondal, A. *Multilevel and Longitudinal Modeling Using Stata.* 3rd ed. 2012. StataCorp. Texas .
38. Hofmann JN, Keifer MC, Furlong CE, De Roos AJ, Farin FM, Fenske RA, van Belle G, Checkoway H. 2009. *Environ Health Perspect* 117:1402–1408
39. Bolognesi C. *Mutation Research.* 2003; 543: 251–272.
40. Waggoner J, Kullman G, Henneberger P, Umbach D, et al. *Am J Epidemiol.* 2011 173 (1): 71-83.
41. Wagida AA *Environ Health Perspect.* 1997; 105
42. Mason HJ, Sams C, Stevenson AJ, Rawbone R. *Human Exp Toxicol.* 2000; 19:511–516.
43. Cocker J, Mason HJ, Garfitt SJ, Jones K. *Toxicol Lett.* 2002; 134(97–103).
44. Simoniello, MF; Kleinsorge, EC; Scagnetti, JA.. *J Appl Toxicol.* 2008; 28 (music): 957-965.
45. Cataño HC, Carranza E, Huamaní C, Hernández A F.. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2008; 55(1):153-9.
46. Aiassa D, Mañas F, Bosch.. *Exp Méd.* 2010; 28 (1): 39-44.
47. Keen-Kim D1, Nooraie F, Rao PN. *Front Biosci.* 2008;13:5928-49.
48. Sailaja N, Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Mahboob M, Rahman MF, Saleha B. *Genotoxic evaluation of workers employed in pesticide production. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2006; 9 (1): 74-80.
49. Pértile RA, Caprini TC, Alves MD, Pimentel DG, Dahlström HV, Boeira MJ.. *Environ Int.* 2009; 35 (2): 273-278.
50. Moura de Bortoli G, Barbieri de Azevedo M, Basso da Silva L. *Toxicol Environ Mutagen.* 2009; 675: 1-4.
51. Simoniello MF; Kleinsorge EC, Carballo MA. *Evaluación bioquímica de trabajadores rurales expuestos a pesticidas. Medicina (B. Aires) [online].* 2010; 70 (6): 489-498.
52. Dosemeci M1, Alavanja MC, Rowland AS, et al. *Ann Occup Hyg.* 2002 Mar;46(2):245-60.
53. Maroni M, Fait A, Colosio C. *Toxicol Lett.* 1999; 107, 1–3(30): 145-153.
54. Du D, Wang J, Smith JN, Timchalk C, Lin Y.. *Anal Chem.* 2009 Nov 15;81(22):9314-20.
55. Khan K1, Ismail AA, Abdel Rasoul G. et al. *BMJ Open.* 2014; 4(3):e004177.
56. McDuffie HH. *Women at work: agriculture and pesticides. J Occup Med.* 1994; 3611: 1240-1246.
57. McDuffie HH. *Rev Environ Health.* 2005; 202: 77-101.
58. Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. *Hum Reprod .* 2008; 141: 59-72.
59. Ward EM, Schulte PA, Straif K, Hopf NB, Caldwell JC, Carreon T. *Environ Health Perspect.* 2010; 11810: 1355-1362.
60. Food and agricultural organization (FAO). *Nueva guía ilustrada para proteger a los niños de los plaguicidas.*[Consulta: 18 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.fao.org/news/story/es/item/286515/icode/>.
61. Deziel NC, Friesen MC, Hoppin JA, Hines CJ, Thomas K, Beane Freeman LE. *Environ Health Perspect.* 2015;
62. Bernardi N, Gentile N, Mañas F, Méndez Á, Gorla N, Aiassa D.. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113 (2): 6-11.
63. Ferrante D, Linetzky B, Konfino J, King A, Virgolini M, Laspiur S. *Encuesta Nacional de factores de Riesgo 2009: Rev Argent Salud Pública,* 2011; 2(6):34-41.
64. ENNyS II. *Segunda Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados.* 2015. Disponible en: <http://biblioteca.cesni.org.ar/references/515daf397b2b0c0ed0591164>