

Efectos genotóxicos por exposición a mezclas de plaguicidas en la actividad agrícola: revisión de alcance de 2009 a 2019

Por

Miguel Ángel Agudelo Ramírez

Trabajo presentado como requisito para optar por el título de Especialista en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario

Bogotá D.C. 2020

Efectos genotóxicos por exposición a mezclas de plaguicidas en la actividad agrícola: revisión de alcance de 2009 a 2019

Estudiante:

Miguel Ángel Agudelo Ramírez

Directora:

Marcela Varona Uribe

Especialización en Salud Ocupacional
Universidad del Rosario

Bogotá D.C. 2020

Efectos genotóxicos por exposición a mezclas de plaguicidas en la actividad agrícola: revisión de alcance de 2009 a 2019

Miguel Ángel Agudelo Ramírez

RESUMEN

Introducción: La exposición ocupacional a mezclas de plaguicidas en las labores agrícolas es una de las actividades que genera un alto impacto en la salud de los trabajadores del agro y está asociado a numerosas patologías relacionadas. La población que se dedica a las labores del campo es un importante renglón en la economía de muchos países alrededor del mundo que está expuesta de forma significativa a factores de riesgo que pueden conducir al desarrollo de genotoxicidad vinculadas al uso de plaguicidas

Objetivo: Determinar la prevalencia de los efectos genotóxicos y los factores relacionados con la exposición ocupacional a mezclas de plaguicidas en trabajadores que laboran en actividades agrícolas mediante una revisión de alcance desde el año 2009 al 2019

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una revisión de alcance incluyendo publicaciones científicas de los años 2009 a 2019 sobre la prevalencia de las patologías y los factores relacionados en trabajadores agrícolas expuestos a mezcla de sustancias químicas en las bases de datos Pubmed, Scopus, Cochrane y Google Scholar en idiomas portugués, español e inglés y usando las palabras clave: “plaguicidas”, “genotoxicidad”, y “exposición ocupacional”. Todos los artículos revisados e incluidos estaban a texto completo.

Resultados: Se seleccionaron 10 artículos, todos con efectos genotóxicos por plaguicidas en población agrícola, se evaluaron complicaciones en donde se establecieron alteraciones del DNA como la prueba de micronúcleos, alteraciones epigenéticas y el desarrollo de diferentes tipos

de cáncer en trabajadores del agro que tienen una exposición a mezcla de plaguicidas. De la misma forma, se hallaron estos factores de riesgo: ocupación (trabajador del campo- agricultor), tipo de plaguicida (mezclas de sustancias químicas), edad (mayores de 18 años), género (masculino) y tiempo de exposición.

Conclusiones: Esta revisión de alcance presenta una visión sobre la exposición ocupacional a diferentes mezclas de plaguicidas en las labores agrícolas, identificando la genotoxicidad y los factores relacionados, lo que permitirá una adecuada comprensión sobre un problema que no es comúnmente investigado y que podría producir un daño de la salud de los trabajadores agrícolas en muchos países, donde se establece una relación entre la exposición a plaguicidas y genotoxicidad con la expresión de algunas patologías, entre otras, cáncer.

PALABRAS CLAVES

Agricultores. Plaguicidas. Genotoxicidad. Exposición ocupacional.

INTRODUCCIÓN

Existen numerosos factores de riesgo laborales asociados a las actividades agrícolas. La exposición ocupacional a mezclas de plaguicidas en las labores del campo es una de ellas, lo cual genera un alto impacto en la salud de los trabajadores agrícolas y está asociada a numerosas patologías relacionadas, entre ellas la genotoxicidad. Las actividades agropecuarias son un importante renglón en la economía de muchos países en el mundo, sin embargo, pueden conducir al desarrollo de enfermedades vinculadas al uso de plaguicidas.

De acuerdo a proyecciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la población mundial asciende en la actualidad a más de 7200 millones de personas y en el año 2050 se proyecta que llegue a más de 9300 millones de personas. Esto genera una enorme presión a la producción agrícola ya que en el año 2050 tendrá que aumentar a en un 60% o en

un 100% en los países en desarrollo e igualmente la producción anual de alimentos deberá aumentar de los 8 400 millones de toneladas actuales a casi 13 500 millones de toneladas. Lo anterior, ha desencadenado una “revolución verde” donde solo en Asia Meridional provocó un aumento de más del 50 % de la producción de cereales con la utilización de variedades de alto rendimiento, riego y altos niveles de insumos químicos entre los años 1975 a 2000 (1).

Los trabajadores agrícolas son una comunidad vulnerable, y se establece que el concepto de vulnerabilidad implica tanto la presencia de una amenaza, como la incapacidad de sectores de una comunidad para responder de manera adecuada a ella. Las alteraciones ambientales dadas por la presencia de factores químicos, físicos o biológicos pueden considerarse una amenaza y la vulnerabilidad estaría dada en términos de la incapacidad de la población para responder a la presencia de dichos peligros ambientales. El resultado de tal interacción representaría un riesgo para la salud. La susceptibilidad a la mezcla de plaguicidas puede deberse a varios factores: 1) a la susceptibilidad del individuo a los mecanismos de toxicidad; 2) a la desnutrición, que disminuye los mecanismos de defensa; 3) a la marginación, que facilita la exposición a sustancias tóxicas y que impide a la población atenderse con prontitud en servicios médicos competentes; y 4) al simple hecho de vivir en un sitio de alto riesgo donde los contaminantes han penetrado las rutas de exposición del ser humano. (2)

Por ende, en las labores del campo, los agricultores se encuentran enfrentados a varios elementos perjudiciales que comprometen su salud como: la mezcla de los diferentes compuestos sintéticos usados para control de las plagas, elementos sociales, económicos, culturales y demográficos. Estas variables producen, entre otros, menosprecio y disminución de la importancia de las afecciones en salud por parte de los agricultores, costos elevados en la adquisición de elementos de protección personal, limitaciones en el acceso a los servicios de salud, falta de información y desconocimiento acerca de la importancia del uso de elementos de protección personal, aunado a las restricciones y al ingreso a la formación académica. Asimismo, muchos de los agricultores presentan comportamientos

indeseables que asociados a los obstáculos considerados y estudiados en varias publicaciones, resultan en efectos adversos sobre la salud. (3)

El siglo XX se caracterizó, entre otros aspectos, por un proceso intenso y continuo de cambios tecnológicos y organizativos, que alcanzó, de manera abrumadora, el mundo de la producción, provocando grandes transformaciones en las formas, procesos y relaciones laborales. La agricultura, que durante siglos ha sido el sustento de los agricultores y sus familias, se ha convertido en una actividad orientada hacia la producción comercial. En cuanto a los cambios tecnológicos, el primer e importante cambio fue la mecanización de diversas actividades agrícolas y la consiguiente sustitución de la mano de obra por maquinaria, una de las principales razones del éxodo rural. El segundo cambio fue la introducción, desde 1930, de agroquímicos en el campo, especialmente plaguicidas, intensificando su uso después de la Segunda Guerra Mundial. Finalmente, el tercer e importante cambio es la introducción de la biotecnología, con énfasis en los organismos genéticamente modificados – transgénicos.

Estas características del proceso de producción agrícola implican una dificultad para clasificar, a priori y de manera rígida, las relaciones laborales en este sector. Se observa que los trabajadores establecen relaciones laborales de acuerdo con sus necesidades y sus posibilidades económicas en un momento histórico dado en las relaciones capital / trabajo. Todo este proceso constituye el marco de la llamada "modernización agrícola", que, por un lado, ha generado una mayor productividad, por otro lado, ha causado exclusión social, migración rural, desempleo, concentración de ingresos, empobrecimiento de la población rural y daños a la salud y para el medio ambiente (deforestación indiscriminada, manejo incorrecto del suelo, impactos del uso de pesticidas, contaminación de los recursos hídricos, entre otros). (3) Por lo anterior, se puede inferir que en los últimos ochenta años las innovaciones en el área de la química han producido el desarrollo de muchos compuestos beneficiosos para preservar campos y plantaciones, mejorar las condiciones de vida y aumentar la prosperidad en muchas partes del mundo.

La contaminación y la mezcla de plaguicidas es una situación muy presente en la realidad del trabajo agrícola, ya sea por impurezas, agregados o la compra de productos asociados o el uso simultáneo de varias sustancias. Este es un aspecto extremadamente importante en relación con el análisis de riesgos y daños a la salud de la población expuesta y el ambiente. Es de destacar que la mezcla de plaguicidas se produce no solo en el campo, a través de la acción directa de los agricultores, sino también a través de las propias empresas. Según Sindag (Unión Nacional de la Industria de Productos para la Defensa Agrícola de Brasil), entre los productos que estaban a la venta en 2003, varios de ellos eran mezclas de ingredientes activos, como 2,4-D + Diazinon (herbicida), Benalaxy + Mancozeb (fungicida) o Deltamethrin + Triazophos (insecticida). La exposición combinada a productos químicos puede causar tres tipos de efectos la salud humana: independiente, sinérgica (aditiva o potenciada) y antagonista. Aunque todavía está poco estudiado, algunas investigaciones muestran que la respuesta del cuerpo humano a las exposiciones laborales combinadas puede verse influenciada por algunas características personales, como el tabaquismo, el alcoholismo y el estado nutricional. (3)

Los plaguicidas son cualquier sustancia o mezcla de sustancias o microorganismos, incluidos los virus, destinados a repeler, destruir o controlar cualquier plaga, incluidos los vectores de enfermedades humanas o animales, plagas molestas, especies no deseadas de plantas o animales que causen daño durante o que interfieran con la producción, procesamiento, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que puedan administrarse a los animales para el control de insectos, arácnidos u otras plagas en sus cuerpos. El término incluye sustancias destinadas a ser utilizadas como reguladores del crecimiento de insectos o plantas; defoliantes; desecantes; agentes para cuajar, aclarar o prevenir la caída prematura de frutos; y sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto del deterioro durante el almacenamiento y transporte.

El término también incluye sinergistas y protectores de plaguicidas, cuando son parte integral del desempeño satisfactorio del plaguicida (4). Los plaguicidas pueden ser de naturaleza química y biológica. Entre los primeros existen alrededor de 1000 principios activos con los cuales se producen 30000 formulados. Los plaguicidas biológicos tienen 195 principios activos y con ellos se fabrican hasta 780 productos diferentes. Esta gran cantidad de mezclas fabricadas a partir de diferentes principios activos a los que se asocian excipientes o diluyentes denominados ingredientes inertes que constituyen una gran proporción del producto y cuyos efectos nocivos superan frecuentemente los del propio ingrediente activo, hace que sea difícil su manejo, de ahí que existan diferentes clasificaciones, que favorecen el trabajo de las personas que interactúan con ellos, además de tener cierto control sobre los efectos adversos sobre el ambiente y la salud. (5).

Los plaguicidas tienen efectos agudos y crónicos en la salud, se entiende por agudos aquellas intoxicaciones vinculadas a una exposición de corto tiempo con efectos sistémicos o localizados, y por crónicos aquellas manifestaciones o patologías vinculadas a la exposición a bajas dosis por largo tiempo. (5) Las propiedades tóxicas de los plaguicidas representan un peligro potencial para la salud humana. Se ha estimado que la tasa de incidencia de enfermedades relacionadas con los plaguicidas en el lugar de trabajo fue de aproximadamente 1,17 por cada 100.000 trabajadores equivalentes a tiempo completo (6). Por otra parte, la inhalación respiratoria y la absorción dérmica se consideran las rutas principales de exposición a plaguicidas en entornos ocupacionales.

La exposición a plaguicidas puede ser de forma directa al prepararlos y/o aplicarlos, de forma indirecta por exposición a residuos en alimentos, ropa o por inhalación y dependerá de la forma como se use el plaguicida y de su fórmula química. Estas sustancias están clasificadas también según la Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC) según la evidencia que se encuentre en estudios epidemiológicos como cancerígenos en humanos de la siguiente forma: Grupo 1 si es cancerígeno en humanos. Grupo 2, este se

subdivide en 2A: si hay probabilidad de ser cancerígeno en humanos (cuando hay evidencia limitada en humanos, pero suficiente evidencia en pruebas en animales), en el 2B: si es posible carcinógeno en humanos (evidencia limitada en humanos e insuficiente en animales). Grupo 3: no clasificable como carcinógeno en humanos (inadecuada evidencia en humanos y limitada o inadecuada evidencia en animales de prueba). Grupo 4 probablemente no cancerígeno en humanos. (7)

Los plaguicidas están relacionados con diferentes patologías como alteraciones hormonales, asma, hipersensibilidad, defectos de nacimiento, diabetes, leucemia y cáncer, entre otros (8). Es importante reconocer al cáncer como una patología multifactorial, en este caso, los plaguicidas se han encontrado asociados al desarrollo de lesiones en diferentes órganos generando cáncer aunque también dependen de varios factores como edad, sexo, tiempo de exposición, inducción a mutaciones, estrés oxidativo, daño de ADN, alteraciones en sistema inmune y procesos de inflamación crónica (9).

En estudios epidemiológicos previos se ha encontrado una asociación con el uso de plaguicidas y algunos tipos de cáncer no cutáneos como leucemia, linfoma no Hodgkin, (10), cáncer de próstata (11), cáncer pancreático (12), y cáncer de colon y de vejiga (13).

Uno de los principales problemas causados por la mezcla de plaguicidas en el agro está en la genotoxicidad causada por la exposición crónica. La genotoxicidad se define como el daño causado por estas sustancias en el ADN, siendo reactivas y pudiendo causar cambios en el ADN genómico, por lo tanto, se podrían reconocer como cancerígenos (14).

Por otra parte, otro de los fenómenos que podemos encontrar para genotoxicidad es lo relacionado a la epigenética. El término "epigenética" se refiere a alteraciones en la expresión genómica que no implican alteraciones en el ADN, pero las alteraciones epigenéticas pueden ser persistentes a lo largo de varios ciclos de división celular e incluso pueden ser heredables. La epigenética se ha relacionado con el desarrollo del cáncer y un estudio reciente indicó que las alteraciones epigenéticas pueden estar involucradas en la patogénesis de

enfermedades como resultado de la exposición crónica a sustancias químicas tóxicas. El mecanismo epigenético más típico es la metilación del ADN, que consiste en la adición de un grupo metilo en un nucleótido de citosina de 5º carbono, cuando a la citosina le sigue un nucleótido de guanina en la secuencia de ADN (isla CpG). La hipermetilación de los promotores suele producir una inactivación de la siguiente transcripción de genes. Otros mecanismos incluyen la modificación de histonas postraduccionales, que se cree que altera la estructura y función de los cromosomas, y los miARN, es decir, secuencias de ARN no codificantes con funciones reguladoras de la expresión génica. Los estudios in vitro, en animales y humanos han reconocido varias clases de plaguicidas que pueden alterar los marcadores epigenéticos. La administración de metoxicloro, un organoclorado utilizado como insecticida, altera la capacidad reproductiva de la descendencia femenina al remodelar la expresión de hormonas sexuales (15)

METODOLOGIA

Se realizó una revisión de alcance de la literatura, que tiene como propósito efectuar una búsqueda de la información disponible de estudios científicos primarios y trabajos originales, y de esta manera, sintetizar el conocimiento encontrado sobre un tema específico. Para este trabajo fundamentado en la revisión de la literatura en torno a los efectos genotóxicos por exposición a mezclas de plaguicidas en trabajadores que se desempeñan en la actividad agrícola, las bases de datos que se utilizaron fueron aquellas que se obtuvieron de trabajos científicos originales. Las palabras claves de búsqueda fueron “genotoxicidad”, “exposición ocupacional” y “plaguicidas”. Para corroborar los artículos recolectados, la exploración se concentró en los siguientes motores de búsqueda: Google Scholar, Pubmed, Scopus y Cochrane. La revisión se restringió a artículos en el idioma inglés, portugués y español, y si bien no se contempló una cantidad de trabajos equivalentes para cada idioma, se decidió elegir de entre los estudios los que eran más destacados. Asimismo se tuvo en cuenta trabajos realizados en la última década. Igualmente, se planteó efectuar un acercamiento al estado del arte de manera primaria, analizando algunos aspectos como el título, el

resumen del trabajo y las conclusiones de los artículos. Fueron seleccionados trabajos que más se alinearan con el tema objeto de interés. De la misma forma, se tomaron en consideración la clase de estudio y parámetros usuales de evaluación de la información para responder a la pregunta concreta proveniente de trabajos previos. Se estableció como variable dependiente para este trabajo los efectos genotóxicos, y como variables independientes: edad, oficio, sexo, tipo de plaguicida y tiempo de exposición.

RESULTADOS

En la figura 1 se expone las etapas de escogencia de los trabajos hallados a través de la búsqueda, se señalaron 30 artículos inicialmente donde 4 no fueron concluyentes frente al tema seleccionado, a continuación se efectuó una inspección de los 26 artículos resultantes, detectando 2 artículos incluidos en estudios más grandes, continuando con 24 artículos y se procedió al estudio de cada uno de ellos. Se rechazaron 14 artículos por las siguientes razones: trabajo relacionado con estudio con animales 1 y artículos no relacionados con la exposición ocupacional objeto de estudio 13, obteniendo 10 artículos cuyos contenidos fueron preferidos para el procesamiento de la evidencia.

FLUJOGRAMA DEL PROCESO DE BÚSQUEDA DE ARTÍCULOS

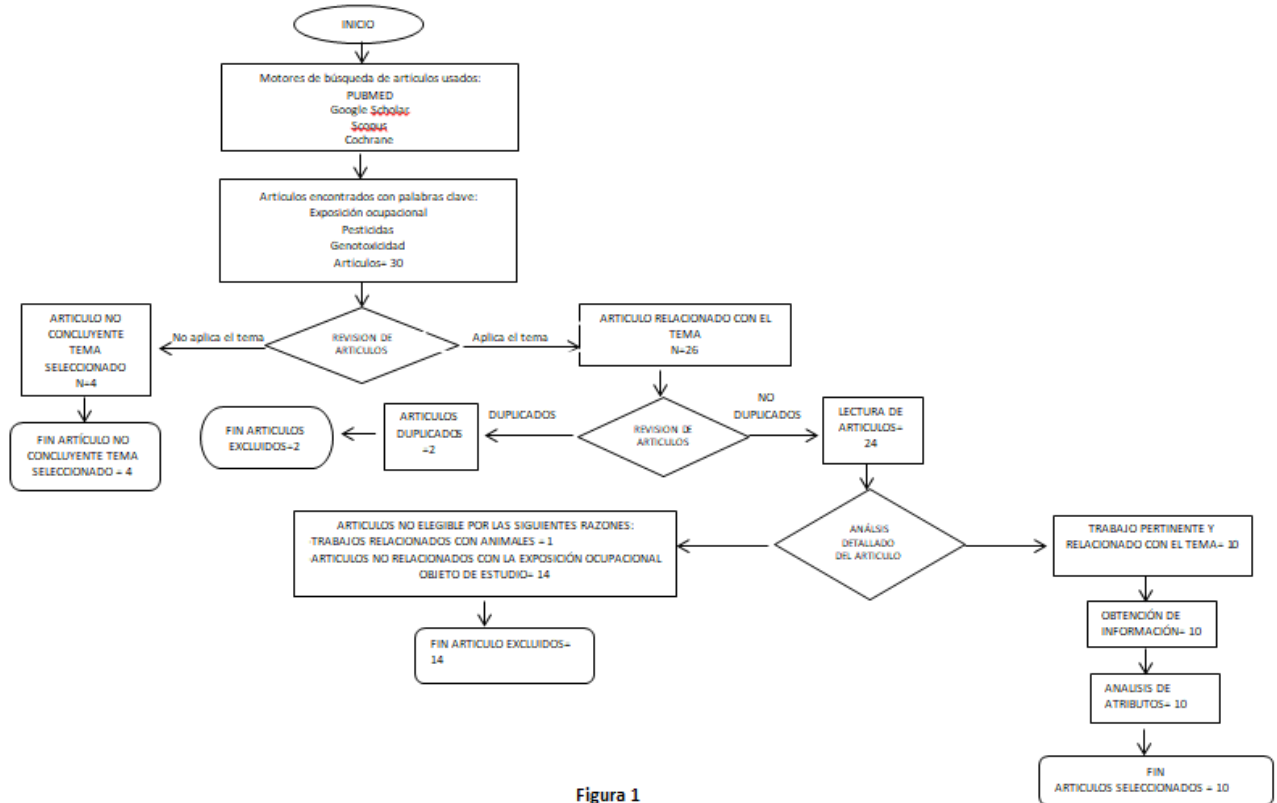


Figura 1

Varios estudios sugieren una fuerte asociación entre el desarrollo de cáncer y la exposición a mezclas de plaguicidas empleados en la agricultura. En el estudio de Salud Agrícola (AHS) realizado en los estados de Iowa y Carolina del Norte en los Estados Unidos de América entre 1993-1997 en una cohorte prospectiva se presentaron 150 melanomas incidentes entre 24.704 fumigadores. Dos fungicidas, benomyl y maneb / mancozeb, indicaron asociaciones significativas de dosis-respuesta con melanoma. El benomyl reveló un OR de 2.8 (IC 95% de 1.2-6.5) a una exposición mayor a 133 días y en referencia al maneb/mancozeb se encontró un OR de 2.4 (IC 95% de 1.2-4.9) con una exposición mayor a 66 días. También se encontró un OR alto para dos insecticidas, el carbaryl mostró un OR de 1.7 (IC95% 1.1-2.5) con una exposición mayor a 56 días y con parathion se presentó un OR de 2.4 (IC 95% 1.3-4.4) con una exposición mayor a 56 días. La mayor parte de la literatura previa sobre el melanoma se ha centrado en los factores del huésped y la exposición al sol, pero este estudio sugiere que se necesita más

investigación sobre los productos químicos y otros factores ambientales que pueden aumentar el riesgo de melanoma cutáneo. (14)

Igualmente, en el estudio AGRICOH (consorcio de estudios de cohortes agrícolas) (16) que trata de una unión de tres grandes cohortes: AGRICAN (estudio de agricultura y cáncer de Francia), CNAP (estudio de cáncer en la población agrícola de Noruega) y el AHS (estudio de salud agrícola de los Estados Unidos). AGRICOH está conformado por 316270 participantes con exposición a 14 grupos químicos y 33 ingredientes activos de plaguicidas entre participantes en tres cohortes agrícolas de los países de Francia, Noruega y los Estados Unidos. En relación al insecticida organofosforado Terbufos este estudio encontró un HR de 1.18 (IC de 95%: 1.00–1.39) en relación con el linfoma no Hodgkin, aunque la Agencia Internacional del Cáncer (IARC) no ha evaluado la carcinogenicidad del Terbufos en humanos. Con referencia al glifosato el estudio AGRICOH encontró un HR de 1.36 (IC 95%: 1.00-1.85) con linfoma difuso de célula B grandes. Con las demás sustancias encontró una asociación inversa para linfoma no Hodgkin. (16).

Por otra parte, en el estudio de Lerro y colaboradores encontraron que el herbicida acetoclor, presenta un riesgo elevado para cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y melanoma. En relación al cáncer colorrectal el estudio encontró un RR de 1.75 (IC 95%: 1.08-2.83) con un uso intensivo de acetoclor. Con respecto al cáncer de pulmón, se halló un RR 1.74 (IC95%:1.07-2.84), también asociado con el uso intensivo de este herbicida. A su vez, el mencionado estudio observó una relación muy fuerte entre el desarrollo de melanoma y el uso de acetoclor con RR de 2,55 (IC 95% :1.54-4.48) del 95% pero después de controlar la variable de sensibilidad solar y de exposición solar. Sin embargo, en el presente estudio llama la atención una elevación del riesgo relativo cuando el acetoclor se utiliza combinado con el herbicida azatapina, y específicamente incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en RR 2.01 (IC95% 1.17-3.46). (17)

En el meta análisis de Stanganelli y colaboradores determinaron que analizando nueve estudios (dos de casos y controles y siete cohortes) encontraron riesgo

relativo significativo cuando se relacionaba el uso de herbicidas (cualquier exposición) (RR 1.85 95% IC 95%: 1.01-3.36) con el riesgo aumentado de melanoma cutáneo. (18)

También se puede mencionar el estudio de Navaranjan y colaboradores, quienes a través del Estudio Canadiense Transversal de Pesticidas y Salud realizado entre 1991 a 1994 en seis provincias del Canadá en hombres mayores de 19 años que utilizaban plaguicidas, encontraron asociaciones entre el desarrollo de linfoma Hodgkin y el uso de estas sustancias. En este estudio dividieron a los participantes en dos grupos de edad (mayores de 40 y menores de 40) por los dos picos de linfoma de Hodgkin que se presentan en el sexo masculino (a los 20 años y en los mayores de 55 años). Se encontró una fuerte asociación entre el uso de plaguicidas tipo inhibidores de colinesterasa y el desarrollo de linfoma de Hodgkin en hombres menores de 40 años con un OR de 3.16 (IC95%: 1.02-9.29). Asimismo, se halló una asociación elevada en el uso de fungicidas relacionados con el trabajo y el desarrollo de linfoma de Hodgkin en hombres menores de 40 años con un OR 4.72 (IC 95%: 1.08-20.6) (19).

De acuerdo a un estudio realizado por Marcelino A. y colaboradores durante un estudio de casos y controles ejecutado en Brasil en un grupo de trabajadores agrícolas de 36 hombres (18 hombres expuestos a plaguicidas y 18 hombres no expuestos) se practicó prueba de micronúcleos hallando que el grupo de los expuestos tenían una tasa de daño promedio de 3.28 alteraciones por cada 1000 células. El grupo de control (no expuesto) tuvo un promedio de 1.11 cambios morfológicos por 1000 células y donde este grupo sugiere que los plaguicidas organofosforados pueden inducir potencialmente la formación de micronúcleos. Asimismo, durante entrevistas con los trabajadores encontraron que el uso de elementos de protección personal fue mínimo. Cuando se les preguntó si usaban elementos de protección personal, las respuestas mostraron que el 55.6% de los agricultores no usaron los elementos de protección personal completos y el 44.4% lo usaron incorrectamente. (20)

En el estudio boliviano sobre exposición de plaguicidas y genotoxicidad en una población agrícola liderado por Barrón y colaboradores, reveló los efectos genotóxicos del herbicida ácido 2-4 diclorofenoxiacético. Mediante muestras de sangre periférica utilizando las pruebas del cometa, de micronúcleos y medición de metabolitos de esta sustancia en orina; encontraron un aumento significativo del riesgo de ruptura de cadenas de ADN con un OR de 1.99 (IC95%: 1.10-3.60). De igual forma, en el mencionado estudio, se estimó el impacto de la exposición a la mezcla de plaguicidas más comúnmente utilizados en ese país y el daño genotóxico generado dividiendo a la población en 8 grupos, donde el grupo 0 se clasificó como población que no estaba expuesta a ningún plaguicida, y los demás grupos estaban conformados por combinación de diferentes plaguicidas. Los resultados de este estudio evidenciaron que la mayoría de los grupos mostraban niveles más altos de ruptura de cadenas de ADN, en comparación con el grupo 0. Más aún, este estudio dejó ver que en el grupo 2 existe una asociación fuerte entre genotoxicidad y la mezcla del herbicida ácido 2-4 diclorofenoxiacético más el herbicida ácido 2 metil – 4 clorofenoxiacético con un OR de 2.94 (IC95%: 1.12-7.73). Igualmente, en este estudio se observó los biomarcadores de susceptibilidad en el efecto genético de los polimorfismos para GST. La población que no expresaba el polimorfismo GSTM1 presentó más daño del ADN y ruptura de cadenas que las personas GSTM1 positivos. De igual forma, la población que no expresaba el polimorfismo GSTT1 presentó más alteraciones en el ADN. Igualmente las personas que no expresaban ninguno de los polimorfismos GST fueron los que presentaron lo más altos porcentajes de daño en el ADN. Sin embargo, personas que fueron GST positivos, especialmente GSTM1, tuvieron una frecuencia más alta de prueba de micronúcleos. (21)

En el trabajo de Costa y colaboradores, se estudió el daño genético y las alteraciones inmunológicas en un grupo de agricultores de Portugal quienes laboraban en dos sistemas agrícolas: orgánico (sin plaguicidas ni productos químicos con impacto ambiental mínimo) y tradicional (uso fertilizantes – plaguicidas). Los investigadores utilizaron biomarcadores de exposición, de efecto y susceptibilidad para los agricultores del sistema tradicional, los agricultores del

sistema orgánico y el grupo control. Los resultados confirmaron un aumento significativo en todos los biomarcadores de efecto de los agricultores expuestos a plaguicidas. La presencia de micronúcleos en linfocitos en agricultores expuestos a plaguicidas (sistema tradicional) con una FR de 2.80 (IC95%: 2.18-3.59), micronúcleos en reticulocitos con una FR de 1.89 (IC95%: 1.41-2.54), alteraciones cromosómicas con una FR de 2.19 (IC95%: 1.41-3.40) y el daño al ADN evaluado por la prueba del cometa con una MR de 1.71 (IC 95%: 1.36-2.15). Entre las alteraciones inmunológicas se encontró un bajo número de linfocitos CD 19 como una expresión de la disminución de la población de linfocitos B lo que lleva a una reducción de la producción de anticuerpos; como también una caída de linfocitos T y un aumento de células “Natural Killers” (NK). Finalmente entre los biomarcadores de susceptibilidad el efecto genético de los polimorfismos positivos para GSTT1, GSTM1, GSTP1 y XRCC1 están asociados con un daño genético aumentado por plaguicidas. Inclusive el polimorfismo positivo para GSTT1 produce inmunosupresión de células NK. (22)

Tabla de resultados

N	AUTORES / AÑO DE REFERENCIA	PAIS	TIPO DE ESTUDIO	TAMAÑO DE LA MUESTRA	OBJETIVO	CARACTERÍSTICAS POBLACION	Resultados teniendo en cuenta las diferentes variables que se tuvieron en cuenta. Incluir datos estadísticos.
1	Leon ME y cols-2019	FRANCIA	COHORTE	316270 participantes con exposición a 14 grupos químicos y 33 ingredientes activos de plaguicidas.	Indagar la asociación entre la exposición a plaguicidas y el desarrollo de linfoma no Hodgkin	Agricultores y/o trabajadores del campo de poblaciones de los Estados Unidos, Francia y Noruega	El insecticida organofosforado Terbufos este estudio encontró un HR de 1.18 (IC de 95%: 1.00–1.39), relacionado con linfoma no Hodgkin aunque la Agencia Internacional del Cáncer (IARC) no ha evaluado la carcinogenicidad del Terbufos en humanos. Con referencia al glifosato el estudio AGRICOH encontró un HR de 1.36 (IC 95%: 1.00-1.85) y el desarrollo de linfoma difuso de células B grandes. Con las demás sustancias encontró una asociación inversa para linfoma no Hodgkin
2	Dennis L y Cols-2010	ESTADOS UNIDOS	COHORTE	52394 aplicadores privados y 4916 aplicadores comerciales. 24.704 aplicadores que completaron el cuestionario para llevar a casa	Buscar factores de riesgo asociado a aparición de melanoma diferentes a las radiaciones UV	Agricultores, trabajadores del campo, empleados de empresa de control de plagas, trabajadores de viveros población blanca	Dos fungicidas, benomyl y maneb / mancozeb, indicaron asociaciones significativas de dosis-respuesta con melanoma. El benomyl reveló un OR de 2.8 (IC 95% de 1.2-6.5) a una exposición mayor a 133 días y en referencia al maneb/mancozeb se encontró un OR de 2.4 (IC 95% de 1.2-4.9) con una exposición mayor a 66 días. También se encontró un OR alto para dos insecticidas, el carbaryl mostró un OR de 1.7 (IC95% 1.1-2.5) con una exposición mayor a 56 días y con parathion se presentó un OR de 2.4 (IC 95% 1.3-4.4) con una exposición mayor a 56 días
3	Lerro CC y cols-2015	ESTADOS UNIDOS	COHORTE	Entre 33017 hombres fumigadores, se identificaron 4026 fumigadores expuestos a acetoclor	Evaluar la incidencia de cáncer entre fumigadores que utilicen acetoclor	Agricultores, hombres, fumigadores,	Se encontró una relación muy fuerte entre el desarrollo de melanoma y el uso de acetacloro con RR de 2, 55 con un IC (1.54-4.48) del 95% pero después de controlar la variable de sensibilidad solar y de exposición solar.

4	Navarajan y cols-2013	CANADA	CASOS Y CONTROLES	Se analizaron 316 casos y 1506 controles	Determinar el riesgo de linfoma de Hodgkin (LH) asociado a exposición con múltiples plaguicidas agrupados por varias clases, incluyendo carcinógenos.	Hombres fumigadores mayores de 19 años residentes en seis provincias Canadá con un primer diagnóstico de cáncer	Existe una asociación elevada entre los inhibidores de colinesterasa en hombres menores de 40 años con desarrollo de linfoma Hodgkin con un OR de 3.16 IC 95% (1.02-9.29) y también un elevado OR en el uso de fungicidas relacionados con el trabajo y el desarrollo de linfoma Hodgkin en hombres menores de 40 años (OR 4.72 IC 95%: 1.08-20.6).
5	Stanganelli y cols -2019	ITALIA	REVISION SISTEMATICA	NO APLICA	Investigar la asociación entre exposición a plaguicidas y Melanoma Cutáneo mediante la revisión sistemática de la literatura.	NO APLICA	Se analizaron nueve estudios (dos de casos y controles y siete cohortes) que incluyen a 184389 personas encontrando riesgo relativo significativo cuando se relacionaba el uso de herbicidas cualquier exposición (RR 1.85 95% intervalo confianza 1.01-3.36) con el riesgo aumentado de melanoma cutáneo
6	Marcelino A F y cols-2019	BRASIL	CASOS Y CONTROLES	36 personas, 18 personas grupo no expuestos y 18 personas grupos de expuestos	Verificar la ocurrencia entre genotoxicidad y exposición a pesticidas	36 hombres (18 agricultores exposición pesticidas y 18 no estaban expuestas a pesticidas). No fumadores. Caucásicos	El análisis estadístico reveló que las muestras de saliva recolectadas del grupo de agricultores (expuestos) tenían una tasa de daño promedio de 3.28 alteraciones por cada 1000 células. El grupo de control (no expuesto) tuvo un promedio de 1.11 cambios morfológicos por 1000 células. Los valores de la prueba t fueron: $t = 3.76$; grados de libertad = 34; $p < 0.05$ en la comparación de grupos. Por lo tanto, existe una diferencia significativa entre los promedios y los agricultores tuvieron los valores de daño más altos en la prueba de micronúcleos, con un daño promedio de 3.28 alteraciones por cada 1000 células. El grupo de control (no expuesto) tuvo un promedio de 1.11 cambios morfológicos por 1000 células y donde este grupo sugiere que los plaguicidas organofosforados pueden inducir potencialmente la formación de micronúcleos
7	Gangemi, S y cols-2016	ITALIA	REVISION SISTEMATICA	NO APLICA	Describir el impacto de los plaguicidas en la salud humana y desarrollo de enfermedades crónicas, entre ellas alteraciones epigenéticas que están ligadas al desarrollo de cáncer	NO APLICA	En el artículo se evaluaron 13 estudios sobre epigenética y plaguicidas. La epigenética se ha relacionado con el desarrollo del cáncer y un estudio reciente indicó que las alteraciones epigenéticas pueden estar involucradas en la patogénesis de enfermedades como resultado de la exposición crónica a sustancias químicas tóxicas. El mecanismo epigenético más típico es la metilación del ADN, y de acuerdo a Collota y colaboradores este proceso puede sesgar o dañar un alelo lo que produce solo la expresión de un alelo materno o paterno e implica alteración del metabolismo de tóxicos. Los estudios in vitro, en animales y humanos han reconocido varias clases de plaguicidas que pueden alterar los marcadores epigenéticos
8	Collota M. Bertazzi M.A, Bollati V	ITALIA	REVISION SISTEMATICA	NO APLICA	Efectos de la exposición de los pesticidas sobre los marcadores epigenéticos e identificando los tóxicos que modifican los estados epigenéticos.	NO APLICA	Revisión actualizada de 20 estudios que muestran las alteraciones epigenéticas producidas por toxicidad de los plaguicidas, y los mecanismos epigenéticos más afectados por la toxicidad mediada por plaguicidas se encuentra: metilación del DNA, disruptores endocrinos, modificación de las histonas, alteraciones del micro RNA. Las alteraciones epigenéticas es uno de los mecanismos con los cuales los plaguicidas producen cambios nocivos en la salud humana.
9	Barron y cols-2019	BOLIVIA	CORTE TRANSVERSAL	297 personas entre hombres y mujeres en tres poblaciones de Bolivia	determinar la correlación entre la exposición a plaguicidas y daño genotóxico en la población boliviana y estudiar si las asociación de pesticidas pueden potenciar su efectos	agricultores, hombres, mujeres, bolivianos	efectos genotóxicos del herbicida ácido 2-4 diclorofenoxiacético con un OR de 1.99 (IC95%: 1.10-3.60). De igual forma, se encontró una asociación fuerte entre genotoxicidad y la mezcla del herbicida ácido 2-4 diclorofenoxiacético más el herbicida ácido 2 metil - 4 clorofenoxiacético con un OR de 2.94 (IC95%: 1.12-7.73).
10	Costa y cols-2014	PORTUGAL	CORTE TRANSVERSAL	85 trabajadores agrícolas expuestos a plaguicidas. 36 agricultores sistema orgánico. 61 trabajadores no expuestos a plaguicidas.	Estudiar las alteraciones genéticas e inmunológicas en trabajadores que utilizaban dos tipos de sistemas agrícolas: orgánico y tradicional utilizando biomarcadores de exposición, efecto y de susceptibilidad.	Agricultores, caucásicos, portugueses, hombres, mujeres.	Los resultados confirmaron la presencia de micronúcleos en linfocitos en agricultores expuestos a plaguicidas (sistema tradicional) con una FR de 2.80 (IC95%: 2.18-3.59), micronúcleos en reticulocitos con una FR 1.89 (IC95%: 1.41-2.54), alteraciones cromosómicas FR de 2.19 (IC95%: 1.41-3.40)

DISCUSIÓN

El trabajo actual comprende una revisión de alcance de la literatura entre los años 2009 al 2019, con el fin de determinar la prevalencia de los efectos genotóxicos y los factores relacionados con la exposición ocupacional a mezclas de plaguicidas en trabajadores que laboran en actividades agrícolas.

La contaminación y la mezcla de plaguicidas es una situación muy presente en la realidad del trabajo agrícola, ya sea por impurezas, agregados o la compra de productos asociados o el uso simultáneo de varias sustancias. Este es un aspecto extremadamente importante en relación con el análisis de riesgos y daños a la salud de la población expuesta y el ambiente. La exposición ocupacional a diferentes mezclas de plaguicidas en las labores agrícolas, se encuentra relacionada con diferentes grados de genotoxicidad, que podría producir un daño de la salud de los trabajadores agrícolas en muchos países, con la expresión de algunas patologías, entre otras, cáncer.

Durante la elaboración de esta revisión se incluyeron 10 artículos, de los cuales cinco eran de América y cinco de Europa.

De los cuatro artículos de América dos fueron de los Estados Unidos, uno de Canadá, uno de Brasil y uno de Bolivia, todos los estudios incluyeron a trabajadores del agro con diferentes grados de exposición a mezcla de plaguicidas y en la mayoría de los estudios los integrantes de los estudios eran hombres.

Los dos trabajos realizados en los Estados Unidos, fueron seleccionados por ser estudios de cohorte, que es uno de los diseños epidemiológicos ideales para buscar la causa de una patología. En el estudio del año 2010 se realizó un seguimiento de un cohorte entre el año 1993-1997 en el estudio de Salud agrícola de los Estados Unidos, se evidenció un riesgo elevado al utilizar los fungicidas benomyl y maneb/mancozeb de 2.8 y de 2.4 más veces respectivamente de desarrollar melanoma en la población expuesta, como expresión de genotoxicidad, al manipular anteriores sustancias. Igualmente, la población estudiada en los trabajos estadounidenses fueron mayoritariamente hombres. En el estudio de 2015 de los Estados Unidos en donde se evaluó el acetoclor, mostró riesgos elevados para cáncer de colon, cáncer de pulmón y melanoma con un riesgo de

1.75, 1.74 y de 2, 55 más veces, respectivamente, para la población expuesta. Pero lo más llamativo en este estudio, es la elevación del riesgo cuando el acetoclor se utiliza combinado con el herbicida azatapina (mezcla de plaguicidas), y específicamente incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en 2.01 veces en la población expuesta. En la revisión que realizó Stanganelli en el 2019 se determinó que analizando nueve estudios (dos de casos y controles y siete cohortes) encontraron asociación significativa cuando se relacionaba el uso de herbicidas con el riesgo aumentado de melanoma cutáneo en 1.85 veces más en la población expuesta. Asimismo, en estos dos estudios y en la revisión sistemática mencionada se encontraron factores de riesgo entre ellos la etnia (blancos de cabellos rubios o pelirrojos, la ocupación (trabajador de campo) y de la actividad (fumigador).

Por otra parte, en el estudio AGRICOH desarrollado entre Francia, Noruega y Estados Unidos y desarrollados en diferentes años en anteriores países, se encontró una relación del insecticida organofosforado Terbufos con un riesgo de 1.18 más veces de desarrollar linfoma no Hodgkin en la población expuesta. Asimismo AGRICOH halló que el glifosato presentaba un riesgo de 1.36 más veces de desarrollar de linfoma difuso de célula B grandes en la población expuesta. Por otra parte, en el estudio canadiense del 2013, se halló una fuerte asociación entre el uso de plaguicidas tipo inhibidores de colinesterasa y fungicidas en el desarrollo de linfoma de Hodgkin en hombres menores de 40 años de 3.16 y 4.72 más veces respectivamente que en la población no expuesta. En estos trabajos, que se concentraron en hallar asociaciones entre el desarrollo de linfoma Hodgkin y no Hodgkin, se observa que los principales factores de riesgo era ser hombre, agricultor, fumigador y menor de 40 años.

En Suramérica, el estudio desarrollado en Brasil en el 2019 donde se practicó a un grupo de agricultores expuestos a plaguicidas la prueba de micronúcleos hallando que el grupo de los expuestos tenían una tasa de daño promedio de 3.28 alteraciones por cada 1000 células más que el grupo de no expuestos. En el estudio boliviano del 2019 sobre exposición de plaguicidas y genotoxicidad reveló los efectos genotóxicos del herbicida ácido 2-4 diclorofenoxiacético, encontrando un aumento

significativo del riesgo de ruptura de cadenas de ADN de 1.99 más veces que en la población no expuesta. De igual forma, los bolivianos encontraron una asociación fuerte entre genotoxicidad y la mezcla del herbicida ácido 2-4 diclorofenoxiacético más el herbicida ácido 2 metil – 4 clorofenoxiacético con un riesgo 2.94 más veces en la población expuesta. Igualmente en este estudio de Bolivia se observó que los biomarcadores de susceptibilidad en relación al efecto genético de los polimorfismos para GST presentaron variaciones en cuanto a la presencia o no del polimorfismo antes señalado. Asimismo, el estudio señaló que las personas que no expresaban ninguno de los polimorfismos GST fueron los que presentaron lo más altos porcentajes de daño en el ADN. Sin embargo, en el trabajo portugués desarrollado por Costa y colaboradores del 2014, se estudió el daño genético y las alteraciones inmunológicas en dos sistemas agrícolas, encontraron previamente diferencias entre los biomarcadores de susceptibilidad en cuanto al efecto genético de los polimorfismos positivos para GSTT1, GSTM1, GSTP1 y XRCC1 están asociados con un daño genético aumentado por plaguicidas. Inclusive el polimorfismo positivo para GSTT1 produce inmunosupresión de células NK. Asimismo, los resultados hallados por los portugueses confirmaron un aumento significativo en todos los biomarcadores de efecto de los agricultores expuestos a plaguicidas con presencia de micronúcleos de 2.80 más veces que en los no expuestos, micronúcleos en reticulocitos de 1.89 más veces que en los no expuestos, alteraciones cromosómicas de más de 2.19 veces que en los no expuestos y el daño al ADN de 1.71 más veces que en los no expuestos. En estos estudios, aunque no es concluyente, la ausencia del polimorfismo GST es factor de riesgo para la genotoxicidad por plaguicidas. Llama nuevamente la atención en el estudio boliviano que la mezcla de plaguicidas aumenta el riesgo de genotoxicidad.

En referencia a los 10 artículos analizados, solo en el estudio de Brasil encontraron que el uso de elementos de protección personal fue mínimo, donde no usaron los elementos de protección personal completos o lo usaron incorrectamente. En cuanto a los factores de riesgo de los 10 artículos, todos tuvieron como variable independiente la ocupación de los cuales los 10 artículos

hacían referencia a trabajadores del campo, siete de los estudios el factor de riesgo fueron hombres agricultores fumigadores y uno de ellos mencionó como factor de riesgo ser menor de 40 años.

CONCLUSIONES

En la presente revisión se pone de manifiesto que los agricultores que utilizan mezclas de plaguicidas tienen un riesgo aumentado de genotoxicidad y de daño del ADN, lo que se traduce en la expresión de varias enfermedades crónicas entre ellas el cáncer. La exposición con mezclas de plaguicidas establece un gran reto sanitario para los sistemas de salud en muchos países, lo que su uso debe estar más limitado o controlado por el daño que produce en los ecosistemas y en los seres humanos. Muchos trabajos muestran una fuerte relación entre la exposición de mezclas de plaguicidas y un aumento de la genotoxicidad que se traduce en alteraciones epigenéticas, alteraciones cromosómicas, daño estructural del ADN, alteraciones inmunológicas y alteraciones enzimáticas para la reparación del ADN. Igualmente es importante mencionar el hallazgo de que en algunos estudios la mezcla de plaguicidas puede potenciar el efecto genotóxico en trabajadores expuestos, aunque se requiere más investigaciones para confirmar ese efecto sinérgico.

Es prometedor los próximos estudios de los polimorfismos genéticos, lo anterior con el fin de aplicar estos biomarcadores de manera rutinaria a grupos de agricultores expuestos y determinar otros factores de riesgo asociados al uso de estas mezclas de plaguicidas con el fin de definir políticas de detección y de protección para este grupo de trabajadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Construyendo una visión común para la agricultura y alimentación sostenibles. E-ISBN 978-92-5-308472-2 (PDF) Available from <http://www.fao.org/3/a-i3940s.pdf>

2. Organización Panamericana de la Salud “Determinantes ambientales y sociales de la salud” Washington, D.C.: OPS, © 2010. Available from <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51688>
3. Da Silva, J., & Novato-Silva, E.(2005). Pesticides and work: A dangerous combination for the Brazilian agricultural worker’s health. *Cien. Saude Colet*, 10:891–903. doi: 10.1590/S1413-81232005000400013.
4. Manual on Development and Use of FAO and WHO Specifications for Pesticides. November 2010 - second revision of the First Edition. URL <http://www.fao.org/3/a-y4353e.pdf>
5. Del Puerto Rodríguez, A.,& Suárez Tamayo, S.(2014). Efectos de los plaguicidas sobre el ambiente y la salud. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, vol. 52, núm. 3, septiembre-diciembre, 2014, pp. 372-387 Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología Ciudad de La Habana, Cuba Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=223240764010>
6. Ye, M.,& Beach, J. (2013). Occupational Pesticide Exposures and Respiratory Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(12):6442-6471.
7. IARC. Agents Reviewed by the IARC Monographs. Volumes 1-100. Available online: <http://monographs.iarc.fr> (accessed on 1 April 2011).
8. Kim, K., & Kabir E. (2017). Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Science of The Total Environment*. 2017;575:525-535.
9. Lifang, H., & Andreotti, G. (2013). Lifetime Pesticide Use and Telomere Shortening among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study.

Environmental Health Perspectives [Internet]. 2013 Aug [cited 2020 Feb 24];121(8):919–24. Available from: <http://search.ebscohost.com.ez.urosario.edu.co/login.aspx?direct=true&db=8gh&AN=89579448&lang=es&site=eds-live&scope=site>

10. Purdue, MP., & Hoppin, JA. (2007). Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*, Feb 1;120(3):642-9. [Internet].
11. Multigner, L., & Ndong, JR. (2010). Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* volume 28 number 21 july 20 :3457-3462.
12. Andreotti, G., & Freeman L. (2009). Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *International Journal of Cancer* [Internet]. May 15
13. Koutros, S., & Lynch CF. (2009). Heterocyclic aromatic amine pesticide use and human cancer risk: Results from the U.S. Agricultural Health Study. *International Journal of Cancer* [Internet].
14. Dennis, L., & Lynch, C. (2010). Pesticide Use and Cutaneous Melanoma in Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study *Environmental Health Perspectives* Vol. 118, No. 6 Research Open Access. Available from <https://doi.org/10.1289/ehp.0901518>
15. Gangemi, S., & Miozzi, E. (2016). Occupational exposure to pesticides as a possible risk factor for the development of chronic diseases in humans (Review). *Molecular Medicine Reports* 14, no. 5: 4475-4488. Available from <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5817>
16. Leon, M., & Schinasi, L. (2019). Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the

USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium, *International Journal of Epidemiology*, Volume 48, Issue 5, Pages 1519–1535, Available from <https://doi.org/10.1093/ije/dyz017>

17. Lerro, C., & Koutros, S. (2015). Use of acetochlor and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer* 137: 1167-1175.
18. Stanganelli, I., & De Felici, M. (2019) The association between pesticide use and cutaneous melanoma: a systematic review and meta - analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34: 691-708. doi:10.1111/jdv.15964
19. Navaranjan, G., & Hohenadel, K. (2013). Exposures to multiple pesticides and the risk of Hodgkin lymphoma in Canadian men. *Cancer Causes Control* 24, 1661–1673 . Available from <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0240-y>
20. Marcelino, A., & Cappelli C. (2019). Are Our Farm Workers in Danger? Genetic Damage in Farmers Exposed to Pesticides. *Intenacional Journal of Enviromental Research and Public Health*. 16(3): 358.
21. Barrón, J., & Tirado, N. (2019). Increased levels of genotoxic damage in a Bolivian agricultural population exposed to mixtures of pesticides. *Sci Total Environ*. 10;695:133942. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133942. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31756860.
22. Costa, C., & García-Lestón, J. (2014) Is organic farming safer to farmers' health? A comparison between organic and traditional farming. *Toxicology Letters*. Volume 230, Issue 2, Pages 166-176, ISSN 0378-4274, <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.02.011>. Available from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427414000897>