

Ciencia e Investigación Divulgación

CeI
Divulgación

Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945



**HIDROARSENICISMO CRÓNICO
REGIONAL ENDÉMICO ARGENTINO.
A 100 AÑOS DE SU DESCUBRIMIENTO**

■ Susana Isabel García

ARSÉNICO Y SALUD

■ María Eugenia Gonsebatt

**IMPACTO DE LOS AGROQUÍMICOS
EN TRABAJADORES EXPUESTOS:
BIOMONITOREO DE ESTRÉS
OXIDATIVO Y GENOTOXICIDAD**

■ Marta Ana Carballo y
María Fernanda Simoniello

COMPROMISO

con el bienestar de todos

HACEMOS
ENERGÍA
NUCLEAR



NUCLEOELÉCTRICA ARGENTINA S.A.

ATUCHA I / ATUCHA II / EMBALSE

Despejá tus dudas sobre la energía nuclear en: www.na-sa.com.ar



Ministerio de
Planificación Federal,
Inversión Pública y Servicios
Presidencia de la Nación

EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Editora

Dra. Nidia Basso

Editores asociados

Dr. Gerardo Castro

Dra. Lidia Herrera

Dr. Roberto Mercader

Dra. Alicia Sarce

Dr. Juan R. de Xammar Oro

Dr. Norberto Zwirner

**CIENCIA E
INVESTIGACIÓN**

Primera Revista Argentina
de información científica.

Fundada en Enero de 1945.

Es el órgano oficial de difusión de
La Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias.

A partir de 2012 se publica en dos
series, Ciencia e Investigación
Divulgación y Reseñas de Ciencia e
Investigación

Av. Alvear 1711, 4° piso,
(C1014AAE) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (+54) (11) 4811-2998
Registro Nacional de la
Propiedad Intelectual
N° 82.657. ISSN-0009-6733.

Lo expresado por los autores o
anunciantes, en los artículos o
en los avisos publicados es de
exclusiva responsabilidad de los
mismos.

Ciencia e Investigación se
edita on line en la página web
de la Asociación Argentina
para el Progreso de las
Ciencias (AAPC)
www.aargentinapciencias.org

*Nuestra portada: Paracelso
(1493-1541), considerado
el padre de la Toxicología, a
quien se atribuye la famosa
frase "Todas las cosas son
veneno, y nada es inocuo,
sólo la dosis permite que
algo no sea venenoso".
Una gran verdad vigente a
través de los siglos aunque a
veces la dosis inocua sea tan
pequeña....*



SUMARIO

EDITORIAL

La Toxicología: una ciencia clave para la evaluación del
impacto ambiental sobre la salud humana

Gerardo Daniel Castro 3

ARTÍCULOS

Hydroarsenicismo crónico regional endémico argentino.
A 100 años de su descubrimiento

Susana Isabel García 5

Arsénico y salud

María Eugenia Gonsébat 27

Impacto de los agroquímicos en trabajadores expuestos:
biomonitoreo de estrés oxidativo y genotoxicidad

Marta Ana Carballo y María Fernanda Simoniello 39

INSTRUCCIONES PARA AUTORES 59

*... La revista aspira a ser un vínculo de unión entre
los trabajadores científicos que cultivan disciplinas
diversas y órgano de expresión de todos aquellos que
sientan la inquietud del progreso científico y de su
aplicación para el bien.*

Bernardo A. Houssay

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

Presidente
Dr. Miguel Ángel Blesa

Vicepresidente
Ing. Arturo J. Martínez

Secretaria
Dra. Alicia Sarce

Tesorero
Dr. Horacio H. Camacho

Protesorero
Dr. Carlos Alberto Rinaldi

Presidentes Anteriores
Dra. Nidia Basso
Dr. Alberto C. Taquini (h)

Presidente Honorario
Dr. Horacio H. Camacho

Miembros Titulares
Ing. Juan Carlos Almagro
Dr. Alberto Baldi
Dr. Máximo Barón
Dr. Eduardo H. Charreau
Dra. Dora Alicia Gutiérrez
Ing. Oscar Mazzantini
Dr. Marcelo Vernengo
Dr. Juan R. de Xammar Oro

Miembros Institucionales
Sociedad Argentina de Cardiología
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental
Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial
Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica
Sociedad Argentina de Investigación Clínica
Unión Matemática Argentina

Miembros Fundadores
Dr. Bernardo A. Houssay – Dr. Juan Bacigalupo – Ing. Enrique Butty
Dr. Horacio Damianovich – Dr. Venancio Deulofeu – Dr. Pedro J. Elizalde
Ing. Lorenzo Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli – Dr. Juan C. Vignaux – Dr.
Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC
Avenida Alvear 1711 – 4° Piso
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
www.aargentinapciencias.org

La Toxicología: una ciencia clave para la evaluación del impacto ambiental sobre la salud humana

Gerardo Daniel Castro ■

Investigador independiente (CIC-CONICET)
Centro de Investigaciones Toxicológicas
(CEITOX-UNIDEF, MINDEF-CONICET)
Profesor asociado
Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental
Universidad Nacional de General San Martín
Campus Miguelete, 25 de Mayo y Francia
1650 San Martín
gcastro@unsam.edu.ar

Estimado lector:

Puedo asegurarle sin temor a errar que la Toxicología tiene prácticamente la edad del mundo. Desde las plantas y los animales que evolucionaron para utilizar sustancias tóxicas como estrategia de defensa o para procurar su alimento hasta para el hombre primitivo, que quizás sin racionalizarlo, imitó a la Naturaleza en sus flechas envenenadas.

Debe ser este origen tan vinculado con potentes venenos naturales, con intoxicaciones agudas, con la muerte, lo que signó el perfil de la Toxicología como ciencia en sus comienzos. Limitada prácticamente a lo forense y a la analítica asociada, o a la clínica de los tratamientos antidóticos, no fue apreciada más que como una disciplina menor dentro de la Química o la Medicina. Siguió así por muchos años, reflejado este hecho en los contenidos de los planes de estudio en las pocas cátedras existentes en las universidades. No creamos que fuera un problema en nuestro país solamente, aun en el mundo más desarrollado se ignoró por décadas la vinculación de las sustancias químicas tóxicas con muchas patologías humanas, ya ni hablar con efectos deletéreos sobre otros seres vivos. Pero no pasaría mucho más tiempo sin que se hiciera evidente que detrás de los síntomas debía haber razones, efectos a nivel celular, molecular. La Medicina, la Farmacología y la Biología estaban cambiando al mismo tiempo y muy rápidamente, y esto ayudó muchísimo para ver las cosas con otra óptica.

La realidad actual es completamente diferente; tenemos a la Toxicología en los periódicos, en la televisión, en internet. La diferencia la hizo el reconocimiento por la sociedad de problemas sanitarios serios derivados de la tecnificación de la vida humana, que afectan su calidad y que incluso trascienden sobre ecosistemas, comprometiendo su viabilidad. En esos problemas es ubicua la presencia de sustancias químicas que el mismo hombre introdujo en su ambiente.

Al ponerse “de moda” también puede llegarse a veces a un efecto paradójico: hay quienes hablan, investigan, entienden de Toxicología.....y no lo hacen realmente. Es el gran defecto de la especialización exagerada en la ciencia: olvidar los orígenes, los conceptos, el sentido común. En el caso que nos ocupa, esos conceptos son los ingredientes críticos en los análisis y las evaluaciones de riesgo por exposición a sustancias peligrosas. En varias disciplinas científicas se trata con sustancias tóxicas y ello no significa que se haga Toxicología. Por otra parte, profesiones vinculadas con actividades potencialmente “tóxicas” no tienen una preparación sólida en aquello que los toxicólogos entendemos como la comprensión de los “mecanismos” de la acción tóxica. Esta falencia de conocimiento básico hace que sólo se aprecie el resultado en crudo, sin analizar como se lo consiguió o cual es su relevancia. La incorporación de una materia de Toxicología en los planes de estudio de las carreras de grado vinculadas con las ciencias de la salud y del ambiente resolvería en buena parte esta falencia, pero esto ya es tema de otro editorial.

Creímos que sería interesante traer a la revista algunos de los temas “toxicológicos” que aparecen hoy en el día a día de la preocupación del público. Comparten una característica: tienen que ver con la evaluación del riesgo para la salud humana que representa la exposición a agentes químicos o físicos involucrados en actividades que nuestra vida tecnificada necesita pero no sabe manejar en todos sus aspectos. Esa evaluación de riesgo implica considerar aspectos tecnológicos y de manejo adecuado de esa información, para que aquellos que toman decisiones y el público puedan pesar correctamente la ecuación riesgo-beneficio, que finalmente es lo que debe considerarse para una valoración justa del problema.

Los artículos seleccionados para este número reflejan en buena parte asuntos de intenso debate actual en la sociedad. Las consecuencias a largo plazo del consumo de aguas con arsénico, con todos los aspectos regulatorios, sociales y económicos implicados. El uso racional de plaguicidas y la pretendida inocuidad hacia el hombre y los ecosistemas....., todos temas que plantean ecuaciones de riesgo-beneficio no resueltas todavía.

La difusión de la ciencia es un primer paso para la siembra del conocimiento en la sociedad. Este número de Ciencia e Investigación Divulgación dedicado a la Toxicología apunta en tal sentido y pretende dejar este mensaje: Detrás de lo visible y de los hechos mensurables, siempre hay razones, a veces muy complejas, que pueden explicarlos y mejor aún, que pueden dar la pista sobre como resolver un problema.

¡Espero que le guste!

HIDROARSENICISMO CRÓNICO REGIONAL ENDÉMICO ARGENTINO. A 100 años de su descubrimiento.

Palabras clave: arsénico, agua de bebida, riesgo sanitario, salud, regulación
Key words: arsenic, drinking water, health risk assessment, regulatory matters

El hidroarsenicismo crónico regional endémico constituye un problema de salud pública que se conoce desde hace casi un siglo. Si bien el origen de la contaminación de las aguas que lo genera no es antropogénico, sino producto de la migración del arsénico de las rocas volcánicas, la prevención de dicha enfermedad está condicionada por la capacidad humana de gestionar la disponibilidad de agua de bebida segura. Siendo el arsénico un agente cancerígeno que no tiene un valor umbral de efecto conocido, la concentración tolerable en el agua para consumo humano, resulta necesariamente de la evaluación de riesgos para la salud, del análisis de las mejores tecnologías disponibles para el abatimiento y de los costos de su implementación, del nivel de percepción que la comunidad tiene de ese riesgo y de lo que estará dispuesta a tolerar en términos de efectos nocivos para su salud, de las decisiones gubernamentales respecto de la asignación de los recursos públicos y de la capacidad de gestión de los funcionarios responsables de ejecutar las políticas. En los últimos cincuenta años los niveles aceptables de arsénico en el agua de bebida se han reducido desde 120 hasta 10 microgramos/litro, valor recomendado por la Organización Mundial de la Salud y adoptado con fuerza de ley en EE.UU., en Europa y en nuestro país, entre muchos otros. Sin embargo, el cumplimiento del nivel de calidad de 10 microgramos/litro, y la reducción de daños atribuibles, es todavía una tarea pendiente en Argentina.

Endemic regional chronic hydroarsenicism constitutes a public health problem that has been known for nearly a century. While the origin of the pollution come from the migration of arsenic in volcanic rocks, prevention of this disease is conditioned by the human capacity to manage the availability of safe drinking water. Since arsenic is a carcinogen that has no known threshold value, admissible concentration in drinking water arise necessarily from a health risk assessment process, analysis of the best available technologies for the abatement and costs for implementation, the level of perception that the community has of that risk and what will be willing to accept in terms of detrimental effects on their health, government decisions regarding the allocation of public resources and management skills of officials responsible for implementing the policies. In the last fifty years acceptable levels of arsenic in drinking water have been reduced from 120 to 10 micrograms per liter, a value recommended by the World Health Organization and adopted as law in the U.S., Europe and in our country, among many others. However, compliance with the quality level of 10 micrograms per liter, and harm reduction attributable, still is a pending matter in Argentina.

■ UN POCO DE HISTORIA

La toxicidad aguda del arsénico es reconocida desde hace muchos años. Muchas personas saben que

el arsénico es un poderoso veneno que fue usado por asesinos famosos como Lucrecia Borgia, han leído sobre él en las novelas de Agatha Christie y también lo pueden aso-

ciar con el suicidio de Madame Bovary. Incluso Hollywood inmortalizó esta sustancia letal en su clásico film "Arsénico y encaje antiguo" (Figura 1). También sabemos muy bien que

■ Susana Isabel García

Departamento de Salud Ambiental. Ministerio de Salud de la Nación. Avenida 9 de Julio 1925, Piso 12. C1073ABA Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Cátedra de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155, Piso 8. C1121ABG Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
susanaigarcia@yahoo.es



Figura 1

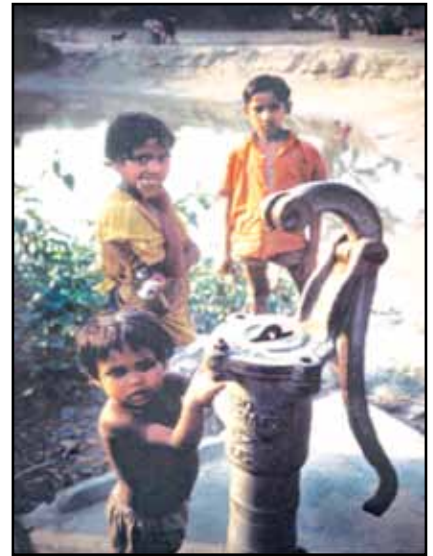


Figura 3

bastan unos pocos gramos para que una dosis de arsénico sea capaz de producir la muerte luego de una única ingesta.

Pero el arsénico también es un problema de salud pública cuando las personas están expuestas a bajas dosis en forma crónica con el agua de consumo. El hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) es la enfermedad producida por la ingesta de arsénico en el agua de bebida que se caracteriza por ciertas lesiones en la piel y alteraciones sistémicas cancerosas y no cancerosas luego de varios años de exposición (Figuras 2 y 3). También los niños expuestos durante el período prenatal y posnatal, pueden presentar un desempeño cognitivo inferior al de los niños no expuestos. Para producir estos efectos son necesarias dosis que están casi seis órdenes de magnitud por debajo de las que producen la muerte inminente (Blesa, 2010). Unos pocos microgramos que se ingieran todos los días durante algunos años pueden ser suficientes para que los trastornos se hagan evidentes. Veremos más adelante como se ha llegado a la definición de un nivel guía de calidad de agua de bebida de 10 microgramos/litro.



Figura 2: Lesiones palmares por hiperqueratosis en un paciente con hidroarsenicismo. Gentileza: Lic. Gladys Paredes. Santiago del Estero.

Recuadro de texto N° 1

Valor Guía para la Calidad del Agua Potable de la OMS: En su edición 1995 la OMS definió un Valor Guía para el arsénico en agua potable de 10 microgramos/litro, como valor provisional, asociado a un incremento de riesgo de cáncer de piel de 6 por 10.000 personas expuestas. Al respecto dice: "Un valor guía representa la concentración de un componente que no supone un riesgo significativo para la salud del consumidor si éste bebe el agua durante toda su vida. La calidad definida en las Guías para la calidad del agua potable es la adecuada para el consumo humano y para todos los usos domésticos habituales, incluida la higiene personal. Sin embargo, se puede necesitar una mejor calidad para propósitos especiales, como la diálisis renal. Cuando se sobrepasa un valor guía, esto se debe considerar como una indicación de que es preciso: i) investigar la causa con miras a tomar medidas correctivas y ii) solicitar el asesoramiento de las autoridades responsables de la salud pública. En el caso de las sustancias consideradas carcinógenas (como el arsénico), el valor guía es la concentración en el agua potable asociada con un riesgo adicional de cáncer durante toda la vida de 10^{-5} (un caso adicional de cáncer por cada 100.000 personas que ingieran agua que contenga la sustancia en la concentración equivalente al valor guía durante 70 años). Multiplicando y dividiendo, respectivamente, el valor guía por 10, pueden calcularse concentraciones asociadas con riesgos adicionales de cáncer durante toda la vida de 10^{-4} y 10^{-6} . Cuando no es posible mantener la concentración asociada con un riesgo adicional de cáncer durante toda la vida de 10^{-5} , debido a la insuficiencia de la tecnología de análisis o tratamiento, se recomienda un valor guía provisional practicable y se indica el riesgo adicional asociado. Conviene poner de relieve que los valores guía aplicables a las sustancias carcinógenas se han obtenido a partir de modelos matemáticos hipotéticos que no pueden verificarse experimentalmente, por lo que no deben interpretarse como los basados en una Ingesta Diaria Tolerable, debido a la falta de precisión de los modelos. En el mejor de los casos, esos valores deben considerarse estimaciones generales del riesgo de cáncer. No obstante, los modelos utilizados pecan probablemente de excesiva cautela. La exposición moderada a corto plazo a concentraciones de carcinógenos que sobrepasen el valor guía no influye significativamente en el riesgo.

El HACRE fue descubierto en la Argentina hace casi un siglo en la provincia de Córdoba. Se conoció primero como la "enfermedad de Bell Ville", debido a los numerosos casos diagnosticados en dicha ciudad. En el año 1913 el Dr. Goyenechea, publica el artículo en el que plantea la relación entre esta patología y la ingesta de agua con elevados contenidos de arsénico (Goyenechea, 1917). Esta publicación probablemente sea la primera referencia bibliográfica mundial sobre la enfermedad. Posteriormente, el Dr. Ayerza la denominaría "arse-

nicismo crónico regional endémico" describiendo detalladamente sus manifestaciones cutáneas y extracutáneas (Ayerza, 1917). Pero el nombre HACRE fue introducido por Tello (Tello, 1951), quien escribe en 1986 "...ya está aceptada la denominación de hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) que propuse en 1944 y publicara en 1945. Este nombre fue ratificado en el trabajo de Adscripción a la Cátedra de Clínica Dermatosifilográfica en el que me detengo a dar las razones que justifican tal denominación, que sustituye a la original de Ayer-

za de arsenicismo regional endémico, en referencia al que describiera por primera vez Goyenechea con el nombre de Enfermedad de Bell Ville. Reemplaza también a todas sus posteriores variantes: intoxicación crónica arsenical; arsenicismo crónico; mal de Ayerza; arsenicismo crónico endémico; arsenicismo crónico regional endémico, etc., que pretenden individualizar a las manifestaciones cutáneas producidas por el alto contenido de arsénico en las aguas de bebida" (Tello, 1986).

En ese entonces se consideraba elevada una concentración de arsénico en el agua de consumo cuando era superior a 120 microgramos/litro.

■ EL ARSÉNICO COMO CANCERÍGENO

La Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC por su sigla en inglés, International Agency for Research on Cancer), tipifican las sustancias, mezclas y circunstancias de exposición que resultan sospechosas de ser cancerígenas, con el objetivo de que las agencias de gobierno tomen las acciones correspondientes para minimizar la exposición y así reducir las probabilidades que ocurran los efectos dañinos sobre la salud, en particular, los casos de cáncer atribuibles a dichos agentes.

Es así que tanto las sustancias químicas como el arsénico, el benzo[a]pireno o las hormonas anticonceptivas; los agentes físicos como la radiación ultravioleta o los rayos X; ciertas mezclas como el humo de tabaco, el polvo de madera o las bebidas alcohólicas, y finalmente, algunas circunstancias de exposición como la fabricación y reparación de zapatos, la fabricación de muebles, la exposición ocupacional a pintu-

ras, el hábito de fumar tabaco o la inhalación pasiva del humo de tabaco ambiental y últimamente, la exposición a los gases de escape de los motores diesel, han sido caracterizadas por la IARC como cancerígenas.

Sobre la base de las evaluaciones de riesgo realizadas por la IARC y la OMS, son los organismos de gobierno los responsables de dictar las normas adecuadas para alcanzar reducciones en las exposiciones a las sustancias, agentes y circunstancias, de acuerdo con las condiciones locales en las que se generan los riesgos y las posibilidades de controlarlos y de reducirlos.

Es así que el marco regulatorio de las exposiciones laborales en la Argentina también ha identificado al arsénico y a sus compuestos como agentes cancerígenos. La presencia del arsénico y sus compuestos en el listado de cancerígenos reconocidos en el ambiente laboral por la Resolución N° 415/2002 de la Superintendencia de Riesgos del Trabajo (SRT), fue ratificada en la modifica-

ción introducida por la Resolución N° 310/2003 de la misma SRT (Boletín Oficial 4/7/2003). La Resolución N° 415/2002 dispone el funcionamiento de un Registro de Sustancias y Agentes Cancerígenos, previendo la generación de un listado de los trabajadores de los sectores que utilicen alguno de los agentes cancerígenos, consignando la antigüedad de la exposición y la capacitación recibida sobre los riesgos para la salud del agente utilizado (por lo tanto para el arsénico y sus compuestos). Asimismo dispone la creación de un listado de proveedores y de compradores.

También la Resolución N° 295/2003 del Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social, se refiere así a la exposición a los cancerígenos: *“La exposición a los carcinógenos debe ser mínima. Los trabajadores expuestos a los carcinógenos encuadrados en A1 deben estar equipados adecuadamente para eliminar virtualmente toda exposición al carcinógeno”*. Tal es el caso del arsénico.

■ EL HACRE EN EL MUNDO Y EN LA ARGENTINA

Como veremos, pocas son las regiones del mundo que comparten este problema. En el año 2004, una Hoja de Información Técnica (HDT) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se refería a la temática diciendo *“En Argentina, Chile, México, El Salvador, Nicaragua, Perú y Bolivia, por lo menos cuatro millones de personas beben en forma permanente agua con niveles de arsénico que ponen en riesgo su salud”* (Castro de Esparza, 2004). También hay reportes de la enfermedad en India, Bangladesh, China, Taiwán, Polonia, Inglaterra y los Estados Unidos, aunque en algunos casos probablemente el origen no sea hidrogeológico sino producto de la contaminación antropogénica originada en actividades mineras (Mapa 1).

Mucho se aprendió sobre esta enfermedad a partir de lo que la OMS dio en llamar “la peor intoxicación en masa de la historia”, cuando a fines de los ‘90 se reveló que, en Bangladesh y Bengal, más de 100 millones de personas bebían agua extraída de pozos cuyos niveles de arsénico alcanzaba los 500 a 1000 microgramos/litro (Mazumder y cols., 2000; Chowdhury y cols., 2000). En los años 70, se habían excavado millones de pozos en terrenos ricos en arsénico, cuando UNICEF apoyó la iniciativa de cambiar la fuente de agua de estas poblaciones, en respuesta a las epidemias de cólera, disentería y otras enfermedades relacionadas con aguas contaminadas de fuentes superficiales.

En el año 2000, la OMS dijo que en gran parte del sudeste de Bangladesh una de cada 10 muertes podría atribuirse a cánceres relacionados con la ingesta de arsénico. Este cálculo derivaba del análisis de riesgo

Recuadro de texto N° 2

Resolución 310/2003 - Superintendencia de Riesgos del Trabajo (SRT)

Modificación del Anexo I de la Resolución N° 415/2002 por la cual se dispuso el funcionamiento del Registro de Sustancias y Agentes Cancerígenos. Bs. As., 22/5/2003

ANEXO I.

LISTADO DE AGENTES, MEZCLAS Y CIRCUNSTANCIAS DE LA EXPOSICION

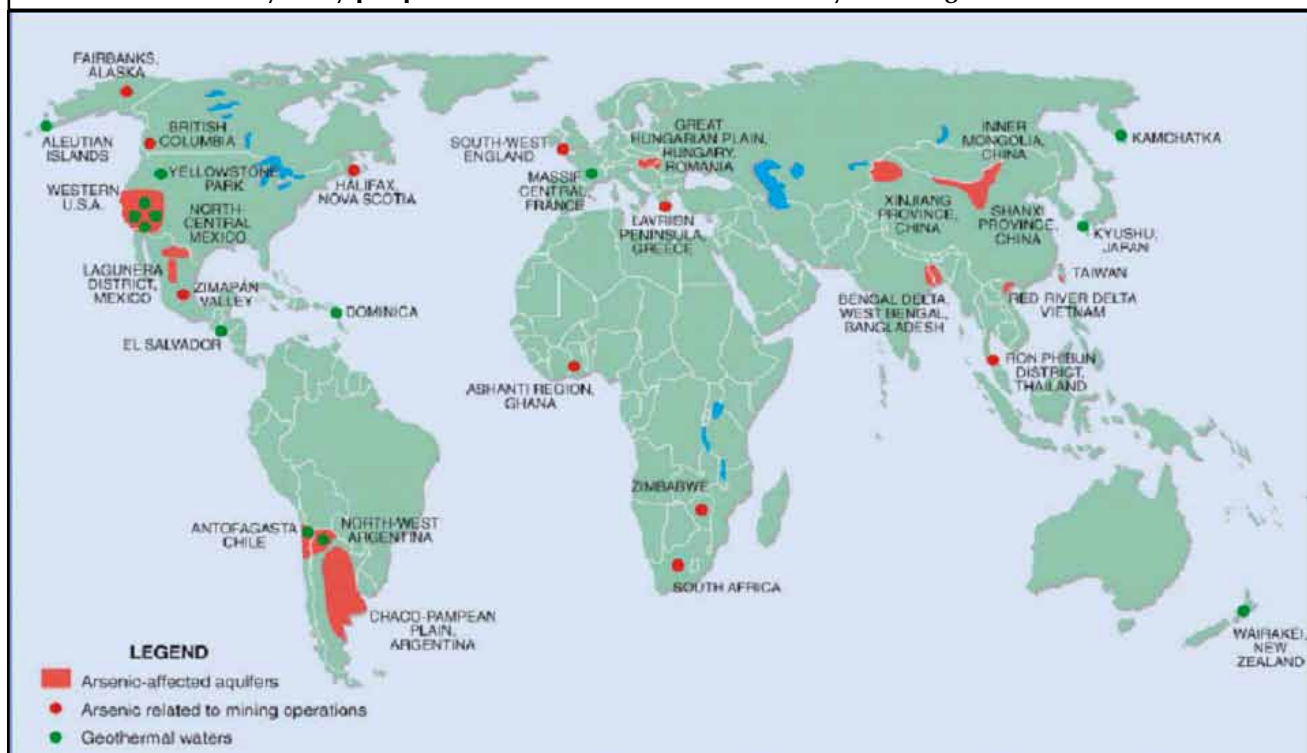
Los agentes, mezclas y circunstancias de exposición que se detallan a continuación son carcinógenas para los humanos (IARC – Grupo 1):

Agentes y grupos de agentes: 4 amino bifenilo; Arsénico y compuestos del arsénico; Amianto; Benceno; Bencidina; Berilio y sus compuestos; Bis cloro metil éter y cloro metil éter; Cadmio y compuestos; Cloruro de Vinilo; Compuestos del Cromo hexavalente; 2-naftilamina; Oxido de Etileno; Gas mostaza; Compuestos del Níquel; Radón-222 y sus productos de decaimiento; Sílice (inhalado en forma de cuarzo o cristobalita de origen ocupacional); Talco conteniendo fibras amiantiformes

Mezclas: Alquitranes; Asfaltos; Hollines; Aceites minerales sin tratar y ligeramente tratados

Circunstancias de exposición: Manufactura de Auramina; Minería de hematita de profundidad con exposición a radón; Manufactura de isopropanol por el método de ácidos fuertes; Manufactura de Magenta

MAPA N° 1:
Áreas documentadas del mundo con problemas de arsénico en aguas por contaminación natural de acuíferos mayores y por problemas relacionados a la minería y fuentes geotermales.



Fuente: Smedley, 2002a,b.

que indicaba que la ingesta diaria de un litro de agua con niveles de arsénico de 50 microgramos/litro a lo largo de toda la vida, se asocia con una probabilidad de morir por un cáncer de hígado, de pulmón, de riñón o de vejiga tan alta como 13 por cada 1000 personas (Smith, 1992). Asimismo, la OMS estima que el riesgo de contraer cáncer de piel (que generalmente no resulta fatal) es de uno a dos casos por cada 1000 habitantes expuestos a 50 microgramos/litro a lo largo de toda la vida. La evidencia científica disponible demuestra que no existe un valor seguro de ingesta diaria de arsénico, es decir que cualquiera sea la cantidad que se ingiera, implicará un cierto riesgo de contraer un cáncer.

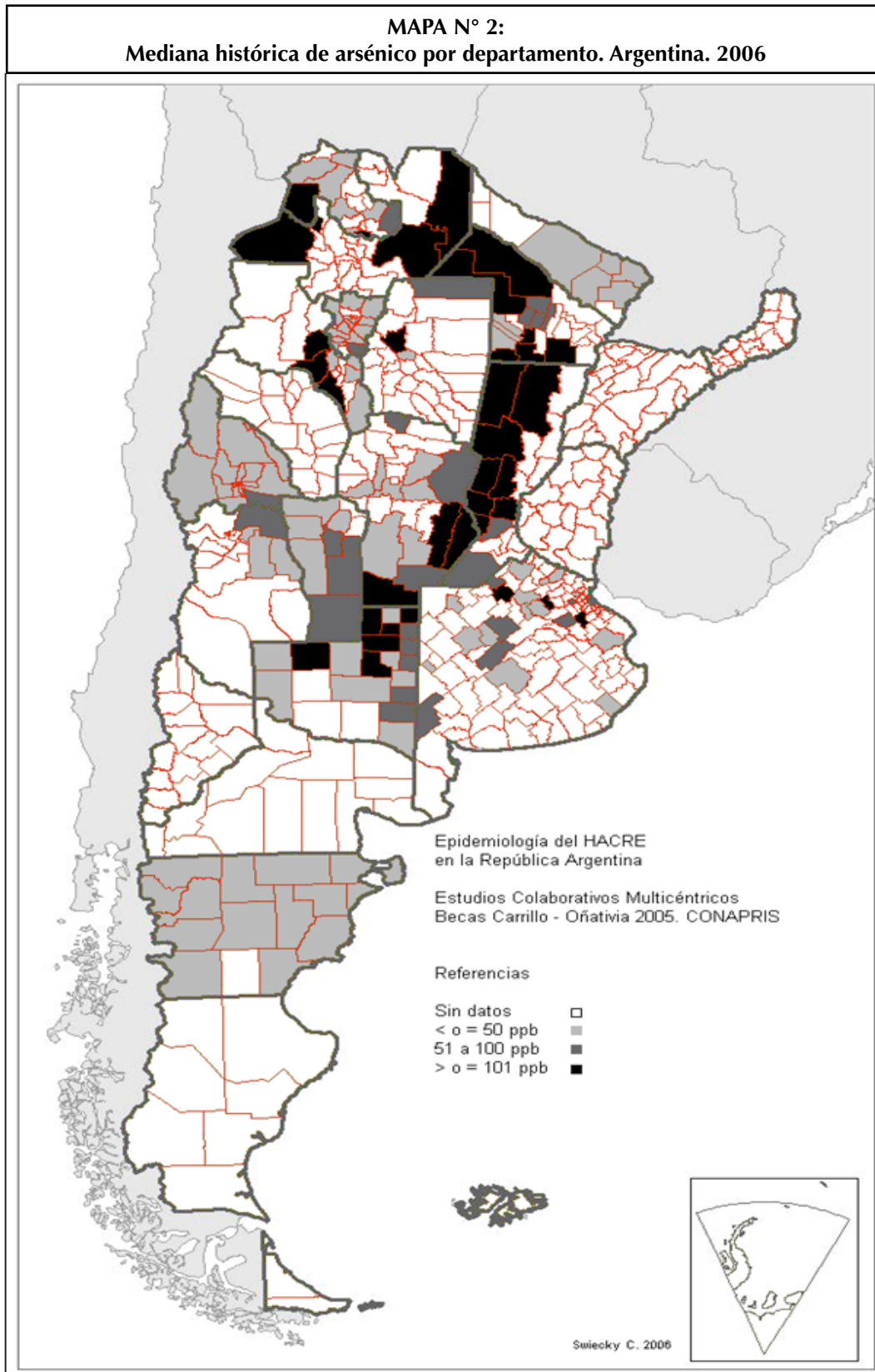
A lo largo de los casi 100 años que se conoce la enfermedad en nuestro país, mucho se ha publicado

sobre la misma, sobre la geoquímica del arsénico, el origen volcánico de la contaminación, así como la coexistencia de otros elementos en el agua subterránea tales como fluor, selenio, vanadio, uranio, boro y molibdeno (Blesa, 2010).

Por su parte, existen numerosas publicaciones que analizan la fisiopatología y describen clínicamente a la enfermedad en nuestro país, así como las características de la exposición. Como veremos más adelante, la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU. (EPA por sus siglas en inglés, Environmental Protection Agency) ha utilizado varios estudios epidemiológicos realizados en Argentina para sus evaluaciones de riesgo y para el establecimiento de los estándares de arsénico en el agua de consumo humano en ese país.

En el año 2001 el Ministerio de Salud de la Nación, por Resolución N° 153 (Boletín Oficial 1/3/2001), crea el "Programa de Minimización de Riesgos por Exposición a Arsénico en Aguas de Consumo", en el Departamento de Salud Ambiental, con el objetivo general de disminuir la morbi-mortalidad debida al HACRE, a través de la vigilancia epidemiológica y ambiental y la minimización de los tenores de arsénico en el agua de consumo, entre otras acciones detalladas.

Durante el año 2005, la Asociación Toxicológica Argentina realizó una investigación multicéntrica sobre la Epidemiología del Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico en la República Argentina, a partir de una iniciativa de la Unidad de Investigación y Desarrollo Ambiental (UniDA) de la Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sosten-



“Epidemiología del Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE) en la República Argentina”. CONAPRIS (Comisión Nacional de Programas de Investigación Sanitaria. Ministerio de Salud de la Nación). UNIDA (Unidad de Investigación y Desarrollo Ambiental. Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Nación). ATA (Asociación Toxicológica Argentina). Buenos Aires. 2006.

table, y con el apoyo de las becas "Ramón Carrillo - Arturo Oñativia" que otorga la Comisión Nacional de Programas de Investigación Sanitaria del Ministerio de Salud de la Nación (CONAPRIS, 2006). La tarea consistió en identificar las áreas de riesgo para el desarrollo del HACRE en distintas regiones del país, a través de una metodología de evaluación de exposición y de daños a la salud que considerara múltiples factores de riesgo (dietarios, genéticos) y las diferentes manifestaciones clínicas y subclínicas (mutagénicas, cutáneas, neuroconductuales). La información resultante ofreció un diagnóstico de situación, así como la visión comparativa de las diferentes realidades coexistentes. Se presentan aquí el mapa y las tablas que resumen los datos obtenidos de dicha investigación (Mapa 2 y Tablas 1 y 2).

Los datos son coincidentes con los que fundamentan la creación del Programa Nacional para la Minimización de Riesgos por Exposición a Arsénico en Agua de Bebida, del

Ministerio de Salud de la Nación, en el año 2001, haciendo referencia a los más de 2 millones de habitantes expuestos a concentraciones de arsénico en agua de bebida mayores a 50 microgramos/litro.

Si hoy consideramos que la población expuesta a riesgo es la que bebe agua con concentraciones de arsénico superiores a 10 microgramos/litro, las cifras podrían multiplicarse varias veces.

Dado que estas tablas muestran medidas de tendencia central, hay que hacer notar que algunas mediciones históricas en el norte de la provincia de La Pampa han alcanzado más de 5000 microgramos/litro, en la llanura sudoriental de la provincia de Córdoba más de 4000 microgramos/litro, en la llanura oriental de la provincia de Tucumán más de 1600 microgramos/litro, en la Puna más de 10000 microgramos/litro y en el Departamento de Anta en el Chaco Salteño más de 2000 microgramos/litro. La provincia de

Buenos Aires, con niveles bastante menores, no está exenta de riesgo, teniendo en cuenta la magnitud de la población afectada (Navoni y cols., 2012).

Un aspecto poco estudiado ha sido el de la posible contribución de los plaguicidas arsenicales. La HDT de la OPS mencionada más arriba dice al respecto que "la fuente de arsénico en las napas freáticas de la región central y norte del territorio argentino son los terrenos arseníferos de origen volcánico y en menor importancia la contaminación procedente de la actividad agrícola". Existen trabajos que hacen referencia a la contribución del uso de los plaguicidas arsenicales a la contaminación de las aguas subterráneas (Murphy y Aucott, 1998), y los investigadores de la Universidad Nacional del Nordeste han mencionado en sus trabajos el aporte que podrían haber hecho los insecticidas utilizados en el Chaco hasta fines de la década de los '50 para el control de la oruga de la hoja en el cultivo de algodón,

TABLA N° 1:

Caracterización de las áreas arsenicales. Superficie y población afectada por provincias. Argentina, 2006.

Provincia	Población total	Superficie afectada (km ²)	Población de riesgo	% de Población provincial
Catamarca	350.440	13.640	40.782	12,0
Chaco	1.007.850	49.481	333.863	33,0
La Pampa	313.810	45.758	140.450	45,0
San Luis	390.918	39.173	134.505	34,5
San Juan	647.156	4.549	127.971	20,0
Córdoba	3.199.362	58.543	458.155	14,5
Jujuy	634.722	14.559	105.410	17,0
Mendoza	1.640.635	10.212	32.129	2,0
Salta	1.122.260	73.532	82.841	7,5
Santa Fe	3.135.972	92.125	828.877	26,5
Santiago del Estero	823.817	17.625	195.431	24,0
Tucumán	1.387.220	1.678	13.063	1,0

Nota: los datos corresponden a la distribución de áreas geográficas y población afectados por la concentración de arsénico en agua de bebida superior a 50 microgramos/litro.

Fuente: Situación y Evolución Social (Síntesis N°4); INDEC.

TABLA N° 2:

Caracterización de las áreas arsenicales. Concentración de arsénico, % de población NBI, % de población analfabeta y % de población con agua de red en algunos departamentos afectados. Argentina. 2006

Provincia	Departamentos afectados	Mediana As ppb	NBI, %	Analfabetismo, %	Con agua de red, %
Catamarca	Andalgalá	120	26.5	3.3	71
Catamarca	Capayán	165	30.6	4.7	89.5
Córdoba	General Roca	280	15.3	3.3	12
Córdoba	Marcos Juárez	120	8.8	2.25	68
Córdoba	Unión	203	10.6	2.9	82
Chaco	Libertad	850	29.1	6.0	78
Chaco	San Martín	280	44.5	12.7	73
Chaco	Tapenagá	500	43.0	11.6	68
Jujuy	Susques	207.5	41.6	4	93
La Pampa	Chalileo	180	22.5	11.5	83
La Pampa	Toay	150	12	2.8	64
Mendoza	Lavalle	85	31.5	8	62
Salta	Rivadavia	330	43.9	9.3	32.5
Salta	Anta	160	41.9	10.9	82
Salta	Los Andes	170	65.5	16.6	81
San Luis	Gobernador Dupuy	85	27.8	8.9	75
San Juan	Capital	80	9.3	1.1	99
San Juan	25 de Mayo	145.6	31.4	8.5	63
Santa Fe	Belgrano	140	9.8	1.9	66
Santa Fe	San Cristóbal	130	16	3.5	10
Santa Fe	San Jerónimo	140	14.3	3.2	79
Santiago del Estero	Banda	200	28.9	4.8	84
Tucumán	Graneros	62	42.4	5.8	56

Nota: Población en hogares con necesidades básicas insatisfechas (NBI). Se consideran hogares con NBI aquellos en los cuales está presente al menos uno de los siguientes indicadores de privación: Hogares que habitan viviendas con más de 3 personas por cuarto (hacinamiento crítico); hogares que habitan en una vivienda de tipo inconveniente (pieza de inquilinato, vivienda precaria u otro tipo); hogares que habitan en viviendas que no tienen retrete o tienen retrete sin descarga de agua; hogares que tienen algún niño en edad escolar que no asiste a la escuela; hogares que tienen 4 o más personas por miembro ocupado y en los cuales el jefe tiene bajo nivel de educación (sólo asistió dos años o menos al nivel primario). Fuente: Situación y Evolución Social (Síntesis N°4); INDEC.

citando el trabajo de Barral y Zago (1983). El uso de estos insecticidas, si bien fueron desplazados por compuestos orgánicos, se ha prolongado en la provincia del Chaco hasta su prohibición total en 1990. Actualmente, todavía se utilizan en nuestro país los herbicidas arsenicales derivados del ácido metanoarsónico (ácido cacodílico); el metanoarso-

nato monosódico, conocido como MSMA y el metanoarsonato disódico, conocido como DSMA. No se conoce si su aplicación en el noroeste argentino (Salta y Tucumán), para el control del sorgo de Alepo resistente al glifosato, contribuye o no a la contaminación con arsénico de las aguas subterráneas de la región.

Durante muchos años, en nuestro país, se creyó que el problema se limitaba a la población rural dispersa que utilizaba agua de pozo en las zonas endémicas del centro y noroeste, y como medidas mitigadoras se han construido acueductos desde ríos con bajo contenido de arsénico, se han instalado algunas plantas de tratamiento para reemplazar o tra-

Recuadro de texto N° 3

USO AGRÍCOLA DE ORGANOARSENICALES Y HACRE

El MSMA (metanoarsonato monosódico) es un compuesto orgánico derivado del arsénico, utilizado como herbicida post emergente para controlar malezas en diferentes cultivos. Otros herbicidas órganoarsenicales son el ácido cacodílico, el metanoarsonato disódico (DSMA) y el metanoarsonato ácido de calcio (CAMA). Si bien en la Argentina el arseniato de plomo y el arsénico se encuentran prohibidos para uso como fitosanitario (Decreto 2121/90), y en el 2011, más explícitamente, el SENASA prohibió la elaboración, importación, exportación, fraccionamiento, comercialización y uso de arseniato de calcio, de sodio, de plomo y los productos fitosanitarios formulados en base a ellos, para uso agropecuario, en todo el territorio del país (Resolución SENASA 532/2011), el SENASA tiene registrados 18 formulados comerciales de MSMA en concentraciones al 72 y 96%, autorizados para su uso como herbicidas en cultivos de caña de azúcar, cítricos, algodón, viñedos, frutales, áreas no cultivadas y pre siembra de soja.

Si bien el MSMA está indicado para el control del Sorgo de Alepo en cultivos de algodón, arvejas y caña de azúcar, según fuentes de Mercado, sólo se expende para ser aplicado en caña de azúcar (80% aprox.) y algodón (15% aprox.) en las provincias de Tucumán, Jujuy y Chaco, provincias afectadas por el hidroarsenicismo crónico endémico.

En los EEUU el MSMA fue registrado en 1950 y reevaluado en 2006 por la EPA. A consecuencia de esta reevaluación fue PROHIBIDO a partir del 31 Diciembre 2013 para todos los usos como fitosanitario, excepto para cultivo de algodón con restricciones. La evaluación de riesgos realizada por la USEPA a partir de estudios de estimaciones y datos de control indica que ocurre una transformación significativa del arsénico orgánico en compuestos inorgánicos, lo que demuestra que las aplicaciones de herbicidas órganoarsenicales pueden causar transporte sustancial de arsénico orgánico e inorgánico hacia las aguas superficiales, y lixiviación hacia aguas subterráneas con la consecuente contaminación. Contribuye a ello la elevada solubilidad en agua ($\log Kow = -3.10$) y su escasa volatilidad (Presión de vapor = 1×10^{-5} Pa a 25°C). Si bien la Vida Media del MMA (monometilarsónico) se ha estimado en 240 días en suelos, es sabido que el arsénico elemental no se degrada y se transformará en distintas especies según las condiciones del suelo. Concluye entonces, que el peso de la evidencia apoya la hipótesis que el uso de herbicidas órganoarsenicales puede ocasionar exposición al arsénico inorgánico en el agua de bebida, por lo que los riesgos de su uso continuado en todos los sitios son mayores que los beneficios limitados de control de malezas.

tar el agua no apta para consumo, se han construido aljibes y se han desarrollado diferentes tecnologías para el abatimiento de arsénico a pequeña escala, que todavía resultan insuficientes para dar solución a los cientos de miles de personas expuestas (Blesa, 2010) (Figuras 4, 5 y 6).

Al conocerse que los efectos deletéreos del arsénico se producían a dosis bajas, y aún sin umbral, y al reducirse la tolerancia de las concentraciones para agua de bebida en las recomendaciones internacionales y también en nuestra regulación, cada vez zonas más extensas y grupos poblacionales de áreas semirurales, así como urbanas, quedaron involucrados como población expuesta (Naroni y cols., 2012).

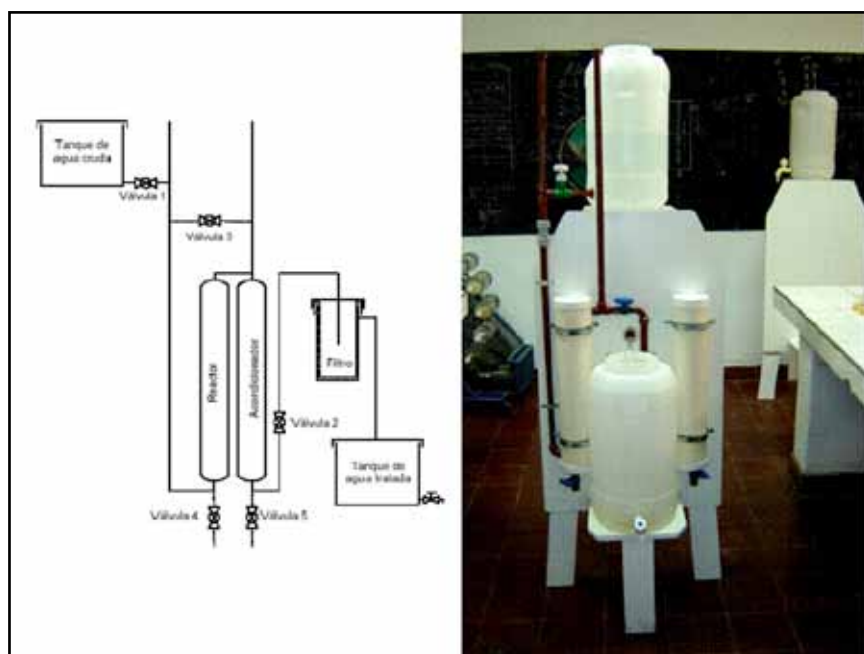


Figura 4: Planta de abatimiento de arsénico desarrollada por la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de San Juan. Gentileza del Ing. Cáceres.



Figura 5: Aljibe de la Escuela N° 1185 en Luján, Copo, provincia de Santiago del Estero.

■ LA REGULACIÓN DEL ARSÉNICO. PELIGRO, RIESGO, PERCEPCIONES Y RIESGO ACEPTABLE.

En el campo de la salud y del medio ambiente, el riesgo se identifica como la probabilidad de que un individuo o una población presenten una mayor incidencia de efectos adversos por exposición a un peligro.

Así, el peligro es una condición inherente a una sustancia, a un material, a una circunstancia o situación determinada. La peligrosidad, así considerada, es una amenaza, cuya probabilidad de ocurrencia habrá que evaluar para caracterizar el riesgo.

Por ejemplo, los transportes de mercancías peligrosas son identificados generalmente a través de pictogramas y paneles numéricos, según el tipo de amenaza que significan: explosivos, gases, inflamables, corrosivos, tóxicos, radiactivos, etc. Es decir, la identificación del peligro tiene como objetivo alertar sobre la amenaza e inducir a la prevención (Figuras 7 y 8)..

En el campo de la salud ambiental o laboral, el término riesgo signi-



Figura 6: Prototipo para abatimiento de arsénico desarrollado por la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de San Juan y montado en la Escuela Dr. Juan Carlos Navarro. Gentileza del Ing. Cáceres.

fica la probabilidad de que un efecto dañino ocurra como resultado de la exposición a diferentes agentes causales cuya presencia no es deseada en el lugar de trabajo, en el agua, en el aire, en el suelo, o en los alimentos (tóxicos, contaminantes, etc.).

En tal sentido, el riesgo es la probabilidad de ocurrencia de un daño,



Figura 7: Pictograma que identifica el transporte de materiales tóxicos y que corresponde al transporte de arsénico y sus compuestos, orgánicos e inorgánicos, líquidos o sólidos

enfermedad o muerte bajo circunstancias específicas. Puede expresarse en términos cuantitativos de probabilidad o sólo puede describirse cualitativamente como alto, bajo o insignificante.

La **evaluación del riesgo** es la actividad científica para valorar las propiedades peligrosas de un agente químico, físico o biológico y las condiciones de exposición humana a dicho agente, tanto para cerciorarse de la posibilidad de que los



Figura 8: Panel naranja que identifica los riesgos del transporte de materiales tóxicos y que corresponde al transporte de un compuesto órganoarsenical líquido

expuestos tengan efectos adversos como para caracterizar la naturaleza de los efectos que puedan experimentar (Figura 9).

La **gestión del riesgo** es un proceso orientado a decidir si un riesgo evaluado es lo suficientemente significativo como para representar un problema de salud pública o para un colectivo de personas en particular, así como dirigido a establecer cuáles serían los medios apropiados para su control.

El término "seguro" significa, en su uso común, "sin riesgo". Sin embargo, en epidemiología ambiental este término provoca incertidumbre, porque la ciencia no puede precisar las condiciones bajo las cuales la exposición a una sustancia puede estar absolutamente libre de cualquier tipo de riesgo.

Esta última condición -riesgo cero- es simplemente inmensurable. Todas las sustancias, incluso las que consumimos en grandes cantidades todos los días, pueden llegar a producir una respuesta tóxica bajo ciertas condiciones de exposición. En este sentido, todas las sustancias son tóxicas, pero la probabilidad de que el efecto dañino ocurra dependerá de la dosis y de las circunstancias de la exposición. Sin embargo, la ciencia puede describir las condiciones bajo las cuales los riesgos son tan bajos como para que generalmente se consideren como sin consecuencias prácticas para las personas en una población.

Por lo tanto, para la evaluación de riesgos los interrogantes importantes no son simplemente los referidos a la toxicidad del material o de la sustancia, sino también los relacionados a la exposición. ¿Cuál es la probabilidad de que las propiedades tóxicas de una sustancia se reconozcan bajo condiciones reales

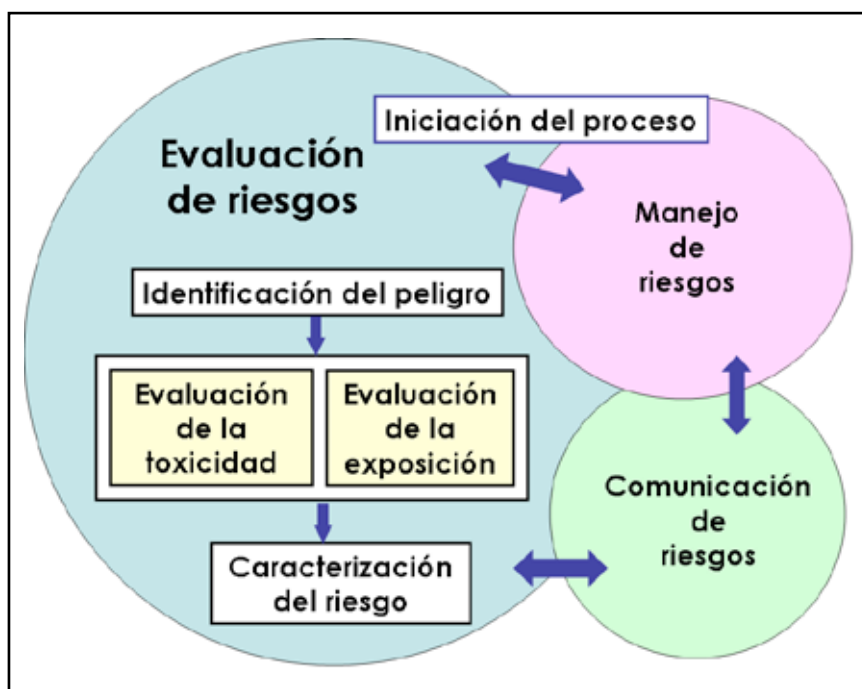


Figura 9: Evaluación, comunicación y manejo del riesgo.

o anticipadas de exposición humana? Para responder a esta pregunta se necesita información y una evaluación más extensa que la simple caracterización de la toxicidad. Así, entre los factores que se tienen en cuenta para determinar la probabilidad están: el origen de la amenaza, el potencial del origen, la naturaleza de la vulnerabilidad, la dosis interna que se alcance de un determinado tóxico tras la exposición, la variabilidad interindividual asociada con factores biológicos (genética, edad, sexo, etc.) y de estilos de vida individuales y, por último, la existencia de mecanismos de control y la eficacia de éstos.

Los métodos de evaluación de riesgos que actualmente tienen amplia difusión son los desarrollados en los Estados Unidos por la Agencia de Protección Ambiental (EPA) y por la Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades (ATSDR por su sigla en inglés).

El riesgo se expresa a menudo en términos cuantitativos de pro-

babilidad: por ejemplo, el número de muertes adicionales por cáncer a lo largo de una vida en una población de un millón de individuos expuestos. Para la ocurrencia de cáncer suele establecerse como riesgo aceptable, según los países y organismos de control (OMS, EPA), un incremento en la incidencia de un determinado tipo de cáncer en 1 caso cada 10.000, 1 caso cada 100.000 o un caso cada 1.000.000 de habitantes expuestos al contaminante a lo largo de toda la vida.

De esa manera, en el campo de la salud y del medio ambiente, la identificación del peligro y la caracterización del riesgo pretenden un manejo y control adecuado de las probabilidades de que el efecto nocivo ocurra, tratando de reducir al mínimo esa probabilidad. Detrás de toda regulación de calidad de ambiente laboral o de medioambiente en general existe, en forma implícita o explícita, un riesgo aceptable que raramente es cero, y que resulta de las condiciones en las que se generan los riesgos y las posibilidades de

reducirlos y controlarlos que tienen a su alcance quienes dictan las leyes y los reglamentos.

Veamos cuáles fueron los aspectos que la EPA ha tenido en cuenta para regular el arsénico en el agua de bebida de los EE.UU. Para ello nos valdremos de los análisis de Sunstein en su libro "Riesgo y razón" (Sunstein, 2006).

Lo que se pretende de una norma que regule la cantidad permitida de un contaminante en el agua de bebida es que (Havelaar y Melse, 2003):

- 1) sea el resultado de una evaluación de riesgo de los contaminantes, analizando el nivel de peligro y los costos de lograr la reducción exigida, dando cuenta de los beneficios cuantificables y no cuantificables de la reducción de riesgos para la salud para los cuales exista una base fáctica en el registro con que se elaboró la norma, de los costos cuantificables y no cuantificables, de los costos y beneficios aumentativos asociados con cada alternativa, y de cualquier riesgo incrementado para la salud que pueda aparecer en virtud del cumplimiento de la norma, incluidos los riesgos asociados con contaminantes co-ocurrentes.
- 2) el nivel máximo de contaminante permita que la ingesta de agua no genere ningún efecto negativo o anticipado sobre la salud de las personas y que permita un margen de seguridad adecuado. En algunos casos el nivel máximo de contaminante será cero, dado que no se puede demostrar que haya un umbral seguro.
- 3) sea factible con el empleo de la mejor tecnología y técnicas de tratamiento disponibles.

Respecto del primer punto, la norma estadounidense dice que, si bien los estudios epidemiológicos locales no han mostrado asociaciones entre la ingesta de agua con arsénico y cáncer, dado que el número de población expuesta es reducido (el arsénico en las aguas de los EE.UU. se encuentra en Nueva Inglaterra, al este de Michigan y al sudoeste del país) han recurrido a los estudios de Argentina (publicados desde 1925), de Chile, de Taiwán, de México, de Polonia, de Finlandia, de Hungría, de Japón y de Inglaterra. Estos estudios fueron objeto de una extensa revisión realizada por el Consejo Nacional de Investigaciones (NRC, National Research Council) de la Academia Nacional de Ciencias (National Research Council, 1999). Si bien se planteó la necesidad de contar con evaluaciones epidemiológicas adicionales para caracterizar la relación entre dosis y respuesta en los puntos finales de cáncer y no cáncer asociados con el arsénico, especialmente en dosis bajas, se concluyó que los estudios taiwaneses, aún cuando examinaban dosis mayores, aportaban los mejores datos sobre los efectos del arsénico sobre la salud humana. A partir de los datos sobre cáncer de vejiga y de pulmón indicados en los estudios, el NRC llegó a la conclusión que el riesgo combinado de cáncer era del orden de 1 cada 100 habitantes expuestos, para una concentración de 50 microgramos/litro. Esta cifra es especialmente preocupante, dado que la EPA por lo general presta atención a riesgos ambientales del orden de 1 en 1 millón de habitantes. Si se considera que el Consejo Nacional de Investigaciones de los EE.UU. estimó el riesgo de todos los tipos de cáncer como ocho veces mayor que el riesgo de cáncer de vejiga tomado por sí solo, obtenemos una cifra aún más alarmante.

En algún momento los EE.UU. apostaron a la teoría de la susceptibilidad genética, que hacía a cierta parte de la población vulnerable a los efectos del arsénico aún en dosis cientos de veces menores a las alcanzables con la mejor tecnología disponible. La metilación fue considerada por muchos años como un mecanismo de biotransformación y de detoxificación. Si la toxicidad de los compuestos arsenicales dependía de la velocidad de su metabolismo en el organismo y algunas personas portadoras de cierto polimorfismo genético eran incapaces de procesar el arsénico, el gobierno estaría eximido de reducir las concentraciones de arsénico en el agua, pues de todos modos, esas personas tendrían el mismo riesgo de enfermar. Sin embargo, la evidencia reciente ha mostrado que las especies metiladas de arsénico trivalente son más tóxicas que el arsénico inorgánico (Stýblo y cols., 2002). De hecho, se observan más efectos tóxicos en humanos que presentan una tasa de metilación más alta que aquellos que excretan menos especies metiladas y más arsénico inorgánico.

Con estas referencias, y respondiendo a los puntos 2 y 3, en el año 2000, la EPA emitió una propuesta de regulación que establecía una concentración máxima ideal de CERO debido a que no hay ningún nivel seguro identificable, una concentración permitida de tres microgramos/litro sobre la base que era el nivel factible más bajo y un techo regulatorio de 5 microgramos/litro, justificado por un análisis de costo-beneficio. Asimismo suministró informes de beneficios y costos para techos regulatorios de 3, 10 y 20 microgramos/litro y requirió comentarios al respecto.

Dado que las estimaciones surgieron de extrapolaciones lineales a

partir de los datos taiwaneses, para obtener riesgos de cáncer con niveles de exposición por debajo de 50 microgramos/litro, se recibieron fuertes críticas referidas a que las prácticas culinarias y sanitarias de Taiwán exponían a los ciudadanos a riesgos mayores que los estadounidenses, que la población es más pobre y tiene deficiencias dietéticas y nutricionales que determinan una ingesta mayor de arsénico y deficiencias de selenio, zinc y vitamina B12, que reducen la toxicidad del arsénico.

Culminado el proceso de consulta, en enero de 2001 la EPA publicó la norma que estableció una concentración máxima permitida de 10 microgramos/litro, sosteniendo una evaluación de costos y beneficios, y manteniendo el objetivo ideal en CERO. Dos meses después, durante el gobierno de George W. Bush, se suspendió la regulación de la EPA que había sido promulgada por el gobierno de Clinton, reclamando ulteriores estudios. Una encuesta nacional llevada a cabo ese mismo mes reveló que la mayoría de los estadounidenses (56%) rechazaba esta decisión. La polémica culminó durante los debates legislativos en el seno de la Cámara de Representantes, la cual votó para restablecer la norma de Clinton sobre la base de la teoría de que el arsénico "es un veneno". Los críticos de este proceso dicen que se actuó utilizando una "toxicología intuitiva" que no se presta fácilmente a las cuestiones de grado, no comprende las diferentes curvas imaginables de respuesta a la dosis, y no da cabida al juicio de que a veces deberían tolerarse bajos niveles de sustancias reconocidamente carcinógenas porque los riesgos son bajos y los costos de eliminarlos son elevados.

Paul Slovic agrega un elemento interesante a este análisis al incorpo-

rar el concepto de "heurística afectiva" (Slovic y cols., 2002), dando cuenta de las emociones de la gente que a menudo funcionan como una especie de atajo mental que reemplaza a una investigación más cuidadosa de las consecuencias. Así, los juicios acerca de los riesgos se ven muy afectados por respuestas rápidas y hasta automáticas. Veamos la observación de un diputado durante los debates de la Cámara de Representantes: *"si hay una cosa en la que todos parecemos estar de acuerdo es que no queremos arsénico en nuestra agua corriente. Es un carcinógeno humano extremadamente potente (...). Es así de simple: el arsénico es un asesino"*. De hecho, uno de los argumentos más convincentes, en el seno de la Cámara de Representantes de los EE.UU., y entre el público en general, fue el de que otros países regulaban el arsénico en el nivel estricto propuesto por el gobierno de Clinton. En un editorial, el New York Times sostuvo que *"los estadounidenses deberían esperar que su agua corriente fuese por lo menos tan segura como la de Japón, Jordania, Namibia y Laos"*, todos los cuales imponen una norma de 10 microgramos/litro. Las prácticas de otros países parecieron funcionar como una especie de atajo mental que muestra lo que es correcto hacer, a pesar de las razonables controversias que podrían plantearse acerca de la base científica de esas prácticas.

Si bien los aspectos toxicológicos subyacentes a la evaluación de riesgos que representa la exposición al arsénico en dosis bajas en el agua de bebida son muy técnicos y muy pocas personas son expertas en este tema, el hecho que fueran el agua y el arsénico los involucrados hacía que la controversia fuera altamente accesible a los medios de comunicación y resultara fácil mostrarse indignado porque "el gobierno de

Bush mantenía niveles peligrosamente elevados de arsénico en el agua de bebida".

La percepción del riesgo en la población jugaría un papel importante en el debate. La tabla siguiente presenta una interesante síntesis de las variables que intervienen en la determinación del nivel de percepción que una comunidad tiene de los riesgos que representan, por ejemplo, los agentes físicos o químicos (Whyte y Burton, 1982).

La conjugación de algunos de estos factores puede hacer que, muchas veces, la magnitud de la alarma no esté justificada por la magnitud del riesgo, de modo tal que conduzca a una paradoja que está siendo cada vez más reconocida: se dedican grandes cantidades de recursos a peligros ligeros o especulativos, mientras que peligros importantes y bien documentados permanecen desatendidos (Graham, 1996), por ejemplo, los riesgos que derivan de una mala dieta, de la obesidad, de la contaminación del aire en interiores y de la exposición al sol, que constituyen amenazas significativas para la salud y la longevidad de las personas.

Volviendo al caso del arsénico en los EE.UU., la polémica giró, en algunos círculos, alrededor de los costos y los beneficios de la aplicación de la regulación. En este sentido, normas internacionales y de países desarrollados admiten que los niveles máximos permitidos sean aquellos que maximizan los beneficios de la reducción de riesgos para la salud a un costo que esté justificado por dichos beneficios. Por supuesto que dicho juicio no puede ser arbitrario y antojadizo, sino basado en una evaluación científica de los riesgos y en un análisis de costo-beneficio (Tabla 3).

Para los EE.UU. los costos de la implementación de la norma de 10 microgramos/litro se calcularon en 200 millones de dólares.

Más difícil resultó estimar los beneficios, que en el caso de la EPA fueron asignados a la reducción de casos de cáncer de vejiga y de pulmón (Tabla 4).

Para ello, como ya se mencionó, ante la falta de datos locales, la estimación para la población estadounidense se basó en los datos de publicaciones taiwanesas, aun-

**Tabla N° 3:
Factores de percepción pública del riesgo**

Incrementan la percepción pública	Reducen la percepción pública
Inmediato	Latente o diferido
Directo	Indirecto
Peligros "temibles"	Peligros comunes
Gran número de fatalidades por evento	Fatalidades escasas o aleatorias en espacio y tiempo
Mecanismos o procesos no entendidos	Mecanismos o procesos entendidos
Incontrolable	Controlable
Involuntario	Voluntario
Riesgo a la niñez	Sin riesgo a la niñez
Víctimas identificables	Víctimas estadísticas
Falta de conocimiento	Conocimiento
Falta de confianza en la autoridad de la fuente de información	Confianza en la autoridad de la fuente de información
Mucha atención de los medios de comunicación	Poca atención de los medios de comunicación
No familiar	Familiar
Accidentes importantes	Sin accidentes importantes

Fuente: Whyte, A.V. y Burton, I. (1982) citado por Hickman y Thomann (2001)

**Tabla N° 4:
Beneficios estimados de la reducción de arsénico en el agua de bebida**

Concentración de As (ug/l)	Total de beneficios a la salud cuantificados¹ (en millones U\$, 1999)	Beneficios a la salud potenciales no cuantificados
3	213,8 – 490,9	Cáncer de piel Cáncer de riñón Cáncer de fosas nasales Cáncer de hígado Cáncer de próstata Efectos cardiovasculares Efectos pulmonares Efectos inmunológicos Efectos neurológicos Efectos endocrinos
5	191,1 – 355,6	
10	139,6 – 197,7	
20	66,2 – 75,3	

¹Beneficios de la reducción de cánceres de vejiga y pulmón. Los mínimos y máximos corresponden a los riesgos asociados al arsénico que se discuten en la sección III.D. del preámbulo de la norma.

que también examinó los estudios de Chile y Argentina, concluyendo que eran comparables con los de Taiwán. Dado que estos datos de morbilidad y mortalidad se habían obtenido para poblaciones expuestas a agua de bebida que contenían varios cientos de microgramos de arsénico por litro, se utilizó una extrapolación que consideraba una curva lineal de respuesta a la dosis, que significa que los casos de cáncer no disminuyen bruscamente en los niveles más bajos de exposición, como si se predijeran con una curva sublineal. Este procedimiento lineal de extrapolación de datos constituye un planteo de política científica empleado por los organismos federales de los Estados Unidos durante más de medio siglo para evitar la subestimación de los riesgos, errando por el lado de la protección de la salud pública y siendo coherentes en las diversas evaluaciones de riesgos.

Esta práctica usual consiste en suponer un modelo lineal, sin umbrales, para los carcinógenos de Clase A en el agua de bebida, que constituye, en palabras de la EPA, un modelo matemático conservador para la evaluación del riesgo de cáncer. Es un modelo según el cual, incluso la exposición a una cantidad muy pequeña de una sustancia produce un riesgo finito incrementado de cáncer (EPA 40 CFR, Parts 9, 141 and 142 y Appendix C to Part 132). Sus detractores han dicho que los riesgos estimados por los modelos que toman en cuenta los organismos regulatorios y los evaluadores de riesgos producen una variación de 70 mil veces en la respuesta proyectada (Nye y cols., 2000).

El gráfico siguiente ilustra estos distintos tipos de modelos de extrapolación a través de diferentes curvas que grafican la relación dosis-respuesta (Hickman y Thomann, 2001) (Figura 10).

La EPA estimó que el estándar de 10 microgramos/litro prevendría de 21 a 29 muertes por cáncer y de 16 a 26 casos de cáncer curable, y que produciría importantes beneficios no cuantificables al prevenir ciertos efectos para la salud que se sabe que son causados por el arsénico, pero no se conoce el impacto de los mismos en las poblaciones que beben agua con niveles de arsénico inferiores a 50 microgramos/litro. También consideró que un beneficio adicional sería instalar algunas tecnologías de tratamiento para alcanzar el nivel de 10 microgramos/litro, que al reducir el arsénico también eliminarían muchos otros contaminantes que están en proceso de ser regulados.

Finalmente, para comparar los beneficios cuantificados con el costo de 200 millones de dólares, se multiplicó la cantidad de muertes salvadas por un valor de vida estadística de 6,1 millones de dólares, vigentes al año 1999, y la cantidad de casos de cánceres no letales por un valor de 607.000 dólares.

Realizados estos cálculos la EPA concluyó que si bien los costos monetizados de la norma de 10 microgramos/litro se sitúan entre 60 y 2 millones de dólares por encima de los beneficios monetizados, estarían justificados una vez que se incluyeran los beneficios no cuantificados.

Las conclusiones de la EPA encontraron gran oposición entre los empresarios estadounidenses, y sus argumentos científicos se hicieron conocer a través de un trabajo publicado por el Centro Conjunto del Instituto de la Empresa Estadounidense, que incluyó a la norma en el "club de los 100 millones", donde figuran las regulaciones que cuestan al menos 100 millones más de lo que prometen obtener. Este trabajo, además de recalcar los casos atribuibles y las vidas salvadas y aplicar tasas de descuento por el período de latencia de 10 a 40 años que media entre la exposición y la aparición de los cánceres, incorpora una variable interesante, ya que sostiene que es probable que la regulación del arsénico en 10 microgramos/litro produzca

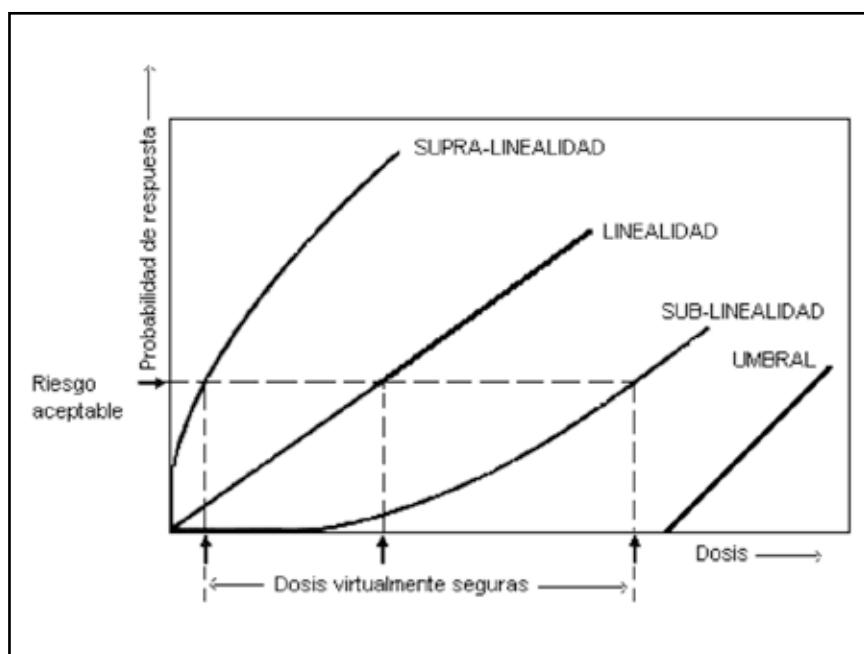


Figura 10: Linealidad, sub-linealidad y supra-linealidad a dosis bajas.

Referencia: Munro y Krewski (1981), citado por Hickman y Thomann (2001).

una pérdida neta en vidas, más que una ganancia. La razón es que se ha hallado que las regulaciones costosas tienen efectos de mortalidad, en parte porque hacen que haya menos dinero disponible para los gastos de atención médica. En ese sentido, se calcula que se pierde una vida estadística por cada 15 millones de dólares de gastos, de modo que una regulación que cueste 15 millones por vida salvada da como resultado una reducción neta nula de la mortalidad. Si esto es correcto, es probable que una regulación que cueste 150 millones de dólares netos produzca como resultado una pérdida de más de 10 vidas cada año.

Un último punto que se ha considerado para la entrada en vigor de esta norma fue sobre quiénes soportarían la carga de la regulación del arsénico en el agua de bebida. Considerando que fueran las empresas distribuidoras de agua que tendrían que trasladar a sus tarifas los costos de la implementación de los sistemas de abatimiento, podría suceder que resultara muy inequitativo, y que sectores de la población de bajos ingresos debieran soportar costos muy elevados del servicio. Se consideraron opciones tales como establecer límites máximos no uniformes, atendiendo a la relación costo-beneficio en cada región. Esto no está permitido por la ley y plantea una situación de inequidad, por cuanto las personas más pobres podrían estar expuestas a niveles más elevados de arsénico por cuanto para ellas los costos superarían los beneficios. Otra alternativa sería practicar exenciones en las zonas en las cuales los beneficios no justifiquen los costos (en EE.UU. estas exenciones están permitidas por lapsos breves). También se podría brindar soluciones por "punto de consumo", tales como los filtros, considerando que es menos del 15% del agua provista por los sistemas públicos, el que se

destina a consumo humano, ya que el resto se utiliza en distintas formas de lavado o es distribuida a establecimientos comerciales e industriales para diversos fines. Finalmente, la opción de otorgar subsidios a las comunidades para las cuales el costo anual sea elevado, plantea la cuestión de si al usar ese dinero para proteger a la gente de los peligros del arsénico no se está realmente distraendo recursos de un empleo más valioso.

Sunstein (2006) también plantea la alternativa de apoyarse menos en la regulación y más en la información, exigiendo a las empresas distribuidoras que divulguen el nivel de arsénico en su agua corriente, comunicando también el contexto en que se difunden esos datos. Entre las ventajas de esta estrategia están que las empresas se verían estimuladas a reducir los niveles de arsénico por sí mismas o por la presión pública, al tiempo que cumpliría un importante papel educativo, procurando que la gente aprenda que algunas sustancias carcinógenas no son especialmente peligrosas y también al alertar a la gente sobre la necesidad de transacciones de riesgos (una tarifa de agua más alta para obtener una reducción de la concentración de arsénico). Sin embargo, para un porcentaje de la población, la divulgación obligatoria de los niveles de arsénico podría por sí misma dar la señal de que hay buenos motivos para la preocupación pública, y podría producir temor excesivo y hasta pánico. Mucha gente se preguntaría por qué, exactamente, las empresas están divulgando este hecho, y si la divulgación significa que, en algún sentido, existe peligro de envenenamiento. A causa del funcionamiento de la "toxicología intuitiva", es posible que la divulgación no redunde en información real, porque las creencias previas de la gente la llevarán a leer la información en forma

incorrecta.

Para los EE.UU., el estándar de 10 microgramos/litro significaba que la cifra anual de vidas salvadas podía ser tan baja como 5 o tan alta como 112, y los beneficios anuales monetizados podían ser tan altos como 1.200 millones de dólares o tan bajos como 10 millones. Y esto tiene que ver con la curva de respuesta a la dosis, en la que la información directa está ausente. Así, un abogado de la industria debería estar en condiciones de sostener con alguna solidez que cualquier nueva regulación del arsénico es demasiado severa porque los costos exceden los beneficios y un abogado ambientalista debería estar en condiciones de afirmar que cualquier regulación imaginable del arsénico es demasiado permisiva porque los beneficios de una regulación ulterior excederían de los costos. Ambos ataques serían plausibles porque es fácil identificar supuestos que llevarían las cifras hacia arriba o hacia abajo.

Una aplicación racional de estas opciones obliga también a analizar los efectos distributivos de la regulación sobre el arsénico, para lo cual sería necesario tener un informe sobre el ingreso y la riqueza de quienes van a ser sometidos a los costos correspondientes, ya que es importante saber quién va a soportar tanto los beneficios como las cargas de la regulación. En base a ello, se propone que los organismos adopten incentivos económicos para procurar soluciones de bajo costo. También deberían identificar a los ganadores y los perdedores producidos por la regulación, para mostrar dónde la gente pobre, o la gente rica, resulta perdedora o ganadora en forma desproporcionada. Este análisis distributivo no será concluyente, pero ayudará a informar el análisis. Todo esto ayuda a explicar con exactitud por qué la elección de regulación,

en el caso del arsénico, es auténticamente difícil.

Es claro, que si las regulaciones del pasado en materia de calidad de aire o de calidad de agua se hubieran sometido a estos mismos planteos, seguramente habrían suscitado grandes incertidumbres, y habría resultado algo absurdo no tomar las medidas de control que se dictaron.

Sunstein (2006) sostiene que el análisis costo-beneficio permite pasar de la "toxicología intuitiva" hacia una forma de toxicología respaldada por los datos, no como una manera de frenar la regulación sino como una manera de procurar que, cuando el gobierno actúe, lo haga con alguna comprensión de las consecuencias probables. Es una instancia correctiva para las limitaciones cognitivas y da respuesta a necesidades democráticas.

En el caso del arsénico y en muchos otros contextos, los organismos deben decidir en medio de considerable incertidumbre científica y sobre la base de juicios de valor acerca de los cuales la gente razonable puede diferir.

El análisis de costo-beneficio aplicado por la EPA, si bien no puede ser el que determine el resultado, permite compilar información relevante y procurar que el arbitrio sea ejercido de un modo que sea explicable y más transparente que opaco. Además, permite considerar las consecuencias distributivas de la regulación, si los beneficios van a ser disfrutados por la gente de más altos recursos o por la gente pobre de manera desproporcionada, y si las cargas se imponen sobre exactamente los mismos grupos. A fin de evaluar la norma del arsénico, sería altamente deseable saber si ayuda en mayor medida a la gente pobre o si la perjudica en mayor medida

por que tendrán que soportar altos costos.

Al decir de Sunstein, si no hacen algún intento de averiguar los efectos de la regulación, los organismos están tirando estocadas en la oscuridad.

A modo de síntesis, diremos que, siendo que el arsénico es un agente cancerígeno que no tiene un valor umbral de efecto conocido, la concentración tolerable en el agua para consumo humano resulta necesariamente de la evaluación de riesgos para la salud, del análisis de las mejores tecnologías disponibles para el abatimiento y de los costos de su implementación, del nivel de percepción que la comunidad tiene de ese riesgo y de lo que estará dispuesta a tolerar en términos de efectos nocivos para su salud, de las decisiones gubernamentales respecto de la asignación de los recursos públicos y de la capacidad de gestión de los funcionarios responsables de ejecutar las políticas.

■ LA REGULACIÓN DEL ARSÉNICO EN EL AGUA DE BEBIDA EN ARGENTINA

Hasta el año 2007, el Código Alimentario Argentino permitía una concentración máxima de arsénico en el agua de bebida de 50 microgramos/litro, y en ese año, a través de la Resolución Conjunta N° 68/2007 de la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias y N° 196/2007 de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos, se estableció que dicho límite descendía a 10 microgramos/litro, fundamentado en "*el carácter cancerígeno del arsénico inorgánico y a la ocurrencia de la enfermedad denominada Hidro Arsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE) que se produce por el consumo reiterado de agua de bebida con*

alto contenido de arsénico". Dicha resolución conjunta también dice que "*para aquellas regiones del país con suelos de alto contenido de arsénico, se establece un plazo de hasta 5 años para adecuarse al valor de 10 microgramos/litro*".

Destacaremos que esta reducción a 10 microgramos/litro, y según lo explicita la OMS en su Guía de Calidad de Agua Potable del año 1995, no elimina por completo el riesgo pero lo reduce hasta 6 casos de cáncer de piel cada 10.000 habitantes que consumen esa agua durante toda su vida, y que podrían atribuirse a la ingesta de arsénico en el agua de bebida.

No habiéndose podido cumplimentar esta reducción en vastas zonas del país, en el año 2012 se establece una prórroga hasta tanto se concluya un estudio epidemiológico (ver Resolución Conjunta 34/2012 de la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos y 50/2012 de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca).

De esta forma, el retorno al estándar de 50 microgramos/litro para la concentración de arsénico en agua de bebida, y no habiéndose realizado un estudio que permita cuantificar riesgos, costos y beneficios para las poblaciones afectadas, hace suponer la aceptación de 10 a 20 casos de cáncer de piel cada 10.000 habitantes que consumen esa agua durante toda su vida, que podrían atribuirse a la ingesta de arsénico en el agua de bebida. Es decir, que se considera aceptable un riesgo entre dos y tres veces mayor que el que se hubiera obtenido haciendo cumplir un estándar de 10 microgramos/litro.

En los últimos cincuenta años los niveles aceptables de arsénico en el agua de bebida se han redu-

Recuadro de texto N° 4

B.O. 30/05/07

CODIGO ALIMENTARIO ARGENTINO

Resolución Conjunta 68/2007 - SPRRS y 196/2007 - SAGPA - Modificación.

Bs. As., 22/5/2007

VISTO la Ley N° 18.284, los Artículos 982 y 983 del Código Alimentario Argentino y el Expediente N° 2002-13037-00-2 de la Dirección de Promoción y Protección de la Salud de la Secretaría de Atención Sanitaria del ex Ministerio de Salud y;

CONSIDERANDO:

Que las presentes actuaciones se originan a raíz de una denuncia del Departamento de Salud Ambiental, Dirección de Promoción y Protección de la Salud del ex Ministerio de Salud, debido a la vigencia de la Resolución N° 506/00 de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación.

(...)

Que la citada Resolución fija valores físicoquímicos y microbiológicos diferentes a los establecidos en el Código Alimentario Argentino para algunos parámetros del agua potable.

(...)

Que asimismo, no contempla todos los parámetros exigidos por el C.A.A., ni los establecidos por las guías de la Organización Mundial de la Salud.

Que la Honorable Cámara de Diputados de la Nación presenta un proyecto de Ley para la modificación del nivel de Arsénico de 0,05 mg/l establecido en los Artículos 982 y 983 del C.A.A.

Que dicha solicitud se fundamenta en el carácter cancerígeno del arsénico inorgánico y a la ocurrencia de la enfermedad denominada Hidro Arsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE) que se produce por el consumo reiterado de agua de bebida con alto contenido de Arsénico.

Que la OMS en el documento Guías para la Calidad del Agua Potable establece un valor máximo de 0,01 mg/l para el Arsénico.

(...)

Por ello,

EL SECRETARIO DE POLITICAS, REGULACION Y RELACIONES SANITARIAS Y EL SECRETARIO DE AGRICULTURA, GANADERIA, PESCA Y ALIMENTOS RESUELVEN

Artículo 1° — Sustitúyese el Artículo 982 del C.A.A., el que quedará redactado de la siguiente forma:

“Artículo 982: Con las denominaciones de Agua potable de suministro público y Agua potable de uso domiciliario, se entiende la que es apta para la alimentación y uso doméstico: no deberá contener sustancias o cuerpos extraños de origen biológico, orgánico, inorgánico o radiactivo en tenores tales que la hagan peligrosa para la salud. Deberá presentar sabor agradable y ser prácticamente incolora, inodora, límpida y transparente.

El agua potable de uso domiciliario es el agua proveniente de un suministro público, de un pozo o de otra fuente, ubicada en los reservorios o depósitos domiciliarios.

Ambas deberán cumplir con las características físicas, químicas y microbiológicas siguientes:

(...)

Arsénico (As) máx.: 0,01 mg/l;

(...)

La autoridad sanitaria competente podrá admitir valores distintos si la composición normal del agua de la zona y la imposibilidad de aplicar tecnologías de corrección lo hicieran necesario.

Para aquellas regiones del país con sueldos de alto contenido de arsénico, se establece un plazo de hasta 5 años para adecuarse al valor de 0,01 mg/l.

(...)

Los tratamientos de potabilización que sea necesario realizar deberán ser puestos en conocimiento de la autoridad sanitaria competente”.

Art. 2° — Sustitúyese el Artículo 983 del C.A.A., el que quedará redactado de la siguiente manera:

“Artículo 983: Se entiende por agua de bebida envasada o agua potabilizada envasada a un agua de origen subterráneo o proveniente de un abastecimiento público, al agua que se comercialice envasada en botellas, contenedores u otros envases adecuados, provistos de la rotulación reglamentaria y que cumpla con las exigencias del presente artículo.

La utilización de un agua proveniente de un suministro público queda condicionada a la aprobación de la autoridad competente, la que se deberá ajustar a las pautas sanitarias existentes.

(...)

Arsénico (As) máx.: 0,01 mg/l;

(...)

Para aquellas regiones del país con suelos de alto contenido de arsénico, se establece un plazo de hasta 5 años para adecuarse al valor de 0,01 mg/l.

(...)

Art. 3° — Regístrese, comuníquese a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional de Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Carlos A. Soratti. Javier M. de Urquiza.

Recuadro de texto N° 5

Resolución Conjunta 34/2012 y 50/2012. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos y Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca. Bs. As., 16/2/2012

CÓDIGO ALIMENTARIO ARGENTINO. Modificación.

VISTO la Resolución Conjunta N° 68/2007 de la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias y N° 196/2007 de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos y el Expediente N° 1-47-2110-161-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por la Resolución Conjunta SPRyRS N° 68/2007 y SAGPyA N° 196/2007 se modificaron los artículos 982 y 983 del Código Alimentario Argentino (CAA) estableciendo nuevos parámetros para el agua potable y el agua de bebida envasada o agua potabilizada envasada.

Que atento a la proximidad del vencimiento del plazo otorgado por la resolución mencionada para la modificación del valor establecido para el arsénico se recibieron Notas del Consejo Federal de Entidades de Servicios Sanitarios (COFES), del Ministerio de Aguas, Servicios Públicos y Medio Ambiente de la provincia de Santa Fe (M.A.S.P. y M.A.), de la Administración Provincial del Agua de la provincia del Chaco (APA), de San Luis Agua S.E., de la Secretaría de Recursos Hídricos del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la provincia de Salta, de la Subsecretaría de Recursos Hídricos del Ministerio de Planificación Federal (SSRH) y de la Comisión de Estudio de Calidad del Agua Distribuida por Red para Consumo Humano (CECADRECH) que funciona en el ámbito de la citada Subsecretaría.

Que el COFES y el M.A.S.P. y M.A solicitan postergar el plazo debido a la necesidad de un estudio epidemiológico de la exposición al arsénico relacionado con el consumo de agua de las provincias comprometidas y conforme a los resultados obtenidos se fijen los niveles límites para cada región del país.

Que el COFES y el M.A.S.P. y M.A sugieren solicitar al Ministerio de Planificación Federal, Inversión Pública y Servicios que arbitre los medios necesarios para aportar los recursos económicos para la implementación de las posibles soluciones en los tiempos establecidos.

Que las provincias del Chaco y de Salta informan obras efectuadas y en ejecución como medidas tendientes a mejorar la calidad del agua que se abastece a la población y adecuar los valores de arsénico a la normativa.

Que las provincias de San Luis, de Salta y del Chaco y el CECADRECH solicitan autorizar la instrumentación del proyecto "Hidroarsenicismo y Saneamiento Básico en la Argentina - Estudios básicos para el establecimiento de criterios y prioridades sanitarias en cobertura y calidad de aguas".

Que la Comisión Nacional de Alimentos (CONAL) en la Reunión Plenaria N° 93, llevada a cabo desde el 30 de noviembre al 1 de diciembre 2011, resolvió acordar que se prorrogue el plazo de cinco (5) años previsto en los artículos 982 y 983 del CAA, para alcanzar el valor de 0,01 mg/l de arsénico en los términos previstos en dichos artículos, hasta contar con los resultados del estudio "Hidroarsenicismo y Saneamiento Básico en la Republica Argentina - Estudios básicos para el establecimiento de criterios y prioridades sanitarias en cobertura y calidad de aguas" cuyos términos fueron elaborados por la SSRH.

Que no obstante la SSRH expresó el compromiso de presentar a la CONAL los avances sobre el estudio mencionado en la medida en que se cuente con dicha información.

Que los Servicios Jurídicos Permanentes de los organismos involucrados han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 815/99.

Por ello,

EL SECRETARIO DE POLITICAS, REGULACION E INSTITUTOS

Y

EL SECRETARIO DE AGRICULTURA, GANADERIA Y PESCA RESUELVEN:

Artículo 1° — Prorrógase el plazo de cinco (5) años previsto en los artículos 982 y 983 del Código Alimentario Argentino, para alcanzar el valor de 0,01 mg/l de arsénico en los términos previstos en dichos artículos, hasta contar con los resultados del estudio “Hidroarsenicismo y Saneamiento Básico en la República Argentina – Estudios básicos para el establecimiento de criterios y prioridades sanitarias en cobertura y calidad de aguas” cuyos términos fueron elaborados por la Subsecretaría de Recursos Hídricos del Ministerio de Planificación Federal.

Art. 2° — Regístrese. Comuníquese a las Autoridades Sanitarias Provinciales y del Gobierno Autónomo de la Ciudad de Buenos Aires y a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese. — Gabriel Yedlin. — Lorenzo R. Basso.

cido desde 120 hasta 10 microgramos/litro, valor recomendado por la Organización Mundial de la Salud y adoptado con fuerza de ley en EE.UU., en Europa y en nuestro país, entre muchos otros. En la Argentina, el HACRE es un problema de salud pública, como se refleja en la Resolución ya citada que crea el Programa de Minimización de Riesgos en el Ministerio de Salud de la Nación, la publicación de numerosas guías y manuales (García, 2011), (Figura 11) los proyectos de ley para la ins-

tauración de un Plan Federal para el control del nivel de arsénico en agua y la declaración de interés nacional a la lucha contra el Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE), la incorporación al listado de enfermedades de notificación obligatoria previsto por la ley 15465 (Fein y cols., 2008). Sin embargo, el cumplimiento del nivel de calidad de 10 microgramos/litro, y la reducción de daños atribuibles, es todavía una tarea pendiente en Argentina.

■ BIBLIOGRAFÍA

Ayerza A. (1917). Arsenicismo regional endémico (keratodermia y melanodermia combinadas). *Boletín Academia Medicina*; 2-3: 11-24, 41-55.

Barral JM, Zago L. (1983). “Programa para el mejoramiento integrado de insectos y ácaros en el algodón”. EERA. Sáenz Peña -INTA- *Boletín* n° 71: 11-12.

Blesa MA. (2010). La contaminación del agua por metales. *Ciencia e Investigación* 60 (4): 30-48.

Castro de Esparza ML. (2004). Arsénico en el agua de bebida de América Latina y su efecto en la salud pública. Lima, Perú: CEPIS/OPS. Hojas de Divulgación Técnica, HDT N° 95. 12 p.

CONAPRIS (Comisión Nacional de Programas de Investigación Sanitaria. Ministerio de Salud de

la Nación). UNIDA (Unidad de Investigación y Desarrollo Ambiental. Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable de la Nación). ATA (Asociación Toxicológica Argentina). (2006). *Epidemiología del Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE) en la República Argentina: Estudio colaborativo multicéntrico*. Buenos Aires. 200 p.

Chowdhury UK, Biswas BK, Chowdhury TR, Samanta G, Mandal BK, Basu GC, Chanda CR, Lodh D, Saha KC, Mukherjee SK, Roy S, Kabir S, Quamruzzaman Q, Chakraborti D. (2000). Groundwater arsenic contamination in Bangladesh and West Bengal, India. *Environ Health Perspect*. 108: 393-397.

EPA 40 CFR Parts 9, 141 and 142, [WH-FRL-6934-9] RIN 2040-AB75, *Federal Register* / Vol. 66, No. 14 / Monday, January 22, 2001 / Rules and Regulations, p. 6976-7066.

EPA 40 CFR Appendix C to Part 132—Great Lakes Water Quality Initiative Methodologies for Development of Human Health Criteria and Values. Disponible en:

<http://ecfr.gpoaccess.gov/cgi/t/text/text-idx?c=ecfr&sid=7a4a6bd4a9c489a1ace5751c88f7314&rgn=div9&view=text&node=40:23.0.1.1.19.0.16.7.22&idno=40>



Figura 11: Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico - HACRE: Módulo de Capacitación.

García, Susana Isabel - 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones, 2011.

60 pag.; 20x15 cm.

ISBN 978-950-38-0108-7

- Fein, MH, Gerez ER, Viale LA, Barrios MA, Cuccovillo RO, Cortina R, Zancada PV, Benas VC, Bisutti DB, Peralta FF. (2008) "Proyecto de Ley. Plan Federal de lucha contra el Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico". Honorable Cámara de Diputados de la Nación, Exp. N° 1861-D-2008, Trámite Parlamentario 034 (29/04/2008).
- García SI. (2011). Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico HACRE: Módulo de Capacitación. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención y Control de las Intoxicaciones. 60 p.
- Goyenechea M. (1917). Sobre la nueva enfermedad descubierta en Bell-Ville. *Revista Médica de Rosario* 7: 485.
- Graham JD. (1996). Making sense of risk. An agenda for Congress. En: Hahn RW, Ed. *Risks, benefits, and lives saved. Getting better results from regulation*. New York/Oxford: Oxford University Press, pp. 183-207.
- Havelaar AH, Melse JM. (2003). Quantifying public health risk in the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. A burden of disease approach. RIVM report 734301022/2003. Disponible en: http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/rivmrep.pdf
- Hickman R, Thomann RV. (2001). Manual de evaluación y manejo de sustancias tóxicas en aguas superficiales. Sección 2. Evaluación y manejo del riesgo. OPS/CEPIS/PUB/01.66. Organización Panamericana de la Salud – División de Salud y Ambiente Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd53/040921.pdf>
- Mazumder DN, Haque R, Ghosh N, De BK, Santra A, Chakraborti D, Smith AH. (2000). Arsenic in drinking water and the prevalence of respiratory effects in West Bengal, India. *Int J Epidemiol*. 29: 1047-1052.
- Munro IC, Krewski DR. (1981). Risk assessment and regulatory decision making. *Food Cosmet Toxicol*. 19: 549-560.
- Murphy EA, Aucott M. (1998). An assessment of the amounts of arsenical pesticides used historically in a geographic area. *Sci Total Environ* 218: 89-101.
- National Research Council. (1999). *Arsenic in drinking water*. Washington DC: National Academy Press.
- Navoni JA, De Pietri D, García S, Villaamil Lepori EC. (2012). Riesgo sanitario de la población vulnerable expuesta al arsénico en la provincia de Buenos Aires, Argentina. *Rev Panam Salud Pública* 31: 1-8.
- Nye AC, Millner GC, Gandy J, Goad PT. (2000). Example of Risk Assessment Applications. En: Williams PL, James RC, Roberts SM, Eds. *Principles of toxicology: Environmental and Industrial Applications*. New York: Wiley Interscience, pp. 486-489.
- Slovic P, Finucane E, Peters D, MacGregor R. (2002). The affect heuristic. En: Gilovich T, Griffin D, Kahneman D, Eds. *Intuitive Judgment: Heuristics and Biases*. Cambridge: University Press, pp. 397-420.
- Smedley PL, Kinniburgh DG. (2002a). A review of the source, behaviour and distribution of arsenic in natural waters. *Appl Geochem*. 17: 517-568.
- Smedley PL, Nicoll HB, Macdonald DMJ, Barros AJ, Tullio JO. (2002b). Hydrogeochemistry of arsenic and other inorganic constituents in groundwaters from La Pampa, Argentina. *Appl Geochem*. 17: 259-284.
- Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Bates MN, Goeden HM, Hertz-Picciotto I, Duggan HM, Wood R, Kosnett MJ, Smith MT. (1992). Cancer risks from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect*. 97: 259-267.
- Stýblo M, Drobná Z, Jaspers I, Lin S, Thomas DJ. (2002). The role of biomethylation in toxicity and carcinogenicity of arsenic: a research update. *Environ Health Perspect*. 110 Suppl 5: 767-771.
- Sunstein CR. (2006). La aritmética del arsénico. En: *Riesgo y razón: Seguridad, ley y medioambiente*. Buenos Aires: Katz, pp. 216-261.
- Tello EE. (1951). Hidroarsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE), sus manifestaciones clínicas. Córdoba: Imprenta de la Universidad Nacional de Córdoba.
- Tello EE. (1986). Arsenicismos hidrúcos: ¿qué es el hidroarsenicismo crónico regional endémico argentino (HACREA)? *Arch Arg Dermatol*. XXXVI: 197-214.
- Whyte AV, Burton I. (1982). Perception of risk in Canada. En: Burton I, Fowle CD, McCullough RS, Eds. *Living with risk: environmental risk management in Canada*. Toronto: Institute of Environmental Studies, University of Toronto, pp.39-69.

2012

prêmio MERCOSUL DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA

premio MERCOSUR DE
CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Inovação tecnológica na saúde

Innovación tecnológica en salud

A Reunião Especializada em Ciência e Tecnologia do MERCOSUL (RECYT), com o patrocínio do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI/Brasil) e a parceria do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) e do Movimento Brasil Competitivo (MBC), convida estudantes e pesquisadores para concorrer ao Prêmio MERCOSUL de Ciência e Tecnologia – Edição 2012, cujo tema é "Inovação tecnológica na saúde". Os candidatos deverão se inscrever em uma das seguintes categorias: "Iniciação Científica", "Estudante Universitário", "Jovem Pesquisador" e "Integração". Os trabalhos devem ser enviados à UNESCO, até 9 de julho de 2012.

La Reunión Especializada de Ciencia y Tecnología del MERCOSUR (RECYT), con el patrocinio del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Brasil (MCTI/Brasil) y con el apoyo del Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq/Brasil), de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) y del Movimiento Brasil Competitivo (MBC), invita a estudiantes e investigadores para concursar al Premio MERCOSUR de Ciencia y Tecnología – Edición 2012, cuyo tema es "Innovación tecnológica en salud". Los candidatos deberán inscribirse en una de las siguientes categorías: "Iniciación Científica", "Estudiante Universitario", "Joven Investigador" e "Integración". Los trabajos deben ser enviados a la UNESCO, hasta 9 de julio de 2012.

O regulamento completo está disponível no site:

<http://eventos.unesco.org.br/premiomercosul>

El reglamento completo está disponible en el sitio:

<http://eventos.unesco.org.br/premiomercosul>

PATROCÍNIO PATROCINIO

Ministério da
Ciência, Tecnologia
e Inovação



ORGANIZAÇÃO ORGANIZACIÓN



Representação
no Brasil

RECYT



ARSÉNICO Y SALUD

Palabras clave: arsénico, cáncer, HACRE, arsenicismo, hidroarsenicismo, agua subterránea
Key words: arsenic, cancer, arsenicism, hydroarsenicism, groundwater

El arsénico (As) es un elemento ubicuo en la naturaleza y millones de personas en el mundo se encuentran expuestas a él principalmente a través del agua de bebida, suelo y de manera laboral. Esta exposición se asocia a diversas enfermedades como el cáncer de piel, vejiga, pulmón e hígado pero también produce alteraciones en los sistemas inmune y nervioso y en el metabolismo de la glucosa. La Organización Mundial de la Salud considera al As y a las sales arsenicales como carcinógenos y recomienda que el agua potable no contenga más de 10 ppb de As. Sin embargo en varios países

de Latinoamérica cumplir con esa recomendación resulta poco factible por los elevados costos que ello implica. La actividad minera principalmente en Chile y México así como la fundición de estos minerales para la extracción de metales constituyen también actividades con riesgo de exposición a As. Los desperdicios mineros enriquecidos con As son una fuente de riesgo cuando no son adecuadamente manejados y se constituyen en costosos pasivos ambientales en estos dos países. En Argentina el hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE) afecta más de dos millones de personas en Salta, Chaco, Córdoba, Santiago del Estero, Buenos Aires, etc. La toxicidad del arsénico y sus conocidos efectos en salud ocurren en nuestro continente así como en todo el mundo, por lo que se debe evitar la exposición ambiental y vigilar la ocupacional.

Arsenic (As) is a ubiquitous element in nature to which millions of people worldwide are exposed mainly through drinking water. Nevertheless exposure through contaminated soils, mining and other work related exposures also occurs. As exposure is associated with various diseases such as skin, bladder, lung and liver cancer. It also produces alterations in the immune and nervous system and in the metabolism of glucose. The World Health Organization considers arsenic and its compounds as carcinogens and recommends an upper limit for As contamination in water of 10 ppb. However, the observation of this recommendation in several Latin American countries is not possible due to the high costs involved. Mining activity and the melting of these minerals constitute also risk of exposure to As mainly in Chile and Mexico and generate As enriched mine waste if not properly managed, representing costly environmental liabilities in these two countries. In Argentina, endemic regional chronic hydroarsenicism (HACRE) affects more than two million people in Salta, Chaco, Córdoba, Santiago del Estero, Buenos Aires, etc. The toxicity of arsenic and its well known health effects occur in our continent and worldwide. Exposure to this carcinogen should be avoided when it occurs environmentally and monitored when occupationally.

■ INTRODUCCIÓN

El arsénico (As) es el elemento número 33 de la tabla periódica. Se parece a los metales sin serlo, por lo que se le considera un metaloide. Los metales y metaloides ceden y ganan electrones con facilidad, es decir se oxidan y se reducen más fácilmente que otros elementos. Su reactividad y propiedades tóxicas son conocidas desde hace siglos por los alquimistas, envenenadores

y escritores de novelas de misterio. Se usaba también, como fármaco para combatir psoriasis, sífilis, asma bronquial y como tónico (solución de Fowler), hasta que se comprobaron sus propiedades carcinogénicas. Actualmente todavía se utilizan compuestos de trióxido de arsénico para tratar algunos tipos de leucemia (WHO, 1981; Chen y cols., 2002).

El As se encuentra en muchos minerales como los arseniuros (cuando

actúa con valencia -3) de Cu, Ni y Fe o como sulfuro de arsénico u óxido. También puede ser liberado al ambiente por la actividad volcánica, la erosión de depósitos de la actividad minera y por la fundición y refinación de metales no ferrosos como Zn, Cu y Pb. El óxido de As es el compuesto más comercial producto de la fundición del cobre o hierro.

■ María Eugenia Gonsebatt

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental,
Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Universidad Nacional Autónoma de México,
A.P. 70-228, Ciudad Universitaria,
04510 México D.F., México.
margen@unam.mx

Se usa también en la conservación de maderas (método cobre-cromo-arsénico), en la fabricación de semiconductores de arseniuro de galio e indio. Asimismo, compuestos arsenicales se utilizan en la agricultura y la silvicultura como pesticidas, herbicidas y silvicidas. En la industria del vidrio y de la cerámica y como aditivo en la alimentación del ganado (WHO, 1981). México es uno de los principales productores de As en el mundo, con alrededor del 20% de la producción mundial.

Existen abundantes yacimientos naturales que contienen sales inorgánicas de As (As combinado con otros elementos como oxígeno, cloro, azufre) en su forma oxidada con una valencia química 5+ (pentavalente) y en ambientes poco oxigenados en su forma reducida 3+ (trivalente), de donde se lo extrae para utilizarlo en los distintos procesos industriales.

También se encuentra en el suelo y en minerales por lo que pueden entrar en contacto con nosotros a través del polvo y agua. Cuando los yacimientos están en contacto con agua (generalmente subterráneas) ésta se contamina con As y a través del polvo o el agua nos exponemos ambientalmente a este elemento (Bundschuh y cols., 2012; Nicolli y cols., 2012). Una vez que entramos en contacto con el As, éste reacciona con una gran cantidad de compuestos celulares como proteínas y ácidos nucleicos (Ramírez y cols., 2000), afectando su actividad e integridad. Algunos organismos entre los que nos encontramos los seres humanos poseemos varias enzimas capaces de unirle grupos metilo y formar compuestos arsenicales monometilados, dimetilados y trimetilados en un proceso que se piensa, facilita su eliminación a través de la orina. Sin embargo, se ha demostrado que la As 3 metil transferasa es la

enzima que se expresa en la mayoría de los tejidos y la que es responsable de metilar más del 90% del As que ingerimos o inhalamos (Li y cols., 2005; Wood y cols., 2006). Así mismo se ha demostrado que algunos de estos compuestos metilados son en realidad más tóxicos que el As inorgánico. Los peces y mariscos pueden acumularlo en forma de arsenobetaina, que es menos tóxica que el As inorgánico. (Figura 1).

■ RECOMENDACIONES DE ORGANISMOS INTERNACIONALES

Existen numerosos estudios sobre los efectos del As en la salud humana. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo considera un carcinógeno humano y la Agencia para Sustancias Tóxi-

cas y el Registro de Enfermedades (ATSDR, por sus siglas en inglés) en sus perfiles toxicológicos presenta de manera puntual los efectos tóxicos del As. La Organización Mundial de la Salud (IARC, 2002) recomienda que el As en el agua de bebida no exceda los 10 ppb (partes por billón o microgramos por litro) y no más de 10 microgramos por metro cúbico durante una jornada laboral de 8 horas diarias y 40 horas semanales para el aire en el ambiente de trabajo (ATSDR, 2007). También se recomienda una ingesta máxima de 0,0105 mg por día para una persona adulta (70 kg) (Díaz Barriga, 1999).

La mayoría de las personas afectadas en el mundo están expuestas de manera crónica y natural, por beber agua contaminada o por exponerse a suelo o polvo con niveles elevados de As.

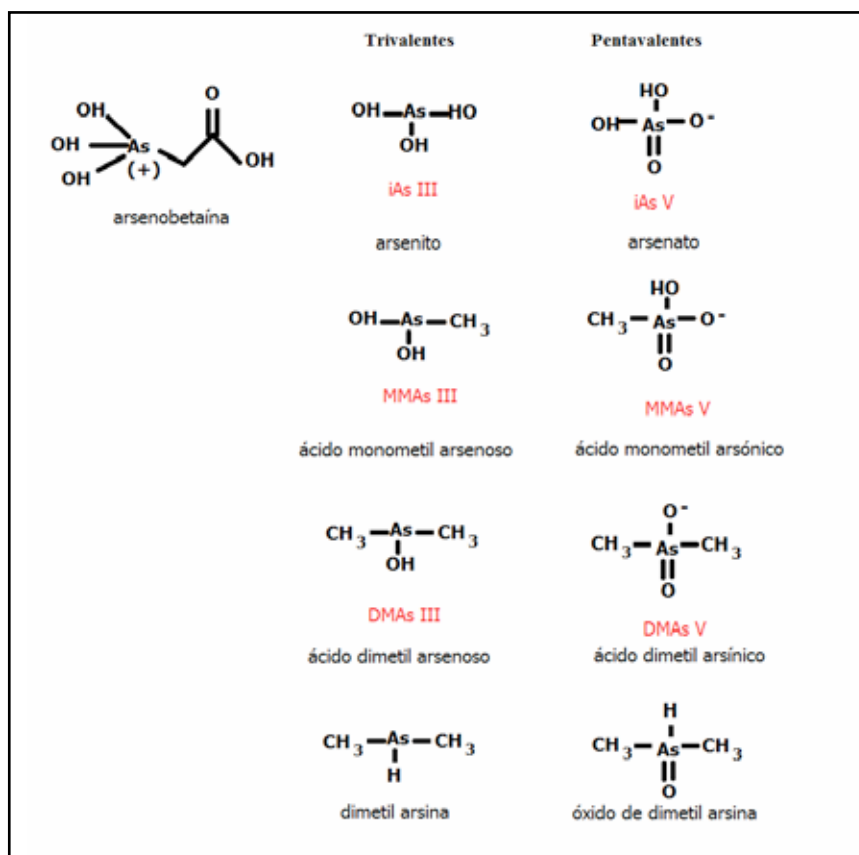


Figura 1. Formas de arsénico inorgánico y de arsénico orgánico (arsenobetaina, y metiladas).

■ ARSENICISMO CRÓNICO, EFECTOS EN LA SALUD

Durante la exposición crónica se presentan cuatro etapas: la **pre-clínica**, en donde la persona no muestra efectos pero el As puede ser detectado en muestras de pelo, uñas y orina; la descrita como **hidroarsenicismo** (cuando está en el agua) o **arsenicismo crónico**, con oscurecimiento o melanosis en la piel, generalmente en las palmas de las manos, en pecho y espalda, acompañada de hipopigmentación punteada e hiperqueratosis en las palmas de las manos o en las plantas de los pies que pueden tomar la forma de callos o verrugas. La OMS estima que esta etapa requiere de un tiempo de exposición de entre 5 y 10 años, dependiendo de su magnitud (dosis). Estas lesiones de piel se pueden considerar como pre-cancerosas. Asimismo, pueden presentarse síntomas clínicos más pronunciados como dilatación del hígado, riñones y bazo, así como conjuntivitis, bronquitis y diabetes (Coronado-González y cols., 2007). En la etapa de **malignidad** aparecen los tumores en la piel, vejiga y pulmón (IARC, 2002) y ocasionalmente gangrena en las extremidades.

Cuando la exposición es a bajas dosis (0,005-0,0006 mg/kg/día) no existen los signos claros de arsenicismo, como los descritos arriba, sin embargo se han documentado efectos neurológicos como problemas de memoria y aprendizaje en la población infantil (Calderón y cols., 2001; Tsai y cols., 2003; Wasserman y cols., 2004; Rosado y cols., 2007). En modelos animales se observó que en el hipocampo, una región cerebral importante para la consolidación de la memoria, ocurre una mayor acumulación de As que en otras regiones del cerebro (Sánchez-Peña y cols., 2010). Sería interesante que se pudieran corroborar estos aspectos

en seres humanos intoxicados por As.

El arsénico inhalado o ingerido se elimina principalmente a través de la orina y se acumula en pelo y uñas. La presencia de As en orina es un buen indicador de exposición reciente o actual, mientras que cuando la exposición ha ocurrido en el pasado (meses), podría detectarse en pelo y uñas (IARC, 2002).

■ EL As COMO CARCINÓGENO

Los estudios epidemiológicos clásicos que fortalecieron de manera definitiva las evidencias sobre la carcinogenicidad del As, se desarrollaron en China en los años 90 (Chen y cols., 1992). Sin embargo, la exposición a niveles elevados de arsénico en Latinoamérica ya se había documentado en Argentina desde 1917 por Ayerza. Se estima que más de dos millones de personas viven en zonas con elevados niveles de As, principalmente en las provincias de Salta, Jujuy, Catamarca, La Rioja, La Pampa, Chaco, Córdoba, San Luis, Mendoza, San Juan, Santa Fe, Buenos Aires, Río Negro, Tucumán, Santiago del Estero, etc. (Nicolli y cols., 2012). Una de las zonas más afectadas se encuentra en la provincia de Chaco, en donde se han documentado lesiones en la piel, hiperqueratosis, verrugas, melanosis, leucodermia, carcinoma de células basales y una alta incidencia de cáncer de vejiga urinaria y uretra. De los cánceres internos el 66% se localizaron en el pulmón. También en la provincia de Santiago del Estero se han documentado lesiones en la piel por hidroarsenicismo. Un estudio de cohorte realizado en Córdoba, mostró una tendencia al aumento de cánceres de riñón y de pulmón en hombre y mujeres. Los niveles de exposición en esta población fueron identificados como bajo (0,04 µg/l), medio (120 µg/l) y

alto (178 µg/l) (Hopenhayn-Rich y cols., 1998). Por otro lado en Chile, en la Región II, existen estudios que indican un aumento en el riesgo de morir de cáncer broncopulmonar, vesical y renal asociado con la exposición a arsénico. Posteriormente se observó un claro aumento en la mortalidad por cáncer de pulmón y la exposición a arsénico en el agua de bebida. Esta relación aumentaba con la concentración de arsénico que iba de 0 a 400 µg/l (Ferrecio y cols., 2000).

En México, existen regiones como la Región Lagunera entre los estados de Coahuila y Durango, en donde se observó un incremento de síntomas clínicos de hidroarsenicismo en poblaciones con elevados niveles de As en agua de bebida. Estudios posteriores permitieron identificar la presencia de una mayor frecuencia de daño genético (Gonsebatt y cols., 1997), así como un aumento en la prevalencia de diabetes mellitus (Coronado-González y cols., 2007). En San Luis Potosí, México, se identificaron efectos neurológicos en niños expuestos al arsénico emitido por una fundidora (Calderón y cols., 2001), así como efectos inmunosupresores en niños de una localidad del estado de Hidalgo que tenían más de 50 µg/l de As en orina (Soto-Peña y cols., 2006). Estos efectos sobre el sistema inmune pueden facilitar el desarrollo de enfermedades y de tumores malignos (Gonsebatt y cols., 1994).

Reportes de síntomas clínicos de hidroarsenicismo se han hecho también en Nicaragua en pobladores de la localidad de El Zapote. Mientras que en Bolivia en la región de Alto Lima II se reportaron efectos en la piel y neurológicos en niños expuestos de 5 a 7 años de edad (Castro de Esparza, 2004).

En Latinoamérica existen análisis de tasas de mortalidad que asocian la exposición a arsénico con cáncer en poblaciones expuestas a través del agua de bebida, especialmente en Argentina, Chile y México. No existen, sin embargo, muchos datos sobre riesgo por cáncer debido a exposición ocupacional en minas o fundidoras. Esto no debería atribuirse a la ausencia de efectos, sino más bien a una falta de cultura de información sanitaria en esta área, que permita o facilite la realización de este tipo de evaluaciones.

Por otro lado, aunque existe suficiente evidencia reunida a través de los años que asocian claramente la exposición a arsénico con diferentes tipos de cáncer como el de piel, vejiga, hígado o pulmón y últimamente con efectos neurológicos y en el metabolismo de la glucosa todavía no está claramente establecido el mecanismo de acción del arsénico (Calderón y cols., 2001; Tsai y cols., 2003; Wasserman y cols., 2004; Rosado y cols., 2007; Coronado-González y cols., 2007).

Muchos países no llevan registros de tumores, de manera que no se conocen los tipos de cáncer más frecuentes en ellos. La IARC posee información acerca de los registros de tumores de sólo diez países de Latinoamérica y ni siquiera están actualizados año con año. De manera que se desconocen, con excepción de estudios epidemiológicos realizados en Chile (Ferrecio y cols., 1998, 2000; Smith y cols., 2006, 2009; Marshall y cols., 2007; Liaw y cols., 2008; Fernández y cols., 2012; Fraser, 2012; Martínez y cols., 2012) y en Argentina (Hopenhayn-Rich y cols., 1998; Matos y cols., 2000; Cabrera y Gómez, 2003; Bates y cols., 2004; Steinmaus y cols., 2006, 2010; Pou y cols., 2011; Aballay y cols., 2012; Navoni y cols., 2012) cuantos tipos y casos de cáncer aso-

ciados con la exposición a arsénico existen en este universo de más de 5 millones de personas.

■ ¿CÓMO ACTÚA EL ARSÉNICO?

El mecanismo carcinogénico del As se desconoce. No existe un modelo animal en el que se hayan podido reproducir claramente los efectos que causa en el ser humano (Tapio y Grosche, 2006), salvo cuando se exponen a ratones a niveles elevados del principal metabolito, ácido dimetil arsónico (DMAs(V)) o de manera gestacional (Waalkes, 2008; Tokar, 2010) y de ahí la dificultad de entender cómo es que no tiene un órgano blanco y es capaz de inducir no uno sino varios tipos de cáncer.

El As es absorbido en el cuerpo principalmente como As inorgánico. En su estado reducido o trivalente lo hace a través de transportadores de aniones orgánicos (OATP-C), aquagliceroporina 9 (AQP) o el transpor-

tador de glucosa 2 (GLUT-2). En su estado oxidado o pentavalente se piensa que atraviesa la membrana usando los transportadores de fosfatos (TP) (ver Figura 2). Una vez dentro de las células es biotransformado a través de procesos de metilación, por la enzima As 3 metiltransferasa.

Esta enzima puede procesar al As o a las formas metiladas sólo cuando tienen valencia 3+, por lo que consume glutatión o tiorredoxina para reducir las formas oxidadas o con valencia 5+ (Figura 1) y por otro lado toma los grupos metilo de la S-adenosil metionina (SAM), que es el donador universal de grupos metilos en los organismos pluricelulares. Las formas trivalentes del As, ya sea en su forma inorgánica como los metabolitos metilados, son más tóxicas para las células que las formas pentavalentes. En el proceso de biotransformación del arsénico intervienen reacciones de óxido-reducción por las que se generan moléculas o

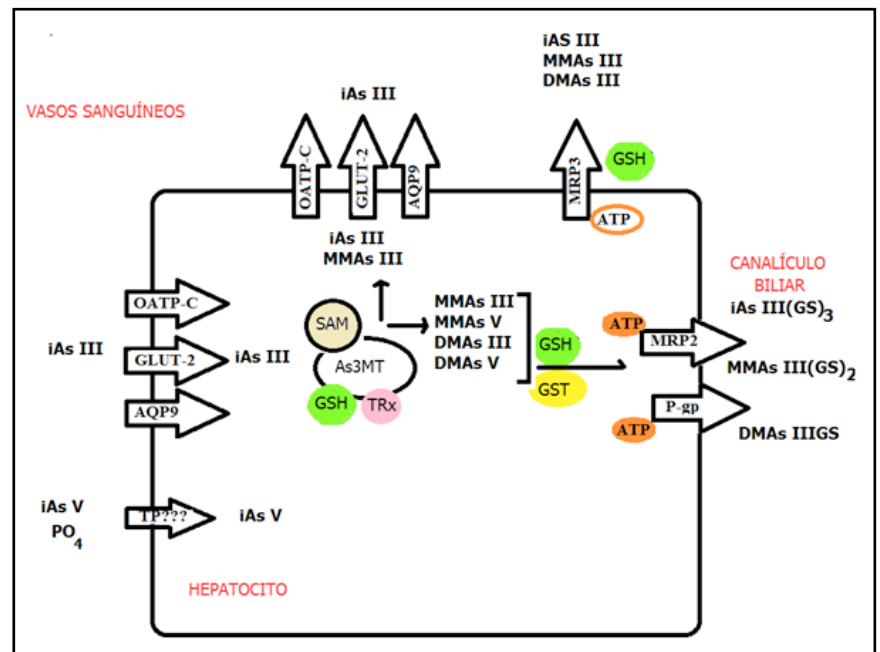


Figura 2: Esquema del transporte y metabolismo del As inorgánico en el hígado. ATP: adenosina trifosfato; AQP9: aquagliceroporina 9; GLUT-2: transportador de glucosa 2; GSH: glutatión; MRP2: proteína 2 asociada a la resistencia múltiple a fármacos; MRP3: proteína 3 asociada a la resistencia múltiple a fármacos; TRx: tiorredoxina; As3MT: arsénico 3 metil transferasa; SAM: S-adenosilmetionina; GST: glutatión-S-transferasa; OATP-C: transportador de aniones orgánicos C; P-gp: Glicoproteína P. TP: trasportadores de fosfatos (ver Thomas, 2007).

especies reactivas de oxígeno (ERO) y se consumen agentes reductores celulares. Estas moléculas reductoras que se "distraen" en metabolizar As son las encargadas de evitar la oxidación que sufren los lípidos, proteínas y ADN de los organismos que respiramos oxígeno (Rodríguez y cols., 2005). Además, en su forma 3+ el As es muy afín por los grupos sulfuros de las proteínas, que están en los aminoácidos cisteína y metionina. Es por ello que se acumula en tejidos ricos en queratinas como piel, pelo y uñas. En su forma pentavalente puede remplazar al fosfato que tiene una valencia igual, bloqueando la formación de ATP en las mitocondrias.

■ ESTRÉS OXIDANTE

El estrés oxidante se produce cuando las defensas antioxidantes de células o de los organismos son rebasadas por las ERO como el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo entre otras. Estas especies pueden provocar daño directa o indirectamente al ADN y a las proteínas. Cuando el daño al ADN por estrés oxidante no es reparado, se aumenta la probabilidad de generar mutaciones que lleven a una transformación maligna.

Se ha demostrado que la dime-til arsina (HAs(CH₃)₂), que es una forma muy volátil generada durante la biotransformación del As puede reaccionar con el oxígeno molecular y generar ERO. Por ejemplo, ratas o ratones que ingirieron dimetil arsina mostraron elevados niveles de una base oxidada del ADN, la 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8OHdG) en pulmón, piel, hígado vejiga y riñón sugiriendo que no sólo la biotransformación del As genera ERO sino que también los metabolitos metilados pueden hacerlo.

Por otro lado el daño oxidante al ADN inducido por arsenicales es menor cuando se administran enzimas y vitaminas antioxidantes como glutatión peroxidasa, catalasa y superóxido dismutasa, vitamina E, melatonina, etc.

Estos hallazgos en modelos de laboratorio se han podido corroborar en estudios epidemiológicos. Personas expuestas a arsénico presentaron una elevación significativa de indicadores de estrés oxidante como peróxidos de lípidos en el suero. Asimismo, los pacientes con neoplasias de piel por exposición a arsénico tuvieron una mayor cantidad de 8OHdG que los pacientes con neoplasias no asociadas con exposición a arsénico (Tapio y Grosche, 2006).

■ SEÑALIZACIÓN CELULAR

La proliferación, la diferenciación y la muerte celular (apoptosis, necrosis, etc.) son eventos celulares importantes que están finamente coordinados a través de vías de señalización específicas. Estas vías están integradas por proteínas que tienen actividad sobre otras proteínas activándolas por ejemplo, a través de la fosforilación. El As es capaz de alterar estos procesos de manera que su efecto se ejercería a muchos niveles de la bioquímica celular. Como ejemplos se pueden mencionar la actividad del As en el sistema de fosforilación de las tirosinas proteicas, en las familias de proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) y en las de factores de transcripción, que son los encargados de modular la expresión de proteínas. Un incremento en la fosforilación de las tirosinas se asocia con una señalización celular alterada y con una proliferación celular descontrolada que llevaría al desarrollo de cánceres como leucemias, linfomas, cáncer de próstata, pulmón, riñón, vejiga y colon. Se ha demostrado que el As eleva la

fosforilación de tirosinas celulares de una manera dependiente de la dosis, siendo un blanco de fosforilación el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En el caso de las MAPK, se ha demostrado que el arsénico modula las principales familias de estas enzimas, sin embargo su efecto depende de la dosis, el tipo de célula o tejido y el tiempo de exposición. Es importante mencionar que las MAPK son sensibles a estrés oxidante, por lo que los efectos observados a este nivel pueden ocurrir por la capacidad del As de generar ERO. La inducción de MAPK puede subsecuentemente influenciar la activación de factores de transcripción de genes como AP-1 y NFκB y de esta manera influenciar la transformación celular y apoptosis. Por otro lado el As incrementa la actividad de las caspasas -3, -8 y -9 y suprime la expresión de bcl-2, así como la expresión de p53, todas ellas proteínas involucradas en procesos de apoptosis o muerte celular.

■ CONTROL DEL CICLO CELULAR Y REPARACIÓN DE ADN

El As es genotóxico, es decir tiene la capacidad de dañar el ADN e inducir un retraso o arresto del ciclo celular a través de mecanismos que se desconocen (Gonsebatt y cols., 1994, 1997). Uno de ellos podría ser el daño que ocasiona al ADN, ya que se sabe que cuando éste se daña la célula detiene su ciclo para repararlo a través de la inducción por ejemplo de la proteína p53. Se sabe que el arsenito inhibe alrededor de 200 enzimas. Por su afinidad por los grupos SH, los arsenicales pueden unirse a estos grupos sulfhidrilos vecinos de proteínas y causar cambios conformacionales que alteran su actividad. El arsenito disminuye la capacidad de proliferación de los linfocitos humanos interfiriendo con la síntesis de interleucina 2. Además de la evidencia experimental acerca

de la inhibición de la enzima de reparación poli ADP-ribosa polimerasa (PARP), el arsénico parece inhibir de manera indirecta el sistema de reparación por escisión de nucleótidos (Tapio y Grosche, 2006).

■ METILACIÓN DEL ADN, AMPLIFICACIÓN GÉNICA, INESTABILIDAD GENÓMICA Y ABERRACIONES CROMOSÓMICAS

La transcripción génica es modulada por el nivel de metilación que poseen los grupos de citosinas en la región promotora de los genes. La metilación del ADN y la biotransformación del arsénico comparten el cofactor S-adenosil metionina (SAM), como molécula proveedora de grupos metilos. Este hecho, junto con la capacidad del arsénico para interferir con la actividad de muchas enzimas podrían explicar algunas de las alteraciones en la metilación del ADN que se han demostrado en cultivos celulares tratados con arsénico. Reichard y Puga (2010), revisaron de manera clara y precisa los datos obtenidos por los trabajos interesados en conocer como el arsénico interfiere a este nivel y discutieron los mecanismos por los cuales el As podría modificar los patrones de metilación del ADN.

La amplificación génica puede ser considerada como un signo de inestabilidad genómica, que es un evento que caracteriza a las células de los tumorales. El arsenito induce amplificación génica en cultivos celulares. Otro evento inducido por arsénico que puede conducir a inestabilidad genómica es la inhibición de la enzima telomerasa, una enzima que no se expresa en células normales, pero sí en las transformadas. Concentraciones bajas de arsenito aumentaron la actividad de la telomerasa mientras que altas concentraciones de arsenito la inhibieron

o indujeron apoptosis (Mo y cols., 2009).

En cultivos celulares como en tejidos de individuos expuestos a As se ha demostrado la presencia de aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales, en cultivos de linfocitos así como en las células epiteliales de individuos expuestos (Vega y cols., 1995; Gonsebatt y cols., 1997). La presencia de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos de personas en riesgo se utiliza actualmente como un indicador de riesgo para desarrollar cáncer (Gonsebatt y cols., 1997).

■ CARCINOGENESIS

El proceso de carcinogénesis ocurre a través de la generación de cambios que inician y promueven eventos que transforman genética y fenotípicamente a las células que pierden las características del tejido al que pertenecen para adquirir un fenotipo menos diferenciado e invasor. Las mutaciones son importantes en la iniciación y progresión durante la cual se desarrolla el potencial maligno y metastático. En contraste, la proliferación celular es una fuerza importante en la promoción de la carcinogénesis. En la Figura 3 se resumen las etapas en la carcinogénesis de arsénico y los posibles eventos celulares involucrados en la transformación maligna.

La exposición a bajas dosis de arsénico estimula la proliferación celular, probablemente a través de la modulación de alguna(s) de las vías de señalización descritas arriba. Sin embargo, ni el As(III) ni el As(V) son mutágenos. Sólo en combinación con otros agentes que dañan el ADN como la luz ultravioleta, la radiación ionizante, los agentes alquilantes, deficiencias nutricias, etc., el As es capaz, incluso a bajas dosis, de po-

tenciar el daño genotóxico de estos agentes. Es por ello que se piensa que el As tiene un papel de promotor en el desarrollo de cáncer.

A esta ecuación debemos sumarle la actividad tóxica de la especie metiladas trivalentes MMAs(III) y DMAs(III) en cultivos de células. También en modelos animales como la rata el DMAs ha mostrado ser no sólo un promotor sino también un carcinógeno completo. Estos nuevos hallazgos llevan a pensar que en el modelo de carcinogénesis por arsénico las especies metiladas cumplen un papel muy importante. En los tejidos con baja capacidad de metilar arsénico muestran el arsenito sería la especie más importante para modular la expresión génica (Tapio y Grosche, 2006; Reichard y Puga, 2010).

■ CÁNCER DE PULMÓN

Existe una clara correlación entre la ingestión o inhalación de arsénico y el desarrollo de cáncer de pulmón. Se piensa que dado que la forma DMAs(III) es capaz de producir el gas dimetil arsina que es un poderoso inductor de radicales libres, el pulmón es un órgano blanco del arsénico dado que este gas se excreta por vía pulmonar.

En el caso del cáncer de pulmón asociado con la ingestión de agua con alto contenido de arsénico, el tipo de cáncer de pulmón más frecuente es el de células escamosas y de células pequeñas y las mujeres mostraron ser el grupo más susceptible. En las minas el arsénico es inhalado en forma de partículas, principalmente de arsenopirita. Los mineros con cáncer de pulmón muestran gran cantidad de partículas de arsénico en sus pulmones. En estos casos la duración de la exposición parece ser más importante

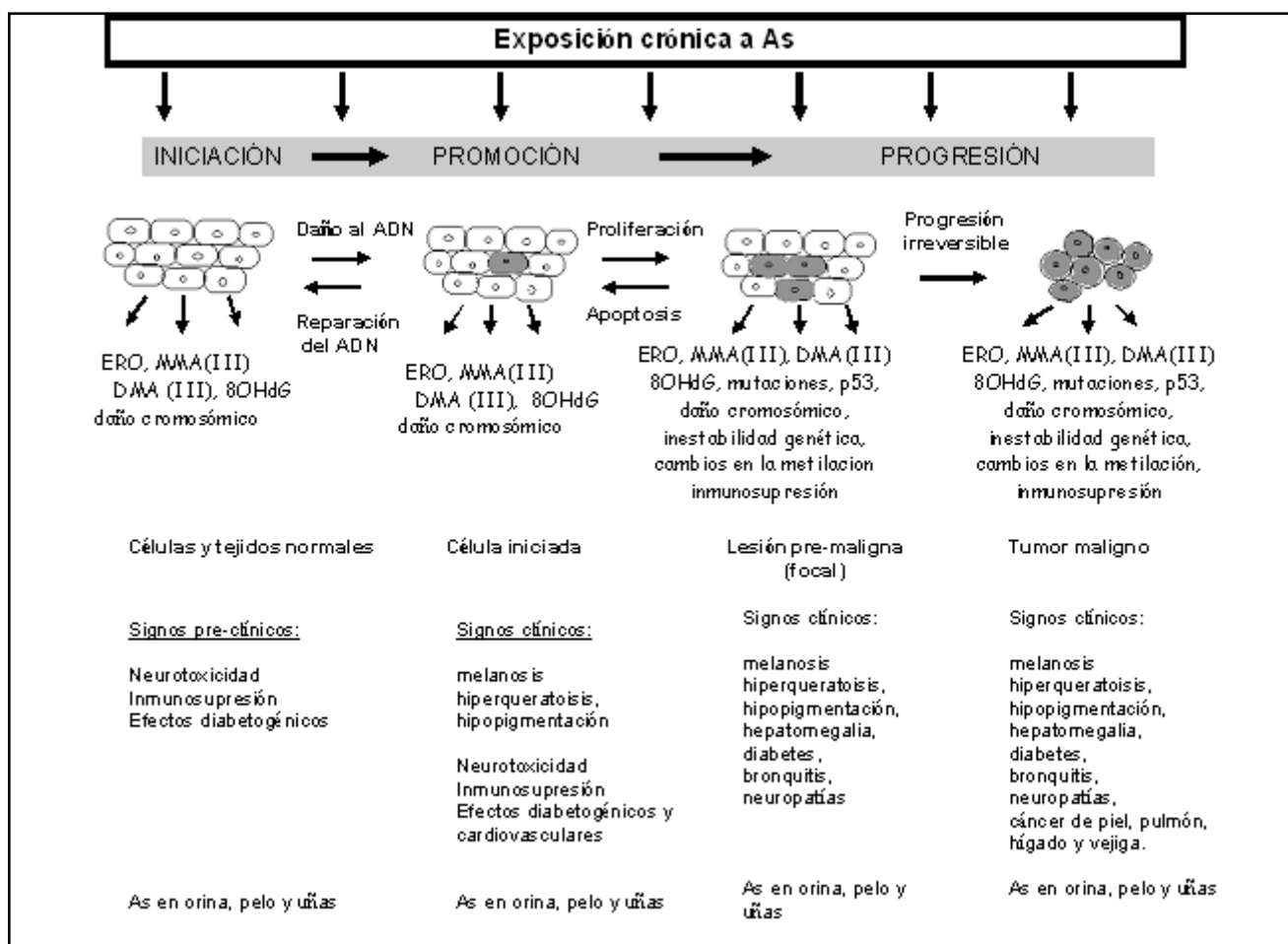


Figura 3: Modelo de los diferentes efectos del arsénico documentados en poblaciones expuestas y en modelos de laboratorio y que puede dar origen a consecuencias en la salud.

que la intensidad de la exposición con respecto a la etiología del cáncer. Esto hallazgos van de acuerdo con la hipótesis de que las partículas de polvo ricas en arsénico provocan una irritación mecánica en el pulmón que se sigue con una inflamación crónica similar a los efectos observados por otras partículas como las de cuarzo. En el caso de los trabajadores de fundidoras, éstos se exponen principalmente a trióxido de arsénico y en este caso se observó una clara asociación entre la intensidad de la exposición con el desarrollo de cáncer de pulmón. En cuanto al tipo de células involucradas en el cáncer por inhalación de trióxido de arsénico hay evidencias de adenocarcinomas así como de carcinomas de células escamosas

(Hopenhayn-Rich y cols., 1998; Matos y cols., 2000; Ferreccio y cols., 2000; Celik y cols., 2008; Smith y cols., 2009).

■ CÁNCER DE PIEL

Las lesiones de piel como la hiperqueratosis en las palmas de las manos y los pies así como la hiperpigmentación o la hipopigmentación en el tronco han sido usadas como criterios de diagnóstico de la exposición a arsénico a través del agua de bebida. Estas lesiones de piel son persistentes y algunas progresan a ulceraciones y a cáncer de piel. El cáncer de células escamosas y de células basales son los tipos de cáncer asociados con esta exposición. El cáncer de células escamo-

sas puede originarse directamente o derivar de lesiones de enfermedad de Bowen. Los carcinomas de células basales se desarrollan de forma múltiple y principalmente en áreas no expuestas al sol.

Otro agente ambiental relacionado con el cáncer de piel es la exposición a luz ultravioleta, sin embargo es difícil atribuirle un papel importante en el cáncer de piel por arsénico porque los tumores aparecen en áreas no expuestas al sol como las palmas de las manos o de los pies. El gen p53 cuya actividad describimos más arriba parece tener una expresión inhibida por metilación en tumores de células basales asociados con exposición por arsénico y se encontraría mutado en un porcentaje

reducido de casos, de manera que su participación en este tipo de cáncer es controversial.

Los niveles de MMAs en la orina se encontraron directamente relacionados con un incremento de riesgo para lesiones de piel y cáncer de pulmón. Las personas con cáncer de piel mostraron menores niveles séricos de beta-caroteno que los controles sanos. En otro estudio, la presencia de 8OHdG fue mucho más elevada en los tumores de piel relacionados con exposición arsénico que en los tumores de Bowen no relacionados a exposición a arsénico.

Todas estas observaciones en población expuesta sugieren que el daño oxidativo al ADN tiene un papel importante en el desarrollo de cáncer de piel por arsénico (Cabrerá y Gómez, 2003; Tapio y Grosche, 2006; Waalkes y cols., 2008).

■ CÁNCER DE VEJIGA

Las estimaciones de riesgo para cáncer de vejiga, ajustados por datos provenientes de poblaciones con elevada y alta exposición, indican que no existiría riesgo por exposición por debajo de 200 µg/l día a excepción de los fumadores. La latencia para el desarrollo de cáncer de vejiga parece ser de entre 20-30 años y estar influenciada por factores nutricionales y por el hábito de fumar. Los tipos de células involucrados sugieren carcinomas de células transicionales de la vejiga, riñón y uréteres así como adenocarcinomas en hombres (Bates y cols., 2004; Steinmaus y cols., 2006; Marshall y cols., 2007; Pou y cols., 2011; Fernández y cols., 2012). El papel de p53 permanece poco claro también en este tipo de cáncer, esto quedó especialmente claro en las muestras de tumores de individuos expuestos a As en Latinoamérica en

donde se observaron otras alteraciones genéticas especialmente deleciones de partes o de todo del cromosoma 17 (que es donde se ubica el gen p53), pero estas no pudieron asociarse a la exposición a arsénico (Moore, 2003).

Estudios en cultivos celulares muestran que el As altera la señalización de p53 lo que podría llevar a una proliferación descontrolada inducida en células epiteliales de vejiga cultivadas en presencia de As. Asimismo se observaron alteraciones en la vía ubiquitina-proteosoma que podrían contribuir a la carcinogénesis en este órgano (Hernández-Zavala, 2005).

Existen varios estudios que han demostrado la carcinogénesis de DMAs, pero no de arsenito o arseniato en la vejiga de la rata. Si bien la excreción de las especies metiladas en la orina es elevada, arsenito parece ser la forma que se acumula en este órgano en mayor concentración que las otras formas: arseniato, MMAs o DMAs. Es importante recordar que las células de la vejiga reciben su dosis de arsenicales no sólo de la que se encuentra en la orina sino también de la circulación sanguínea, condición que no se presenta en ninguno de los otros órganos blanco del arsénico.

■ CÁNCER DE HÍGADO

Los tipos de cáncer asociados con la exposición crónica a arsénico son el angiosarcoma hepático y el carcinoma hepatocelular. El tipo de exposición de los grupos en los que se ha demostrado esta asociación es por ingestión de agua, de vino contaminado, de solución de Fowler y en fundidoras. Estos estudios se realizaron en poblaciones de Taiwán, en donde las mujeres mostraron una mayor susceptibilidad probablemente porque el há-

bito de fumar y el consumo de alcohol actuaron como indicadores confundidores en los cánceres de la población masculina. En la India se observó que la hepatomegalia y la fibrosis portal no cirrótica eran las patologías predominantes en la histología hepática. La fibrosis hepática y el aumento en la expresión de citoqueratina han sido demostradas en ratones expuestos al arsénico, así como la elevación del glutatión hepático y de las glutatión S-transferasas, seguidas de un decremento en los niveles de enzimas a los 6 meses de tratamiento para terminar con hígado graso y elevados niveles de aminotransferasas en suero y fibrosis hepática a los 12 y 15 meses de tratamiento respectivamente. Un estudio realizado en Chile sugiere que la exposición gestacional aceleraría la aparición de cáncer de hígado en niños (Liaw y cols., 2008), de manera similar a lo observado en modelos de laboratorio (Waalkes y cols., 2008). Las respuestas tisulares observadas en modelos experimentales sugieren que el estrés oxidativo juega un papel relevante en el daño hepático inducido por arsénico (Tapio y Grosche, 2006).

■ GLOSARIO

Enfermedad de Bowen: forma de carcinoma epidermoide (*in situ*), originalmente descrito en 1912 por John T. Bowen. Usualmente es persistente y progresivo, con potencial de malignización, aunque también puede ocurrir regresión parcial de la lesión. Estudios sugieren que el riesgo de carcinoma invasivo es alrededor de 3%.

Especies reactivas del oxígeno (ERO o ROS, por "reactive oxygen species"): incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos tanto inorgánicos como orgánicos. Son generalmente moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido

a la deficiencia electrónica. Algunas de estas especies se forman de manera natural como subproducto del metabolismo normal del oxígeno y tienen un papel importante en la señalización celular. Sin embargo, hay situaciones donde sus niveles pueden aumentar en gran manera, lo que puede resultar en daños significativos a las estructuras celulares. Esto lleva en una situación conocida como estrés oxidativo.

8-Oxo-2'-desoxiguanosina

(8OHdG): Es un compuesto derivado de la oxidación de la deoxyguanosina. Constituye uno de los principales productos de la oxidación del ADN y una medida de estrés oxidante en las células. Se ha detectado la presencia de 8OHdG en humanos y animales de experimentación en condiciones patológicas de distinto tipo.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Aballay LR, Díaz M del P, Francisca FM, Muñoz SE. (2012). Cancer incidence and pattern of arsenic concentration in drinking water wells in Córdoba, Argentina. *Int. J. Environ. Health Res.* 22: 220-231.
- ATSDR. (2007). http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts2.html. Acceso: Julio 5, 2012.
- Ayerza A. (1917). Arsenicismo regional endémico (keratodermia, melanodermia combinadas). *Bol. Acad. Medicina* 2-3: 11-24.
- Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH. (2004). Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am. J. Epidemiol.* 159: 381-389.
- Bundschuh J, Litter MI, Parvez F, Román-Ross G, Nicolli HB, Jean JS, Liu CW, López D, Armienta MA, Guilherme LR, Cuevas AG, Cornejo L, Cumbal L, Toujaguez R. (2012). One century of arsenic exposure in Latin America: A review of history and occurrence from 14 countries. *Sci. Total Environ.* 429: 2-35.
- Cabrera HN, Gómez ML. (2003.) Skin cancer induced by arsenic in the water. *J. Cutan. Med. Surg.* 7: 106-111.
- Calderón J, Navarro ME, Jiménez-Capdeville ME, Santos-Díaz MA, Golden A, Rodríguez-Leyva I, Borja-Aburto V, Díaz-Barriga F. (2001). Exposure to arsenic and lead and neuropsychological development in Mexican children. *Environ. Res. Section A* 85: 69-76.
- Castro de Esparza ML. (2004). Presencia de Arsénico en el Agua de Bebida en América Latina y su Efecto en la Salud Pública. Tercer Seminario Internacional sobre Evaluación y Manejo de las Fuentes de Agua de Bebida contaminadas con Arsénico. Universidad de Chile. Santiago, Chile, CEPIS/SDE/OPS.
- Celik I, Gallicchio L, Boyd K, Lam TK, Matanoski G, Tao X, Shiels M, Hammond E, Chen L, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ. (2008). Arsenic in drinking water and lung cancer: a systematic review. *Environ. Res.* 108: 48-55.
- Cabrera HN, Gómez ML. (2003.) Skin cancer induced by arsenic in the water. *J. Cutan. Med. Surg.* 7: 106-111.
- Chen Z, Chen GQ, Shen ZX, Sun GL, Tong JH, Wang ZY, Chen SJ. (2002). Expanding the use of arsenic trioxide: leukemias and beyond. *Semin. Hematol.* 39: 22-26.
- Chen C-J, Chen CW, Wu M-M, Kuo T-L. (1992). Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water. *Br. J. Cancer* 66: 888-892.
- Coronado-González JA, Del Razo LM, Gonzalo García-Vargas G, Sanmiguel-Salazar F, Escobedo de la Peña J. (2007). Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Environ. Res.* 104: 383-389.
- Díaz Barriga F. (1999). Metodología de identificación y evaluación de riesgos para la salud en sitios contaminados. Organización Panamericana de la Salud. Centro Panamericano de Ingeniería Sanitaria y Ciencias del Ambiente. Publicación 99.34.
- Fernández MI, López JF, Vivaldi B, Coz F. (2012). Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. *J. Urol.* 187: 856-861.
- Ferreccio C, González Psych C, Milosavjlevic Stat V, Marshall Gredis G, Sancha AM. (1998). Lung cancer and arsenic exposure in drinking water: a case-control study in northern Chile. *Cad. Saude Publica* 14: 193-198.
- Ferreccio C, González C, Milosavjlevic V, Marshall G, Sancha AM, Smith AH. (2000). Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* 11: 673-679.

- Fernández MI, López JF, Vivaldi B, Coz F. (2012). Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. *J. Urol.* 187: 856-861.
- Fraser B. (2012). Cancer cluster in Chile linked to arsenic contamination. *Lancet* 379: 603.
- Gonsebatt ME, Vega L, Salazar AM, Montero R, Guzmán P, Blas J, Del Razo LM, García-Vargas G, Albores A, Cebrián ME, Kelch M, Ostrosky-Wegman P. (1997). Cytogenetic effects of human exposure to arsenic. *Mutat. Res. (Reviews)* 386: 219-228.
- Gonsebatt M.E, Vega L, Montero R, García G, Del Razo LM, Albores A, Cebrián ME, Ostrosky-Wegman P. (1994). Lymphocyte replication ability in individuals exposed to arsenic via drinking water. *Mutat. Res.* 313: 293-299.
- Hernández-Zavala A, Córdova E, Del Razo LM, Cebrián ME, Garrido E. (2005). Effects of arsenite on cell cycle progression in a human bladder cancer cell line. *Toxicology* 207: 49-57.
- Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. (1998). Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Cordoba, Argentina. *Int. J. Epidemiol.* 27: 561-569.
- IARC, International Agency for Research on Cancer. (2002). Some drinking water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, IARC, Lyon. France.
- Li J, Waters SB, Drobna Z, Devesa V, Styblo M, Thomas DJ. (2005). Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase and the inorganic arsenic methylation phenotype. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 204: 164-169.
- Liaw J, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Steinmaus C, Smith AH. (2008). Increased childhood liver cancer mortality and arsenic in drinking water in northern Chile. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 17: 1982-1987.
- Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH. (2007). Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J. Natl. Cancer Inst.* 99: 920-928.
- Matos EL, Vilensky M, Mirabelli D, Boffetta P. (2000). Occupational exposures and lung cancer in Buenos Aires, Argentina. *J. Occup. Environ. Med.* 42: 653-659.
- Martínez VD, Vucic EA, Lam S, Lam WL. (2012). Arsenic and lung cancer in never-smokers: lessons from Chile. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 185: 1131-1132.
- Mo J, Xia Y, Ning Z, Wade TJ, Mumford JL. (2009). Elevated human telomerase reverse transcriptase gene expression in blood cells associated with chronic arsenic exposure in Inner Mongolia, China. *Environ. Health Perspect.* 117: 354-360.
- Moore LE, Smith AH, Eng C, DeVries S, Kalman D, Bhargava V, Chew K, Ferreccio C, Rey OA, Hopenhayn C, Biggs ML, Bates MN, Waldman FM. (2003). P53 alterations in bladder tumors from arsenic and tobacco exposed patients. *Carcinogenesis* 24: 1785-1791.
- Navoni JA, De Pietri D, García S, Villaamil Lepori EC. (2012). Health risk for the vulnerable population exposed to arsenic in the province of Buenos Aires, Argentina. *Rev. Panam. Salud Publica* 31: 1-8.
- Nicolli HB, Bundschuh J, Blanco M del C, Tujchneider OC, Panarello HO, Dapeña C, Rusansky JE. (2012). Arsenic and associated trace-elements in groundwater from the Chaco-Pampean plain, Argentina: Results from 100 years of research. *Sci. Total Environ.* 429: 36-56.
- Pou SA, Osella AR, Díaz M del P. (2011). Bladder cancer mortality trends and patterns in Córdoba, Argentina (1986-2006). *Cancer Causes Control* 22: 407-415.
- Ramírez P, Del Razo LM, Gutiérrez-Ruiz MC; Gonsebatt ME. (2000). Arsenite induces DNA-protein crosslinks and cytokeratin expression in the WRL-68 cancer cell line. *Carcinogenesis* 21: 701-709.
- Reichard JF, Puga A. (2010). Effects of arsenic exposure on DNA methylation and epigenetic gene regulation. *Epigenomics* 2: 87-104.
- Rodríguez VM, Del Razo LM, Limón-Pacheco J H, Giordano M, Sánchez-Peña LC, Uribe-Querol E, Gutiérrez-Ospina, G, Gonsebatt M E. (2005). Glutathione reductase inhibition and methylated arsenic distribution in CD1 mice brain and liver. *Toxicol. Sci.* 84: 157-166.
- Rosado JL, Ronquillo D, Kordas K, Rojas O, Alatorre J, López P, García-Vargas G, Caamaño MC, Cebrián ME, Stoltzfus RJ. (2007). Arsenic exposure and cognitive

- performance in Mexican school-children. *Environ. Health Perspect.* 115: 1371-1375.
- Sánchez-Peña LC, Morales M, González N, Gutiérrez-Ospina G, Petrosian P, Del Razo LM, Gonsébbatt ME. (2010). Arsenic species and As3mt expression in different mouse brain regions. *Environ. Res.* 110: 428-434.
- Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferruccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates MN, Selvin S. (2006). Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ. Health Perspect.* 114: 1293-1296.
- Smith AH, Ercumen A, Yuan Y, Steinmaus CM. (2009). Increased lung cancer risks are similar whether arsenic is ingested or inhaled. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 19: 343-348.
- Soto-Peña GA, Luna AL, Acosta-Savedra L, Conde-Moo P, López-Carrillo L, Cebrián ME, Bastida M, Calderón-Aranda ES, Vega L. (2006). Assessment of lymphocyte subpopulations and cytokine secretion in children exposed to arsenic. *FASEB J* 20: 779-781.
- Steinmaus C, Bates MN, Yuan Y, Kalman D, Atallah R, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Hoang BK, Smith AH. (2006). Arsenic methylation and bladder cancer risk in case-control studies in Argentina and the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 48: 478-488.
- Steinmaus C, Yuan Y, Kalman D, Rey OA, Skibola CF, Dauphine D, Basu A, Porter KE, Hubbard A, Bates MN, Smith MT, Smith AH. (2010). Individual differences in arsenic metabolism and lung cancer in a case-control study in Córdoba, Argentina. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 247: 138-145.
- Tapio S, Grosche B. (2006). Arsenic in the aetiology of cancer. *Mutat. Res.* 612: 215-246.
- Tokar EJ, Benbrahim-Tallaa L, Ward JM, Lunn R, Sams RL 2nd, Waalkes MP. (2010). Cancer in experimental animals exposed to arsenic and arsenic compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 40: 912-927.
- Thomas DJ. (2007). Molecular processes in cellular arsenic metabolism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 222: 365-373.
- Tsai SY, Chou HY, The HW, Chen CM, Chen CJ. (2003). The effects of chronic arsenic exposure from drinking water on the neurobehavioral development in adolescence. *Neurotoxicology* 24: 747-753.
- Vega L, Gonsébbatt ME, Ostrosky-Wegman P. (1995). Aneugenic effect of sodium arsenite on human lymphocytes "in vitro": an individual susceptibility effect. *Mutat. Res.* 334: 365-373.
- Waalkes MP, Liu J, Germolec DR, Trempus CS, Cannon RE, Tokar EJ, Tennant RW, Ward JM, Diwan BA. (2008). Arsenic exposure in utero exacerbates skin cancer response in adulthood with contemporaneous distortion of tumor stem cell dynamics. *Cancer Res.* 68: 8278-8285.
- Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Factor-Litvak P, Van Geen A, Slavkovich V, Lolacono NJ, Cheng Z, Hussain I, Momotaj H, Graziano JH. (2004). Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araiha-zar, Bangladesh. *Environ. Health Perspect.* 112: 1329-1333.
- Wood TC, Salavagionne OE, Mukherjee B, Wang L, Klumpp AF, Thomae BA, Eckloff BW, Schaid DJ, Wieben ED, Weinschilbourn RM. (2006). Human arsenic methyltransferase (AS3MT) pharmacogenetics: gene resequencing and functional genomics studies. *J. Biol. Chem.* 281: 7364-7373.
- World Health Organization. (1981). *Environmental Health Criteria 18: Arsenic*. World Health Organization, Geneva.

Impacto de los agroquímicos en trabajadores expuestos: biomonitorio de estrés oxidativo y genotoxicidad

Palabras clave: agroquímicos; daño oxidativo; genotoxicidad
Key words: agrochemicals; oxidative damage; genotoxicity

Aunque el uso de plaguicidas es necesario, resulta fundamental evaluar los riesgos para la salud en los seres humanos que están profesional y/o ambientalmente expuestos a estos agroquímicos. Esta exposición puede ocurrir durante la preparación de la mezcla, en el procesamiento de carga y/o lavado de los equipos de fumigación y en el momento de su aplicación.

El objetivo de este trabajo fue establecer en primer lugar las características de la agricultura en la provincia de Santa Fe y luego utilizar un conjunto de biomarcadores para evaluar el daño inducido por la exposición de humanos a mezclas simultáneas de plaguicidas empleados en los cultivos de la región Centro-Norte de la provincia, con el fin de estudiar los posibles mecanismos involucrados en su toxicidad y su relación con aspectos laborales de la población en estudio.

Se evaluaron dos poblaciones de trabajadores expuestos a mezclas de plaguicidas: a) 105 trabajadores rurales y aplicadores del cordón hortícola del departamento La Capital (Santa Fe, Argentina) y 112 donantes como grupo control; b) 48 aplicadores de plaguicidas en cultivos extensivos que trabajan en los departamentos San Cristóbal, Las Colonias, San Javier, Garay (Santa Fe, Argentina) y 50 sujetos que conformaron el grupo control.

Los resultados mostraron alteraciones en el estado oxidativo en los trabajadores expuestos respecto a los controles, que se correlacionó con el daño al ADN. La antigüedad laboral y el uso de equipo de protección fueron factores que demostraron estar relacionados con el daño observado.

Although the use of pesticides is necessary, it is important to assess health risks for humans that are professional and/or environmentally exposed to these chemicals. This exposure may occur during preparation of the mixture, load processing and/or washing of equipment as well as during application.

The aim of this study was to establish the agricultural characteristics in Santa Fe province and then to apply a set of biomarkers for the evaluation of damage induced in humans exposed simultaneously to different pesticide mixtures in North-Central region of the province, in order to study possible toxicity mechanisms and its relationship with labor aspects of the studied population. Two different populations of workers were evaluated: a) 105 farm workers and applicators from the horticultural cord of 'La Capital' department (Santa Fe, Argentina) and 112 donors as control group, b) 48 pesticide applicators working in extensive crops in San Cristobal, Las Colonias, San Javier and Garay departments (Santa Fe, Argentina) and 50 subjects comprising the control group.

The assessment of damage generated by direct exposure to pesticide mixtures, was carried out through oxidative stress, DNA damage and enzymatic biomarkers in peripheral blood. The results showed alterations in oxidative status which correlated with DNA damage in exposed workers. Factors such as labor length and the use of protective equipment were found to be related with the observed damage.

■ AGROQUÍMICOS EN LA PROVINCIA DE SANTA FE: ANÁLISIS DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

En Esperanza, provincia de Santa Fe, se desarrolló la primera Colonia agrícola

la organizada formalmente, constituida por 200 familias de inmigrantes procedentes de Suiza, Alemania, Francia, Italia, Bélgica y Luxemburgo, que llegaron entre enero y febrero de 1856, dando comienzo a un proceso de notable cre-

cimiento poblacional y económico que tendría su centro en la provincia de Santa Fe (Figura 1).

Por esos años, al habilitarse el puerto de Rosario sobre el río Paraná,

■ **Marta Ana Carballo¹,
María Fernanda
Simoniello^{1,2}**

¹ CIGETOX. Citogenética Humana y Genética Toxicológica. INFIBIOC. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
macarballo@ffyb.uba.ar

² Cátedra de Toxicología, Farmacología y Bioquímica Legal. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Ciudad Universitaria. Santa Fe, Argentina.



Figura 1: Ubicación geográfica de la provincia de Santa Fe. Fuente: Ministerio de la Producción, Santa Fe.

se produjeron grandes cambios en la región, generando importantes beneficios económicos que ayudaron al incremento de la expansión agrícola de Santa Fe. Este crecimiento se encuentra directamente relacionado con el crecimiento de la red ferroviaria, ya que en aquellas regiones donde las condiciones del suelo eran óptimas y el acceso al transporte se veía facilitado por el acceso al ferrocarril, la agricultura crecía.

En la actualidad, la provincia de Santa Fe, favorecida por su clima y una densa red hidrográfica, integra la región pampeana con uno de los niveles de desarrollo económico más elevados del país. En su territorio se encuentran las tierras más productivas y valorizadas de Argentina, donde 70.000 km² (7 millones de ha) han demostrado ser excelentes para la agricultura.

La salida hacia el mundo de la producción santafesina queda evidenciada con su contribución de 21% por ciento al total nacional exportado. Santa Fe es la segunda provincia exportadora del país y el ritmo de crecimiento promedio anual de sus exportaciones en el último decenio es superior al 11%, por encima de la media nacional. Los rubros impul-

sores de esta evolución favorable han sido los productos primarios y las manufacturas de origen agropecuario, creciendo un 60% y un 100% respectivamente en la última década. Dentro de los productos primarios se destacan las exportaciones de soja, girasol, trigo, maíz y arroz. (Ministerio de la Producción, 2010).

La horticultura tiene, también, un desarrollo diversificado alrededor de los grandes centros urbanos, espe-

cialmente Santa Fe y Rosario. Posee un mercado en fuerte expansión, debido al crecimiento significativo del mercado nacional de productos frescos y congelados.

■ CULTIVOS HORTÍCOLAS

Sin duda los productos hortícolas simbolizan la seguridad y soberanía alimentaria de las diversas regiones y una línea productiva siempre presente en los cinturones urbanos.

Las zonas hortícolas en la Argentina se clasifican en tres tipos:

- cinturones verdes,
- zonas hortícolas especializadas,
- áreas de horticultura extensiva.

Los cinturones verdes son las quintas o huertas que rodean a las grandes ciudades donde los cultivos predominantes son hortalizas de estación y/o verduras de hoja. (Vigliola y cols., 1991). El "Cinturón verde del Departamento La Capital" es un ejemplo de estos sistemas diversificados que rodean a las grandes ciudades. Incluye a productores que poseen de 5 a 10 ha, con gran diversidad de cultivos a lo largo del año (hasta 10), con uso intensivo del suelo, agroquímicos y tecnología rudimentaria. Pueden emplear mano de obra asalariada pero escasamente especializada. Estas explotaciones por lo general producen especies de hoja y hortalizas de estación.

En la actualidad, el Cinturón Verde Santafesino aporta un 1,2% al mercado nacional con sus productos. Comprende unas 3100 ha de las cuales son cultivadas en forma intensiva unas 1200 ha en las que trabajan hasta 3400 personas (Rodríguez y Lenardón, 2007).

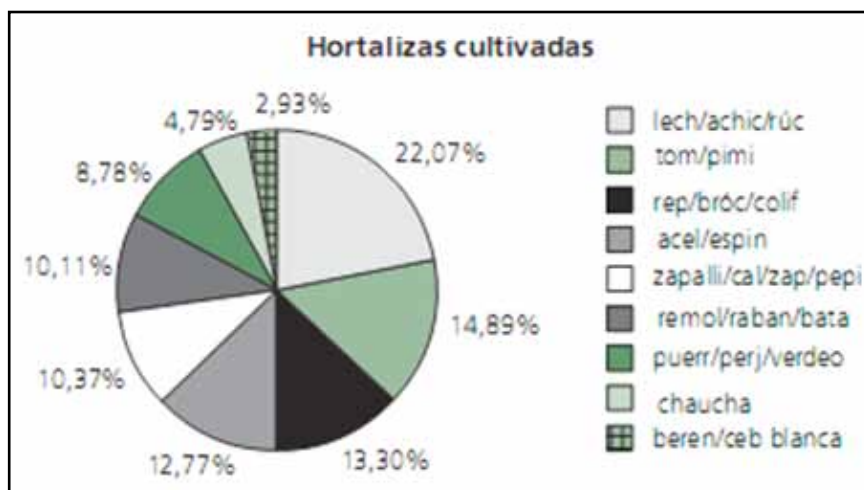


Figura 2: Porcentaje de los principales cultivos hortícolas. Fuente: Rodríguez y Lenardón, 2007.

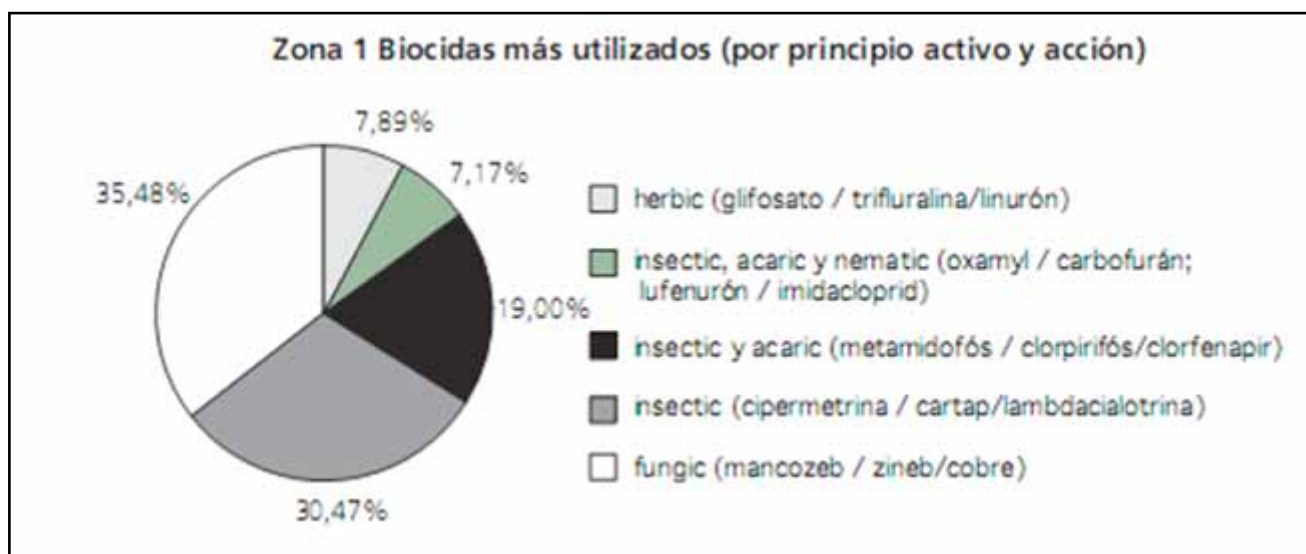


Figura 3: Porcentaje de los plaguicidas utilizados en los cultivos hortícolas. Fuente: Rodríguez y Lenardón, 2007.

La producción hortícola en la actualidad se concentra en cultivos de hortalizas de hoja representadas principalmente por lechuga, achicoria, rúcula, acelga, espinaca, repollo, brócoli y coliflor. Le siguen tomate, pimiento, zapallito, calabaza y pepino y en mucho menor porcentaje otras verduras (remolacha, rabanito, batata, berenjena, puerro, perejil, chaucha, etc.) (Figura 2).

En comparación con otros tipos de producciones agrícolas, la horticultura se caracteriza por un uso intensivo de agroquímicos por unidad de superficie. En el Cinturón Verde Santafesino los cultivos considerados de alto riesgo reciben tratamientos seriados con insecticidas y fungicidas a lo largo de su proceso de desarrollo. Un ejemplo de ello es el cultivo del tomate cuya productividad está severamente limitada por plagas y enfermedades y puede llegar a recibir hasta 40 tratamientos con agroquímicos. Los plaguicidas más utilizados en el cultivo del tomate son mancozeb, cipermetrina, deltametrina, buprofezin, imidacloprid, clorpirifós, metamidofós y oxiclورو de cobre. A menudo la aplicación incluye tres ingredientes activos, a la vez o secuenciados (Castignani y cols., 2004).

Los relevamientos desarrollados en la zona demuestran que un 57% de los productores solo emplean biocidas, mientras que el 43% restante además aplican abono foliar, urea, adherentes, etc. (Rodríguez y Lenardón, 2007) (Figura 3).

Los plaguicidas más utilizados son los insecticidas, nematocidas y acaricidas (57%), herbicidas (8%) y fungicidas (35%) (Castignani y cols., 2004; Rodríguez y Lenardón, 2007; Simoniello y cols., 2008).

■ CULTIVOS DE GRANOS

Históricamente, Argentina ha sido uno de los líderes mundiales en la producción y exportación de productos agrícolas. La principal razón es que se trata de un país relativamente poco poblado y rico en recursos naturales para la producción agrícola.

Los patrones de evolución de la producción de cultivos fueron inducidos por los cambios en la rentabilidad relativa de los diferentes granos, prin-

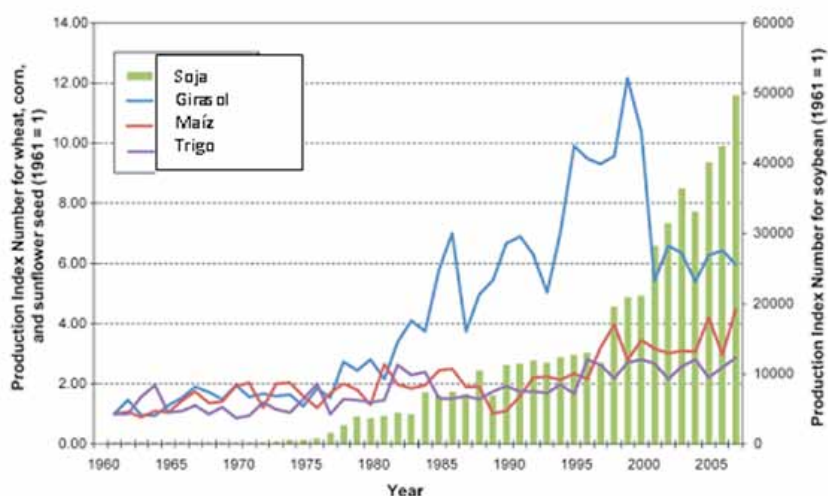


Figura 4: Índice de producción de los principales cultivos en Argentina. 1961-2007. Fuente: Lence, 2010.

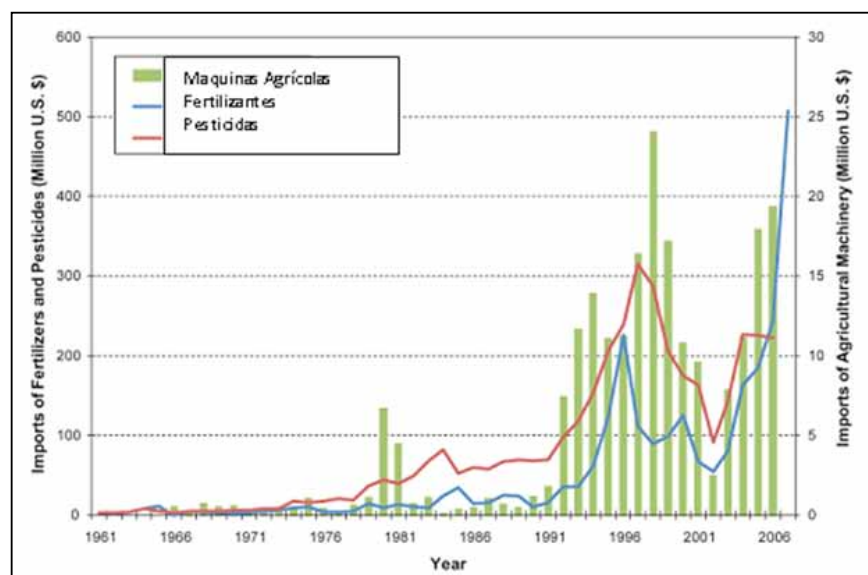


Figura 5: Tasas de Importación de fertilizantes, pesticidas y máquinas agrícolas. 1961-2007. Fuente: Lence, 2010.

principalmente derivados de cambios en la oferta y la demanda mundial, la introducción de nuevas tecnologías y las políticas agrícolas nacionales (Lence, 2010).

Argentina, fue intensificando su agricultura muy rápidamente. Al evaluar lo ocurrido en los últimos treinta años, observamos que la producción total de granos estuvo estancada entre la década del '80 y '90 en aproximadamente 32/38 millones de toneladas y logró duplicarse en la última década

superando ligeramente los 70 millones de toneladas, lo que significa un desempeño realmente espectacular (Figura 4).

La composición de los cultivos de granos cambió y hoy el 50% del área y del tonelaje está cubierto prácticamente por soja. El maíz y el trigo alcanzan el 37% del área destinada a granos. Los cambios en las políticas que se relacionan directamente con la agricultura implicaron la supresión de las restricciones cuantitativas y la reducción de los

aranceles sobre las importaciones de insumos agrícolas (por ejemplo, fertilizantes, herbicidas, maquinaria y equipos de riego), dando como resultado un aumento sustancial en las importaciones de fertilizantes, pesticidas y maquinaria agrícola: la eliminación de impuestos a la exportación, la reducción significativa de la burocracia en el canal de comercialización y eliminación de las tasas fiscales en los combustibles de uso agrario, que se tradujo en el uso mucho mayor de insumos agrarios (Figura 5).

Analizando los informes del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) para el año 2010 (Tabla 1), donde se presentaron los resultados a nivel nacional de los distintos granos, podemos observar las perspectivas y proyecciones en miles de toneladas para cada uno de los cultivos. La provincia de Santa Fe, contribuye en gran medida a estos rindes, la soja ocupa el primer lugar en la producción provincial, y contribuye en un 30% con la producción nacional de esta oleaginosa (Muñoz, 2010).

El maíz es otro cultivo muy importante (contribuye con el 14,7% a la producción nacional), que participa en muchas secuencias agrícolas o

Avances siembra y cosecha Argentina.

Fecha: 8/04/10	Soja 08/09	Soja 09/10	Girasol 08/09	Girasol 09/10	Maíz 08/09	Maíz 09/10	Trigo 08/09	Trigo 09/10
Siembra Mil ha.	17.750	19.000	2.230	1.285	2.860	2.500	4.550	3.080
Perdida mil ha	1.090	0.150	0.142	0.066	0.340	0.025	0.350	0.320
Cosechable Mil ha	16.660	18.850	2.003	1.219	2.120	2.475	4.200	2.760
Avance Cos/Siemb %	100	27.5	100	90.4	100	50.0	100	100
C. Año anterior %	100	35.1	100	100.0	100	-	100	100
Rinde T/ha	1.920	3.360*	1.450	1.740	5.910	9.070	2.100	2.700*
R. Año anterior T/ha	2.870	1.920	1.710	1.450	6.840	5.910	2.930	2.100
Prod/Siem Mil t ó ha.	31.888	17.389	3.008	1.917	12.521	11.215	8.100	7.440
Proyección Mil t	32.000	54.5*	3.008	2.100*	12.521	20.200	8.100	7.440*

Fuente: Elaborado a partir de Bolsa Cereales 25/03/2010) *Proyectado

Tabla 1: Datos comparativos para los períodos 2008-2009 y 2009-2010 de los principales cultivos de la Argentina. Fuente: Bolsa de Cereales.

ganaderas en la zona central de Santa Fe debido a sus múltiples usos y a los interesantes márgenes brutos que se obtienen. La oferta de híbridos en el mercado es importante y año a año se renueva constantemente. Para la región centro, se recomienda la preparación del suelo con una mezcla de herbicidas: glifosato y atrazina. El tratamiento post-emergente incluye el uso de glifosato, atrazina y un insecticida-acaricida: metil-pirimifos y buprofezin, y para el control de plagas mezcla de insecticidas: clorpirifos y lambdacihalotrina (Fontanetto y cols., 2009).

El trigo santafesino constituye el 11% de la producción nacional. En información proporcionada por el INTA de la región centro, el control de malezas se efectúa en presiembra con la aplicación de "barbecho químico" mezcla de los herbicidas: glifosato, 2,4-D y metsulfurón-metil. El girasol contribuye con un 6% al total argentino y para este cultivo se recomienda el control de malezas en presiembra con glifosato y en pre-emergencia con los herbicidas acetoclor y fluorocloridona (Cencig y cols., 2009).

Considerando el incremento de la soja como cultivo mayoritario en las últimas décadas, las proyecciones para las próximas temporadas y la necesidad de insumos específicos para su producción (pesticidas), deben ser profundamente evaluadas las consecuencias sobre la salud humana y su hábitat.

■ EXPOSICIÓN A PLAGUICIDAS: CONDICIONES SOCIO-AMBIENTALES

En diferentes estudios se ha tratado de identificar una amplia gama de factores que pueden estar asociados con la exposición humana a plaguicidas. De estos análisis se podrían desprender un conjunto mínimo de consideraciones necesarias para comprender la exposición y los efectos sobre la salud, tanto de las poblaciones como de los trabaja-

dores, a través de un conjunto de interrelaciones y de factores predictores de la exposición a pesticidas.

Se ha planteado que existen factores proximales y distales de la exposición a plaguicidas. Los determinantes proximales de la exposición son generalmente los comportamientos practicados ya sea por los trabajadores agrícolas en el lugar de trabajo o por los trabajadores agrícolas y los miembros de su familia, co-residentes en el hogar. Estos determinantes incluyen el uso de equipo de protección personal y las normas de higiene utilizadas en el lugar de trabajo, así como las prácticas de lavado e higiene de vestimentas y enseres en el ámbito doméstico.

Los factores distales incluyen las condiciones ambientales en el trabajo (por ejemplo, formación en seguridad), en el hogar (por ejemplo, el número de trabajadores que habitan en una misma vivienda), y en la región (por ejemplo, grandes extensiones tratadas con agroquímicos). Estos factores ambientales afectan a la exposición a través del comportamiento. La asociación de factores ambientales y de comportamiento es moderado por factores psicosociales, incluyendo las actitudes, valores, creencias y el conocimiento de los trabajadores rurales o de los aplicadores de pesticidas.

En nuestro país, los trabajadores rurales viven con sus grupos familiares y éstos se encuentran dispersos en diferentes áreas, a menudo dentro de las distintas quintas o establecimientos que se encuentran separados por distancias relativamente cortas pero sin pavimentos o mejorados en las calles.

Los trabajadores rurales migratorios y temporales son trabajadores eventuales. El empleo de jornaleros (comúnmente llamados peones "golondrina") en algunos sectores de la agricultura crea problemas para delimitar si la exposición a agroquímicos se produjo

como consecuencia solo de las labores agrícolas evaluadas o de actividades llevadas a cabo en otro trabajo anterior (Arcury y cols., 2006).

La exposición a agroquímicos es probable que sea mayor entre los trabajadores agrícolas de temporada o jornaleros, en contraste con los "permanentes". Los trabajadores agrícolas permanentes (más estables, no temporarios) pueden llegar a adquirir un conocimiento más eficiente sobre el uso de los equipos de aplicación y vestimentas que los trabajadores agrícolas estacionales o jornaleros.

Uno de los aspectos primordiales del entorno de trabajo, directamente relacionados con la exposición a plaguicidas, es el entrenamiento o capacitación en seguridad que puedan tener los trabajadores. Varios trabajos en distintos países demuestran que los trabajadores rurales no tienen una formación conforme a lo dispuesto por las normativas, aunque las tasas varían con el tiempo (Elmore y Arcury 2001; Arcury y cols., 2006).

Las normas de capacitación en uso seguro de plaguicidas o al menos su contenido mínimo, forma parte de las actividades obligatorias de las aseguradoras de riesgo de trabajo (ART) tanto para los trabajadores rurales como para los aplicadores. Sin embargo, el carácter temporario de los trabajadores, la ausencia de vigilancia sanitaria y la falta de sindicalización, no contribuyen al cumplimiento de las normas o leyes vigentes.

También se ha observado que, aún cuando el entrenamiento se produce, es poco entendido tanto por problemas educativos como por barreras del lenguaje (Salazar y cols., 2004). Por otro lado investigaciones con aplicadores (Martínez y cols., 2004) y con trabajadores rurales (Perry y Layde, 2003) demostraron que el entrenamiento de seguridad produce un mayor conoci-

miento, pero no necesariamente adecuados comportamientos de seguridad.

■ TRABAJADORES RURALES Y APLICADORES EN CULTIVOS HORTÍCOLAS

La proximidad de las viviendas a los campos agrícolas tratados con pesticidas se ha sugerido como un factor estrechamente relacionado con la exposición (Fenske y cols., 2000). Los estudios de muestras de polvo de los hogares de trabajadores agrícolas apoyan esta sugerencia, tanto en términos de las concentraciones de plaguicidas (McCauley y cols., 2001) como en el número de pesticidas hallados en el hogar (Quandt y cols., 2002, 2004).

Por otra parte, la presencia de depósitos de agroquímicos y sus envases vacíos, en las proximidades de las viviendas, constituye uno de los problemas más serios en nuestra región (Rodríguez y Lenardon 2007) (Figura 6).

Varios indicadores de calidad de la vivienda se han relacionado con una mayor exposición a los pesticidas de las familias rurales. La antigüedad y las condiciones de higiene de la vivienda así como una historia de los diferentes ocupantes puede llevar a la acumulación de importantes cantidades de plaguicidas y estar asociadas con una mayor exposición (Quandt y cols., 2004).

La composición de los hogares rurales puede tener influencia sobre la exposición a pesticidas en la vivienda (Arcury y cols., 2005; McCauley y cols., 2001, 2003). El tamaño de las familias rurales y las condiciones de hacinamiento, fue relacionado por varios autores con la exposición a los plaguicidas y las conductas de seguridad en el hogar (Quandt y cols., 2004; Goldman y cols., 2004).

Las mujeres, por lo general tienen gran participación en la actividad hortícola. Sin embargo su percepción del riesgo es más baja puesto que no se reconocen a sí mismas como "trabajadoras". Así, para su entendimiento, ellas no estarían expuestas a pesticidas, ya que solamente están "ayudando" a sus maridos o padres, en actividades de protección de los cultivos. Varios estudios informan elevadas tasas de intoxicación por pesticidas entre el grupo de mujeres (SINITOX, 2003; SI.NA.V.E, 2003) y en algunos casos las mujeres que residen en hogares rurales reportaron dificultades en la higiene del hogar y las ropas de trabajo ya que los roles de género limitan la autoridad de las mujeres sobre el comportamiento del hombre trabajador rural (Quandt y cols., 2004; Arcury y cols., 2005).

Los hijos de los trabajadores rurales se encuentran frecuentemente en contacto con los cultivos ya sea para traba-

jar o bien recibir algún control mientras la madre trabaja. Esto ha sido descrito también por otros autores (Cooper y cols., 2001, Hernández-Valero y cols., 2003; Mandel y cols., 2005) que demostraron la presencia de plaguicidas en sangre, hallando relación entre la duración del trabajo agrícola y el incremento significativo en los niveles de exposición (Figura 7).

Varios investigadores han tratado de evaluar el conocimiento de los trabajadores agrícolas sobre los plaguicidas y analizar sus creencias que provienen de la simple exploración, comprobándose que los trabajadores consideran que solamente el producto húmedo o líquido puede dañarlos y que solo la exposición aguda puede causarles enfermedad ya que no consideran la exposición cotidiana o seriada (crónica). Los trabajadores rurales y los aplicadores estiman que hay trabajadores más "sensibles" a ciertos productos (susceptibilidad individual), y que enfermarse es "parte del trabajo"; ya que trabajar en condiciones inseguras es aceptable cuando las remuneraciones son satisfactorias (Quandt y cols., 1998, 2001; Salazar y cols., 2004).

La comunicación con los trabajadores hortícolas se ve dificultada por diferencias en el lenguaje y serias limitaciones en el grado de instrucción escolar (Arcury y cols., 2001; Kamel y Hoppin,



Figura 6: Envases de agroquímicos en la cercanía de hogares rurales.



Figura 7: Trabajadores rurales y sus hijos en una quinta santafesina.

2004; McCauley y cols., 2001). El vocabulario de los trabajadores incluye expresiones muy particulares: los fitosanitarios suelen denominarse “liquido” o “producto”, otras veces “veneno” y a la aplicación se la denomina “fumigación” o “cura”.

Naturalmente, el nivel de educación y alfabetización de la población afecta la comunicación entre los investigadores y los trabajadores del campo. Los jornaleros generalmente tienen menos de 7 años de escolaridad (duración de la escuela primaria). En conjunto, estas características hacen del contacto, el reclutamiento y la obtención del consentimiento informado de los trabajadores, una etapa difícil. Como consecuencia también se hace complejo el proceso de recopilación de datos y el suministro

de instrucciones para la recolección de muestras.

■ APLICADORES DE PESTICIDAS EN CULTIVOS DE GRANOS

Los aplicadores de agroquímicos en cultivos extensivos muestran diferencias importantes en los aspectos socio-culturales, como también en las condiciones de vida (vivienda, agua potable, etc.) respecto de los trabajadores hortícolas. Por lo general tienen escolaridad completa e incluso en algunos casos han recibido educación técnica.

El conocimiento de los aplicadores se pone en evidencia en su participación en las charlas de formación sobre seguridad con agroquímicos. Algunos estudios han tratado de medir la asociación

de los conocimientos sobre plaguicidas y las creencias con el comportamiento ante los fitosanitarios (Martínez y cols., 2004; Perry y cols., 2000). Diferentes estudios muestran que un mayor conocimiento aumenta la percepción de los riesgos de los plaguicidas y la voluntad de poner en práctica comportamientos de uso seguro para reducir la exposición y los posibles daños (Vaughan, 1993; Grieshop y cols., 1996; Arcury y cols., 2006). Entre los aplicadores que han experimentado anteriormente efectos adversos, también se observa una mayor predisposición a adoptar mayores precauciones cuando trabajan con pesticidas (Lichtenberg y Zimmerman, 1999).

Los métodos de producción en grandes extensiones, en particular el grado de mecanización, introducen otros desafíos para la investigación de exposición a agroquímicos, ya que la tecnificación influye en la forma de exposición. En la década pasada, era frecuente emplear como banderilleros a trabajadores jóvenes y ágiles e incluso a los miembros de la familia del aplicador (incluyendo esposa e hijos), prácticas que se perdieron con la utilización de los banderilleros satelitales. Cuando las tareas agrícolas se basan en el trabajo humano, tanto la vía respiratoria como la dérmica son las rutas comunes de exposición, siendo esta última importante cuando los aplicadores son los encargados de lavar y/o reparar los equipos sin el uso de adecuadas medidas protectivas. La inhalación puede ser la forma principal de absorción cuando el control de plagas depende por completo de las máquinas aplicadoras.

A pesar de la integridad de varias de las relaciones señaladas, las diferencias en la exposición a pesticidas entre los trabajadores agrícolas en los diferentes tipos de cultivos, no se han estudiado por lo menos de forma explícita en nuestro país. Del mismo modo es posible que los tipos de cultivo intensivos y extensivos, se encuentren asociados a

distintos niveles de exposición a pesticidas, ya que pueden existir diferencias en las prácticas técnicas asociadas, las necesidades de mano de obra y los modelos de aplicación de pesticidas.

■ PLAGUICIDAS: CONCEPTOS GENERALES

El uso de plaguicidas ha transformado nuestro planeta ya que ambientes que previamente eran inhabitables debido a enfermedades transmitidas por diversos vectores son ahora aptos, los monocultivos pueden crecer con mínima invasión de malezas y los insectos en el hogar pueden ser más fácilmente controlados.

Desde la simple definición de Pesticida como producto destinado a combatir las plagas, lo ubicuo de su uso en el último siglo condujo a una nueva definición. La Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO por su sigla en inglés) define como "plaguicida" a "*cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluyendo los vectores de enfermedades humanas o de los animales, las especies de plantas o animales indeseables que causan perjuicio o que interfieren de cualquier otra forma en la producción, elaboración, almacenamiento, transporte o comercialización de alimentos, productos agrícolas, madera y productos de madera o alimentos para animales, o que pueden administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en, o sobre sus cuerpos*" (FAO, 2010).

El término incluye las sustancias empleadas como reguladoras del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes, agentes para reducir la densidad de fruta o para evitar la caída prematura de la misma, y las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra el deterioro que se genera durante el

almacenamiento y transporte. El término comprende a todos los ingredientes activos en cualquiera de sus formas, sin importar si fueron formulados para su aplicación. Incluye también las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para proteger el producto contra el deterioro que se genera durante el almacenamiento y transporte, pero no así los fertilizantes, nutrientes de origen vegetal o animal ni aditivos alimentarios (FAO, 2010).

Como sinónimo de plaguicida es frecuente utilizar los términos: pesticida, producto fitosanitario, fitoterápico, producto de sanidad vegetal, agroquímico, biocida.

A pesar que se introducen al mercado nuevos productos agroquímicos con mayor selectividad sobre el vector a controlar y por tanto menor toxicidad para los organismos no-blanco, lo determinante de su peligrosidad en ocasiones, es la forma y condiciones de su aplicación. En la actualidad, en los países desarrollados son poco frecuentes los incidentes en humanos por exposición aguda a plaguicidas. Ello se debe, tanto a las severas restricciones en el uso de productos altamente tóxicos como también al empleo de nuevos productos de menor toxicidad para los mamíferos y otras especies, pero fundamentalmente al estricto cumplimiento del marco regulatorio vigente. Por ello, en la actualidad, la preocupación de los investigadores está centrada en los efectos crónicos o a largo plazo de los plaguicidas.

En países en desarrollo, en cambio, los estudios epidemiológicos (Jeyaratnam, 1990; McCauley y cols., 2003) estiman que 25 millones de personas por año padecerían alguna forma de intoxicación por plaguicidas. En Brasil, por ejemplo, en el año 2003, se registraron aproximadamente 8.000 casos de intoxicación por pesticidas con un 75% de casos por exposición agrícola (SINITOX, 2003). Si se considera que

por cada caso registrado, habría 50 no declarados, la cantidad podría aumentar a 400 mil. En Argentina, según datos provistos por el Ministerio de Salud a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SI.NA.V.E, 2003) se registraron 3881 casos de intoxicaciones con plaguicidas (30% del total de intoxicaciones) pero solo aproximadamente el 5% de ellas fueron de origen ocupacional. Según el organismo este bajo porcentaje podría deberse, por un lado a un sub-registro de casos y por otro a que, muchos de los casos caratulados como "accidentales" (68%), provendrían de una errónea tipificación etiológica.

■ LA PROBLEMÁTICA DE LAS MEZCLAS DE PLAGUICIDAS

Como ya ha sido planteado al referirnos a los cambios agrícolas y técnicos en las prácticas agrotécnicas tanto de cultivos hortícolas como de granos de nuestra región, es frecuente la aplicación de fitosanitarios en mezclas y su aplicación en forma secuenciada en cortos periodos. Este hecho nos obliga a considerar algunos aspectos relevantes de la problemática de las mezclas.

La mayoría de las investigaciones sobre los efectos de las sustancias químicas en los sistemas biológicos se lleva a cabo en un producto químico, a un tiempo. Sin embargo, en el mundo real las personas están expuestas a mezclas, no a productos químicos únicos. Aunque varias sustancias pueden tener acciones totalmente independientes, en muchos casos dos sustancias pueden actuar en un mismo sitio o blanco, de manera que pueden ser aditivas o no.

Muchas interacciones más complejas se pueden producir si dos sustancias químicas actúan sobre objetivos diferentes pero relacionados entre sí. En el caso extremo, puede haber efectos sinérgicos, en cuyo caso los efectos de dos sustancias juntas son mayores que la suma de cualquiera de estos efectos

individuales. En realidad, la mayoría de las personas están expuestas a muchas sustancias químicas, no sólo a una o dos, y por lo tanto los efectos de una mezcla química es extremadamente complejo y pueden diferir de mezcla en mezcla en función de su composición química. Esta complejidad es uno de los mayores desafíos para la Toxicología.

En los últimos 15 años, varios estudios con mezclas químicas (por ejemplo, sustancias químicas hormonalmente activas o plaguicidas) en concentraciones cerca o por debajo de la concentración sin efectos observados (NOEC o NOAEC) han informado respuestas biológicas potencialmente perjudiciales (Cavieres y cols., 2002; Rajapakse y cols., 2001; Welshons y cols., 2003). Es evidente que el interés y la investigación sobre las mezclas químicas se ha intensificado en la última década, como lo demuestran varios artículos de revisión (Carpenter y cols., 2002; Feron y cols., 2002).

Aunque ni el concepto de interacción química ni las leyes en materia de mezclas son nuevos, el actual interés y la atención sobre las mezclas sí lo son. El enfoque en las interacciones químicas, sobre todo en concentraciones ambientales relevantes, es un paso importante para avanzar en nuestra comprensión del impacto de las mezclas sobre salud humana y ambiente.

Hay tres tipos de interacciones entre los componentes de la una mezcla que pueden afectar la respuesta de la muestra completa:

1. *Interacciones agente-agente*, que se producen antes de cruzar las barreras de un organismo, tal como sucede con los hidrocarburos atmosféricos y el óxido de nitrógeno en presencia de radiación ultravioleta para producir el ozono troposférico.

2. *Interacciones toxicocinéticas*, que se producen una vez que los componentes de la mezcla han cruzado las barreras de un organismo y que puede realzar o inhibir la absorción, distribución, metabolismo o eliminación de uno o más componentes de la mezcla.

3. *Interacciones toxicodinámicas*, como resultado de la exposición a los constituyentes de la mezcla, sus metabolitos o productos de reacción que pueden alterar los mecanismos de daño, de reparación, de compensación o de señal (U.S. EPA, 2000).

El efecto de las interacciones (o su ausencia) entre los componentes de la mezcla sobre las relaciones dosis-respuesta de toxicidad empíricamente observables se pueden dividir en cuatro grandes categorías: independencia, dosis-adición, sinergismo y antagonismo (Hertzberg y Teuschler, 2002; U.S. EPA, 2003).

Si los agentes de la mezcla actúan en forma independiente (es decir, que no están relacionadas de alguna manera), la toxicidad de la mezcla es cualitativamente y cuantitativamente equivalente a los distintos efectos separados (esencialmente "aditividad de respuestas").

Si los componentes de la mezcla no actúan de forma independiente (por ejemplo, tienen un mecanismo similar de acción tóxica), pero no se producen interacciones significativas, entonces la dosis toxicológicamente relevante es equivalente a la suma de las dosis de los componentes. Esta situación se conoce como "adición de dosis" o "dosis-aditiva."

Cuando el efecto tóxico de la mezcla es mayor que el esperado por la suma de las dosis de constituyentes, significa que los efectos combinados de

dosis son más que aditivos: se dice que la interacción es sinérgica.

Por el contrario, cuando el efecto tóxico de la mezcla es menor que la esperada bajo el supuesto de aditividad de dosis, las interacciones se dice que son antagonicas.

El otro enfoque que integra los efectos de mezclas químicas es el biomonitorio. Las exposiciones a mezclas de plaguicidas organofosforados fueron estudiadas y evaluadas en diferentes ocasiones (McCauley y cols., 2003). Sin embargo, la capacidad de realizar estudios epidemiológicos en poblaciones de trabajadores agrícolas se ve limitada por el acceso a los servicios de salud (dispensarios, hospitales) y la naturaleza de la mano de obra por lo general transitoria y migrante.

Los marcadores biológicos ofrecen oportunidades para evaluar los efectos sobre la salud en las poblaciones de trabajadores agrícolas que no dependen de programas o registros de salud. Los estudios centrados en los fluidos biológicos y mecanismos de acción así como la incorporación del estudio de posibles interacciones genético-ambientales son cada vez más comunes.

La evaluación de exposición a plaguicidas se ve actualmente obstaculizada por tres problemas relacionados entre sí:

- Se sabe relativamente poco sobre la magnitud, duración, frecuencia y tiempo de exposición acumulada a importantes mezclas de agroquímicos en el ambiente.
- Existe escasa evidencia disponible acerca de si los efectos relacionados con la mezcla de agroquímicos son antagonicos, sinérgicos o aditivos en los niveles de exposición a que se encuentra habitualmente la población.
- Hay un conocimiento insuficiente y una inadecuada comprensión so-

bre los mecanismos interactivos de toxicidad que se producen entre los componentes de la mezcla.

Por lo tanto, para ser relevante, la evaluación del riesgo acumulativo debe proporcionar orientación sobre las innumerables mezclas, que ya son parte de nuestro día a día y representan riesgos importantes para la salud, donde, "importante" significa que hay una probabilidad razonable de que efectos combinados de los componentes de la mezcla, en los niveles de exposición reales, pueden constituir un riesgo grave para la salud, que no puede ser adecuadamente explicado por los métodos tradicionales de evaluación del riesgo.

■ BIOMONITOREO Y BIOMARCADORES

En la medicina ocupacional y clínica, el biomonitorio puede ser utilizado como una herramienta de vigilancia para ayudar a interpretar un problema clínico o para evaluar y controlar una determinada exposición.

A pesar del valor potencial del monitoreo biológico, enormes desafíos encierran su uso:

- la capacidad del investigador para diseñarlos,
- la interpretación de sus datos y que significan para la salud pública,
- los usos éticos de esos datos y
- como comunicar los resultados a los participantes del estudio, a los responsables políticos y al público en general (Burke, 2006).

Así como se incrementa el número de biomonitoreos, también aumenta el número de sujetos y productos químicos evaluados y por lo tanto se genera la necesidad de una depuración de los usos apropiados y de la interpretación correcta de los datos. El público en ge-

neral y los funcionarios de salud pública deben conocer el significado y las limitaciones de los datos obtenidos, lo que a menudo se llama interpretación de los resultados.

Un marcador no es un ensayo de valor diagnóstico, sino un indicador de la ocurrencia de un cambio temprano que podría llevar más tarde a una enfermedad con expresión clínica. En especial, para su uso en medicina preventiva este cambio debería ser totalmente reversible (Grandjean, 1995).

A los fines de ser útiles en epidemiología, estos eventos mensurables deberían representar solo un cambio subclínico. El término "biomarcador" se utiliza en un sentido amplio para designar cualquier sustancia, estructura o proceso que puede ser medido en el cuerpo de un organismo vivo o en sus productos y refleja una interacción entre este organismo y un agente determinado, que puede ser químico, físico o biológico (IPCS, 1993).

Para que los biomarcadores puedan contribuir en una evaluación, ya sea a nivel ambiental o de la salud laboral, deben ser relevantes y válidos. La relevancia se refiere a la fortaleza de los biomarcadores para proporcionar información sobre cuestiones de interés e importancia para aquellos que toman decisiones: las autoridades de salud pública y de medio ambiente. El uso de biomarcadores relevantes permite responder a importantes cuestiones de salud pública, además de aportar información útil que no puede ser obtenida por otros métodos, tales como cuestionarios, mediciones ambientales o revisiones de registros (Muscat, 1996).

La segunda característica de los biomarcadores potencialmente útiles es la validez, la cual ha sido ampliamente discutida por distintos investigadores (Schatzkin y cols., 1990; Schulte y Perra, 1993; Boffetta, 1995; Bernard, 1995; Dor y cols., 1999). La validez de

un biomarcador es función de las cualidades intrínsecas de los biomarcadores y las características de los procedimientos analíticos (Dor y cols., 1999).

Considerando entonces a un biomarcador como una alteración inducida por un xenobiótico en componentes o procesos, estructuras o funciones celulares o bioquímicas, que es susceptible de medición en un sistema o muestra biológica, podemos clasificar a grandes rasgos a los biomarcadores en tres grupos: marcadores de exposición, efecto y susceptibilidad (Casarett y Doull, 2005).

La presencia de una sustancia xenobiótica o de sus metabolitos, o el producto de una interacción entre un xenobiótico y alguna de las moléculas o células blanco que se mide dentro de un compartimiento de un organismo, puede clasificarse como un biomarcador de exposición.

Los biomarcadores de efecto se definen como cualquier alteración bioquímica, fisiológica o de otro tipo dentro de un organismo que, dependiendo de la magnitud, puede reconocerse como un deterioro de la salud o enfermedad establecida o potencial. Mientras que los biomarcadores de susceptibilidad sirven como indicadores de sensibilidad individual al efecto de un xenobiótico o grupo de compuestos tóxicos.

Para mejorar la confiabilidad de los diseños de estudios epidemiológicos sobre poblaciones, se encuentran en desarrollo nuevas técnicas biológicas y genéticas que representan una promesa para el estudio de efectos en la salud relacionados con la exposición crónica a xenobióticos (ej. metales, plaguicidas, solventes, etc.) a bajos niveles ambientales.

Estas nuevas técnicas incluyen principalmente tres áreas: los marcadores de daño o reparación del ADN, los indicadores de estrés oxidativo y los

marcadores de los cambios en la expresión de genes relacionados con la exposición a los pesticidas (Bolognesi 2003; Toraason y cols., 2004). Muchos de estos biomarcadores se encuentran en estado de desarrollo, no se han utilizado aún en poblaciones rurales y para algunos faltan evidencias de asociación entre el biomarcador y los daños específicos a la salud.

■ BIOMARCADORES SUSTITUTOS DE EXPOSICIÓN A ORGANOFOSFORADOS Y METILCARBAMATOS

Para monitorear los efectos biológicos de los plaguicidas, las mediciones de la actividad de butirilcolinesterasa plasmática (BChE) y de AChE eritrocitaria se han utilizado desde hace años en los casos de intoxicación aguda y en la vigilancia de trabajadores con alto riesgo de exposición (Cocker y col, 2002). Por lo tanto, la medición de ambas enzimas se ha recomendado en toxicología clínica y para el seguimiento de las actividades ocupacionales de alto riesgo (Heath y Vale, 1992; HSE, 2000; Cocker y col, 2002). Ambas enzimas se encuentran en cerebro, músculo y sangre, mientras que en el plasma solo se halla BChE y en los eritrocitos solo AChE.

■ BIOMARCADORES DEL ESTADO OXIDATIVO Y SISTEMA DE DEFENSA ANTIOXIDANTE

Todas las formas de vida mantienen un entorno reductor dentro de sus células, el cual es preservado por las enzimas que mantienen el estado reducido a través de un constante aporte de energía metabólica. Desbalances en este estado normal redox pueden causar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que dañan a todos los componentes de la célula, incluyendo las proteínas, los lípidos y el ADN. Se consideran radicales libres (RL) aquellas moléculas que en su estructura atómica presentan un electrón

desapareado o impar en el orbital externo, dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad.

En 1954 una investigadora argentina, Rebeca Gerschman, sugirió por primera vez que los RL eran agentes tóxicos y generadores de enfermedades. Por su alta inestabilidad atómica los RL colisionan con una biomolécula y le sustraen un electrón, oxidándola, perdiendo de esta manera su función específica en la célula (Rodríguez Perón, y cols., 2001).

Las defensas antioxidantes están compuestas tanto por sistemas enzimáticos como no enzimáticos, que se coordinan cooperativamente y protegen al organismo de los riesgos que conlleva el estrés oxidativo. Halliwell y Gutteridge (1989) definen como antioxidante a toda sustancia que estando presente en bajas concentraciones con respecto a las de un sustrato oxidable (biomolécula), retarda o previene la oxidación de dicho sustrato. El antioxidante al colisionar con el RL le cede un electrón oxidándose y transformándose en un RL débil no tóxico.

Los antioxidantes llamados enzimáticos catalizan o aceleran reacciones químicas que utilizan sustratos que a su vez reaccionan con los RL. Los más importantes miembros de las defensas antioxidantes enzimáticas son superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT). Los no enzimáticos pueden a su vez clasificarse en endógenos y exógenos: ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), glutatión (GSH), beta-caroteno, vitamina A, flavonoides y ácidos fenólicos, entre otros.

El daño oxidativo se cree que es un mecanismo importante del efecto nocivo de los plaguicidas organofosforados (Banerjee y cols., 1993; Halliwell, 2002). Los plaguicidas en general pueden generar RL y alterar los sistemas antioxidantes (Delescluse y cols., 2001).

■ BIOMARCADORES DE DAÑO GENOTÓXICO

Varios marcadores están disponibles para evaluar la exposición de los seres humanos a los posibles mutágenos y cancerígenos de origen ocupacional. Las ventajas de la vigilancia humana de los individuos estudiados incluyen: la identificación de la exposición, la identificación de los mutágenos/carcinógenos ambientales, y la determinación del posible grado de susceptibilidad de los seres humanos a los mutágenos y carcinógenos específicos. Debido a que la mayoría de los carcinógenos humanos son genotóxicos, pero no todos los agentes genotóxicos se han demostrado ser carcinogénicos en seres humanos, es importante reconocer que el monitoreo humano de genotoxicidad es independiente del cáncer como criterio de valoración.

Los métodos clásicos para evaluar genotoxicidad incluyen aberraciones cromosómicas (AC), micronúcleos (MN) y evaluaciones de daño en el ADN (por ejemplo, aductos, rupturas de cadenas, entrecruzamiento, sitios álcali-lábiles). Los ensayos con estos criterios de valoración implican ensayos bioquímicos o electroforéticos, tales como el ensayo Cometa (EC), intercambio de cromátidas hermanas (ICH), y ensayos de aductos de proteína o ADN, e hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HFRT) (Albertini y cols., 2000). Todos estos métodos pueden ser considerados biomarcadores de exposición, de efectos, y en algunos casos de susceptibilidad, y son característicos de la epidemiología molecular.

Ciertos xenobióticos (entre ellos algunos pesticidas), pueden interactuar directa o indirectamente con el ADN, produciendo cambios que afectan el funcionamiento celular y que a largo plazo causan trastornos en la salud, particularmente transformaciones malignas. De ahí la importancia de detectar en sus etapas iniciales, su acción sobre el material genético.

La exposición a plaguicidas se ha asociado con el cáncer, las enfermedades degenerativas neurológicas, y la respuesta inmune alterada, entre otras, pero el mecanismo de acción no está claro. El potencial genotóxico es un factor de riesgo principal para los efectos a largo plazo, como el cáncer y posibles consecuencias sobre la salud reproductiva.

Hagmar y cols. (2001) y Bolognesi (2003) examinaron la utilidad de los marcadores citogenéticos en poblaciones expuestas a pesticidas como criterios de valoración intermedia en la carcinogénesis y concluyeron que la frecuencia de las AC predice el riesgo de cáncer en sujetos sanos, pero estas asociaciones no se han encontrado para el ICH y MN. Luego, en 2008, Murgia y col, determinaron que MN en linfocitos de sangre periférica era predictor de cáncer luego de analizar los datos de 1650 personas reclutadas entre los años 1991 al 1993.

El seguimiento genotóxico en las poblaciones de trabajadores agrícolas podría ser una herramienta útil para estimar el riesgo de la exposición crónica a mezclas complejas de plaguicidas. En las dos últimas décadas, el EC se ha establecido como método sensible y rápido para la detección de roturas de ADN

de cadena simple y reparación por escisión incompleta (Fairbairn y cols., 1995). Este marcador de genotoxicidad ha sido bien desarrollado con una alta fiabilidad interlaboratorios, pero no es específico de la exposición a plaguicidas y hasta la fecha no se han asociado con riesgo para cáncer u otras enfermedades en humanos (Figura 8).

GRUPOS DE ESTUDIO

■ TRABAJADORES HORTÍCOLAS (CULTIVOS INTENSIVOS)

En el año 2001, la actividad económica principal del Cinturón Hortícola de Santa Fe (Distritos Ángel Gallardo, Monte Vera, Recreo y Santa Fe Norte) reunía 250 explotaciones con 3200 hectáreas. Sin embargo se ha producido (a expensas del incremento de cultivos extensivos, principalmente de soja) una disminución de la zona cultivada con hortalizas, que coincide con la disminución de las superficies destinadas a la producción hortícola planteadas por Benencia (1997) y por Propersi (2006). En la actualidad, esta actividad solo reúne 120 explotaciones (1500 hectáreas) donde residen los grupos familiares de trabajadores de huerta (Ministerio de la Producción de Santa Fe, 2010).

La evaluación se realizó en 18 ex-

plotaciones del Departamento La Capital, que incluyó las localidades: Ángel Gallardo, Recreo, Candiotti, Monte Vera y los barrios de la zona norte de la ciudad de Santa Fe: Chaco Chico y Altos del Valle.

Dentro de este grupo se trabajó mediante la determinación de biomarcadores de exposición, de estrés oxidante y de genotoxicidad, con 105 sujetos de ambos sexos que viven y trabajan en el cordón hortícola del departamento La Capital (provincia de Santa Fe, Argentina) y 112 donantes del grupo control que no realizaban actividades laborales relacionadas con la exposición a pesticidas. Todas las personas incluidas pertenecían a la misma área geográfica, con condiciones socio-demográficas semejantes. El muestreo tanto de los trabajadores como de los controles se realizó en forma simultánea en el período de mayor actividad hortícola, que incluye los meses de marzo a octubre de los años 2007 y 2008.

Luego que los donantes fueran informados de los objetivos del trabajo y dieran su consentimiento para participar del estudio, se realizó una encuesta que consistió en 30 preguntas que fue esencial para caracterizar correctamente la exposición, así como para registrar en forma organizada y sistemática las

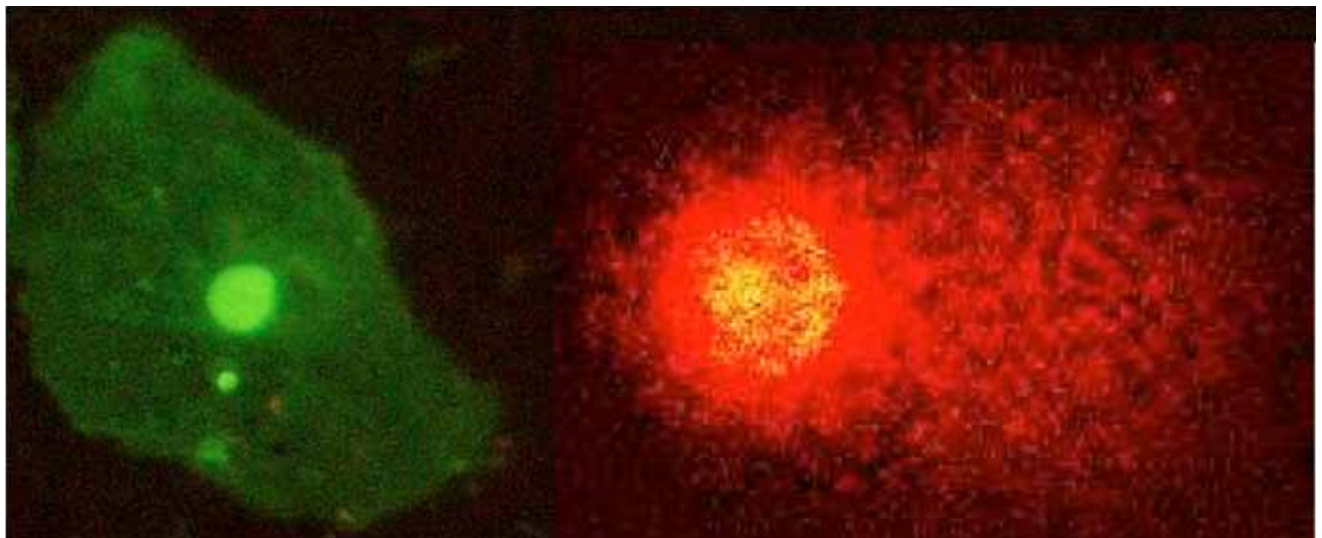


Figura 8: a-Micronúcleo en célula de mucosa bucal (MN); b-Célula sometida al Ensayo Cometa (EC).

características individuales y/o colectivas, ofreciendo la mayor posibilidad de recoger datos complejos y exactos.

En función de los datos obtenidos, los trabajadores fueron agrupados según su actividad en expuestos directos e indirectos. Los aplicadores de pesticidas o expuestos directos, fueron aquellas personas que en los siete días previos a la toma de muestra sanguínea habían realizado actividades de fumigación. Los trabajadores rurales o expuestos indirectos, comprenden a las personas que residen en la proximidad de los cultivos (a no más de 100 metros de distancia) y realizan diferentes actividades agrícolas distintas a la fumigación: desmalezamiento, siembra, cosecha, etc.

Nuestro estudio pone en evidencia que los trabajadores expuestos directa e indirectamente a las mezclas de pesticidas tienen cambios enzimáticos, modificaciones en el equilibrio oxidativo y daño genotóxico en comparación con los controles.

■ TRABAJADORES DE CULTIVOS DE GRANOS (CULTIVOS EXTENSIVOS)

En los últimos 35 años la superficie sembrada de oleaginosas ha aumentado en un 462%, siendo la soja el cultivo predominante. En la provincia de Santa Fe, las rotaciones más frecuentes son: soja - trigo y, en algunos casos girasol - maíz - soja en esa secuencia. Sin embargo, los cereales que compiten con las oleaginosas en el uso del suelo han disminuido más del 50% (Carrero, 2007). Sin dudas, en la "pampa húmeda", se ha adoptado un modelo de "especialización" en la producción de esta oleaginosa que se expande rápidamente hacia regiones extrapampeanas o áreas consideradas como tierras marginales para este tipo de agricultura.

Las tierras del norte de la provincia de Santa Fe han sido incorporadas a la

agricultura de "tipo pampeana" desde la segunda mitad de la década del '90 reemplazando este modelo a otras actividades agropecuarias. Así, en el departamento General Obligado la soja ha reemplazado a otros cultivos tradicionales como el algodón, mientras que en el departamento 9 de julio el avance de la soja se ha hecho sobre todo a expensas de la tala indiscriminada de los bosques nativos y en el departamento Vera, el incremento se produjo fundamentalmente por el reemplazo de tierras dedicadas a la ganadería o a la explotación mixta y a la canalización parcial de los humedales de los "bajos submeridionales" del norte santafesino.

Este grupo incluyó la evaluación mediante biomarcadores de exposición, de estrés oxidante y de genotoxicidad de 48 personas que viven y trabajan en los departamentos San Cristóbal, Las Colonias, San Javier y Garay (provincia de Santa Fe, Argentina). El grupo control estuvo compuesto por 50 donantes con condiciones socio-demográficas semejantes pero que no realizaban actividades laborales relacionadas con la exposición a pesticidas. Todas las personas incluidas pertenecían a la misma área geográfica.

El muestreo tanto de los trabajadores como de los controles se llevó a cabo en el período de mayor actividad entre los meses de noviembre a abril de los años 2008, 2009 y 2010.

Los trabajadores expuestos (aplicadores de pesticidas), fueron aquellas personas que en los siete días previos a la toma de muestra sanguínea habían realizado actividades de pulverización de agroquímicos en la zona de cultivos extensivos.

El acercamiento a la población se logró a través de los SAMCos (Servicio para la Atención Médica de la Comunidad) de las distintas comunidades rurales, que brindaron la conexión con pobladores del lugar, con el fin de ex-

plicarles los alcances del estudio y en una segunda instancia poder realizar la encuesta, recibir el consentimiento informado y realizar las extracciones de las muestras tanto sanguínea como de células de descamación de la cavidad bucal.

Nuestros resultados demuestran que las alteraciones del sistema de defensa antioxidante, la peroxidación lipídica y el balance redox observadas en los aplicadores de cultivos extensivos se correlacionan con el daño del ADN en los linfocitos y en las células bucales. El tamaño de la muestra analizada aunque limitado, es representativo y las alteraciones halladas en este estudio podrían ser vinculadas a posibles efectos adversos en la salud derivados de la toxicidad crónica de mezclas de plaguicidas.

■ CONSIDERACIONES GENERALES

La exposición a plaguicidas es uno de los riesgos laborales más importantes en los países en desarrollo (Coronado y cols., 2004). Se ha prestado especial interés a la exposición ocupacional a los pesticidas con el fin de identificar los peligros que implica el uso de plaguicidas, poder establecer métodos seguros para su manipulación y establecer medidas de vigilancia sanitaria.

La exposición a plaguicidas en el ámbito rural tiene como patrón general el uso simultáneo de mezclas complejas, lo cual hace difícil determinar las consecuencias debido a posibles y/o desconocidos efectos sinérgicos o antagonísticos. Si bien se dispone de información sobre la genotoxicidad de los plaguicidas utilizados, hay insuficientes datos sobre los efectos genotóxicos de las mezclas complejas. Las mezclas de plaguicidas no solo implican el uso regular de un gran número de principios activos diferentes, sino también de otras sustancias químicas, por ejemplo los coadyuvantes, que pueden variar su toxicidad potencial. Las evaluaciones

realizadas para cada producto previo a su comercialización proporcionan la seguridad de que sin umbral, no se comercializaran genotoxinas ADN-reativas. Estas estrategias de prueba utilizadas son generalmente consideradas como altamente eficientes en la identificación de mutágenos *in vivo* (Ashby y cols., 1996). Sin embargo, siempre hay cierta incertidumbre en la extrapolación de las pruebas de toxicidad para la población humana expuesta. Por lo tanto, serían de enorme valor estudios adecuadamente diseñados de seguimiento posventa, para la evaluación continua de los riesgos de exposición a los pesticidas (Bull y cols., 2006).

La exposición ocupacional a las mezclas de plaguicidas ha sido asociada con un aumento de estrés oxidativo y daño genotóxico (Simoniello y cols., 2008, 2010). El daño inducido por los plaguicidas dependería del grado de exposición: los resultados francamente positivos se registraron en las poblaciones con altos niveles de exposición, fundamentalmente en trabajadores que descuidan las medidas de seguridad durante la temporada de pulverización (Bolognesi y cols., 2011) y además, la exposición crónica a bajas dosis de mezclas complejas de plaguicidas provocaría efectos acumulativos como hemos comprobado en este trabajo de Tesis.

En general, los estudios de biomonitorio de poblaciones expuestas a plaguicidas son bastante específicos, ya que las diferentes poblaciones tienen distintos estilos de vida, hábitos alimentarios, condiciones climáticas y ambientales y están expuestas a diferentes mezclas de plaguicidas. Esto también podría explicar por qué algunos estudios han encontrado un aumento de daño genético en poblaciones expuestas a pesticidas, mientras que en otros los resultados fueron negativos, aunque el nivel de exposición pueda ser considerado como significativo (Grover y cols., 2003).

El mal uso de los agroquímicos en los diversos sectores de la agricultura a menudo ha sido asociado en todo el mundo, con problemas de salud y contaminación ambiental (Soares y cols., 2003; Mancini y cols., 2005; Remor y cols., 2009) en especial en los países en desarrollo donde además se observa un frágil o hasta totalmente ausente marco regulatorio en el uso de plaguicidas, que podría constituir una de las principales razones de la elevada incidencia de intoxicaciones por estos compuestos en estos países (Konradsen y cols., 2003). La provincia de Santa Fe dispone de la Ley de Productos Fitosanitarios N° 11273/97 que regula la elaboración, formulación, transporte, almacenamiento, distribución, fraccionamiento, expendio, aplicación y destrucción de envases de productos fitosanitarios. Sin embargo, el cumplimiento de la misma por parte de los actores involucrados (proveedores, productores y control de policía de Estado) es sumamente débil: se expenden los productos sin la receta agronómica adecuada, se aplican sin supervisión profesional y no se toman en cuenta las medidas protectivas necesarias (Poletta y cols., 2010).

En referencia a la ausencia de equipos de protección personal, Guivant (1994) señala: *“El escape colectivo a las referencias al peligro y a los accidentes es una de las razones por las cuales los agricultores rechazan las recomendaciones sobre las medidas de seguridad. Seguir tales cuidados podría implicar un reconocimiento del peligro que se pretende neutralizar”*. Otras importantes prácticas laborales tampoco son consideradas por los aplicadores: las condiciones climáticas (como por ejemplo temperatura y vientos en el momento de pulverizar), los cuidados al momento del lavado de los equipos y la disposición de los envases, que permanecen durante largos periodos en el campo sin tratamiento alguno.

En algunos sectores productivos, principalmente en los cultivos hortíco-

las, se han podido observar como determinantes de exposición: bajos niveles de educación de la población rural, falta de información de los peligros que ocasiona su manejo y tecnologías de pulverización inadecuadas, como por ejemplo el uso de equipos de fumigación defectuosos. Debe considerarse que la formación en prácticas de seguridad en el manejo de los pesticidas y la inadecuada protección personal durante la pulverización de los agroquímicos es un patrón de comportamiento generalizado en todo tipo de cultivo y de condiciones socio-culturales en nuestra provincia, como también en otras regiones del país en las que se han evaluado las prácticas laborales de los trabajadores rurales (Lanteri y cols., 2009). Esto desempeñaría sin lugar a dudas, un papel trascendental en el escenario de la exposición crónica de los trabajadores rurales. En consecuencia, hay una urgente necesidad de transferir conocimientos a las personas que trabajan con los pesticidas sobre los riesgos potenciales de la exposición y la importancia de utilizar medidas de protección.

Las creencias erróneas de los agricultores acerca de la toxicidad de los plaguicidas, la falta de atención a las precauciones de seguridad, los riesgos que se generan en el ambiente, la información sobre primeros auxilios, el uso de equipos de fumigación defectuosa o la falta de mantenimiento adecuado de los equipos de pulverización, y la falta del equipo de protección adecuado durante la manipulación de plaguicidas también ha sido planteado por otros autores (Damalas y cols., 2006a, 2006b; Chalermphol y Shivakoti, 2009; Plianbangchang y cols., 2009; Sosan y Akingbohunge, 2009).

Teniendo en cuenta los daños a nivel oxidativo y en el material genético que han sido observados en la exposición crónica a plaguicidas (Bull y cols., 2006; Limón-Pacheco y Gonsabatt, 2009; Bolognesi y cols., 2011), a la latencia de los efectos adversos y

la supuesta falta de conciencia de estos efectos por parte de algunos agricultores, se hace imperativo implementar programas que permitan la comunicación clara de los potenciales peligros del uso de plaguicidas. Diversas investigaciones han subrayado a menudo la necesidad de aumentar la conciencia de los agricultores sobre las consecuencias del uso de plaguicidas peligrosos y la importancia de los programas de comunicación y educación con el objetivo de reducir el riesgo (Ibitayo, 2006; Hashemi y cols., 2008; Oluwole y Cheke, 2009; Sosan y Akingbohunbe de 2009; Damalas y Hashemi, 2010).

El primer paso en el desarrollo de programas sobre la reducción del peligro de los plaguicidas es identificar el grado del problema, mediante la investigación de los conocimientos de los agricultores, actitudes y percepciones sobre prácticas de seguridad y manejo de plaguicidas.

■ CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el trabajo desarrollado hasta el presente es posible destacar que:

*La exposición laboral a plaguicidas, tanto en cultivos intensivos como extensivos de la región Centro-Norte de la provincia de Santa Fe, es la principal fuente de estrés oxidativo y daño al ADN en individuos expuestos.

*La ausencia del uso de medidas de protección durante la manipulación de plaguicidas, la antigüedad laboral y las distintas mezclas utilizadas, son factores fundamentales determinantes del impacto de la exposición.

Por lo tanto:

a) se debe recomendar a los agricultores el uso de medidas de protección durante todo tipo de manipulación de plaguicidas;

b) se propone que los individuos expuestos sean monitoreados de manera frecuente para minimizar o reducir potenciales efectos dañinos de los pesticidas en el ADN;

c) se debe continuar con la evaluación de los riesgos asociados con la exposición a pesticidas en la población expuesta de nuestro país.

■ GLOSARIO

Aberraciones cromosómicas: Las aberraciones cromosómicas son cambios estructurales y/o numéricos fácilmente observables en el estadio de metafase del ciclo celular. Tienen su origen en procesos de roturas a nivel de la estructura del cromosoma (procesos clastogénicos y/o aneunogénicos) no reparadas o mal reparadas. El tipo y la frecuencia dependen de la exposición genotóxica, del periodo del ciclo celular en el que se indujo la lesión y de los tipos de reordenamientos que se visualicen.

Ensayo cometa: También conocido como ensayo de electroforesis en gel de una sola célula, es una metodología sencilla y sensible para la detección de daño de simple y/o doble cadena en el ADN en células eucariotas. Tiene amplia aceptación como un método estándar para evaluar daño y reparación en el ADN y biomonitoreo de poblaciones expuestas.

Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa: Es una enzima del tipo transferasa codificada en los seres humanos por el gen HPRT1. Cataliza la conversión de hipoxantina en inosina monofosfato y de guanina en guanosina monofosfato. En la reacción se transfiere el grupo 5-fosforibosil a la purina. HGPRT juega un papel central en la generación de nucleótidos de purina a través del "mecanismo de salvataje de purinas".

Intercambio de cromátides hermanas: Implica el intercambio recíproco de

material cromosómico entre las cromátidas hermanas de un mismo cromosoma. Tales intercambios se pueden detectar citológicamente después de la incorporación de bromo desoxiuridina (un análogo de la timina) en los cromosomas en replicación.

Micronúcleos: Son el producto de una ruptura (alteración estructural) o la pérdida de un cromosoma completo (alteración numérica), que se transforman en fragmentos de cromatina extranuclear, rodeados de su propia membrana. Se puede realizar en distintos tejidos (sangre, mucosa, exudados, orina) y se utilizan mucho en biomonitoreo. Se encuentra descrita en la literatura la relación entre el incremento de la frecuencia de micronúcleos y los procesos neoplásicos (cáncer) aunque no está claro si la aparición de micronúcleos es causa del proceso o consecuencia del mismo.

SAMCo: El Servicio para la Atención Médica de la Comunidad (conocido también por su sigla SAMCo) es un sistema creado y promovido por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social de la provincia de Santa Fe. La norma fue establecida en 1967 a través de la ley N° 6312/67. El propósito del plan es lograr una combinación de aportes entre el gobierno provincial y la comunidad de cada pueblo para la atención de salud de toda la población, con el concurso de profesionales que ejercen en ella.

■ AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su profundo agradecimiento a la Prof. Elisa C. Kleinsorge, por su invaluable colaboración y participación en el desarrollo de este trabajo científico. Para el desarrollo de este trabajo fueron esenciales los subsidios UBACYT 20020100100123 2011-2014 de la Universidad de Buenos Aires y PI 09-50 (2009-2012) de la Universidad Nacional de Litoral.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Natarajan AT, Norppa H, Shuker DE, Tice R, Waters MD, Aitio A. (2000). IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *International Programme on Chemical Safety. Mutat. Res.* 463: 111-172.
- Arcury TA, Quandt SA, Cravey AJ, Elmore RC, Russell GB. (2001). Farmworker reports of pesticide safety and sanitation in the work environment. *Am. J. Ind. Med.* 39: 487-498.
- Arcury TA, Quandt SA, Rao P, Doran AM, Snively BM, Barr DB. (2005). Organophosphate pesticide exposure in farmworker family members in western North Carolina and Virginia: case comparisons. *Hum. Organ.* 64: 40-51.
- Arcury TA, Grzywacz JG, Davis SW, Barr DB, Quandt SA. (2006). Organophosphorus pesticide urinary metabolite levels of children in farmworker households in eastern North Carolina. *Am. J. Ind. Med.* 49: 751-760.
- Ashby J, Waters MD, Preston J et al. (1996). IPCS harmonization of methods for the prediction and quantification of human carcinogenic/mutagenic hazard, and for indicating the probable mechanism of action of carcinogens. *Mutat. Res.* 352: 153-157.
- Banerjee BD, Seth V, Bhattacharya A, Pasha ST, Chakraborty AK. (1999). Biochemical effects of some pesticides on lipid peroxidation and free-radical scavengers. *Toxicol. Lett.* 107: 33-47.
- Benencia R. (1997). Área Hortícola Bonaerense, cambios en la producción y su incidencia en los sectores sociales. Buenos Aires: La Colmena.
- Bernard AM. (1995). Biokinetics and stability aspects of biomarkers: recommendation for applications in population studies. *Toxicology* 101: 65-71.
- Boffetta P. (1995). Sources of bias, effect of confounding in the application of biomarkers to epidemiological studies. *Toxicol. Lett.* 77: 235-238.
- Bolognesi C. (2003). Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutat. Res.* 543: 251-272.
- Bolognesi C, Creus A, Ostrosky-Wegman P, Marcos R. (2011). Micronuclei and pesticide exposure. *Mutagenesis* 26: 19-26.
- Bull S, Fletcher K, Boobis AR, Battershill JM. (2006). Evidence for genotoxicity of pesticides in pesticide applicators: a review. *Mutagenesis* 21: 93-103.
- Burke T. (2006). Human Biomonitoring for Environmental Chemicals. This PDF is available from the National Academies Press at: <http://www.nap.edu/catalog/11700.html>. Committee on Human Biomonitoring for Environmental Toxicants, National Research Council.
- Carpenter DO, Arcaro K, Spink DC. (2002). Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environ. Health Perspect.* 110: 25-42.
- Carrero D. (2007). Norte de la Provincia de Santa Fe, Provincia del Chaco, Provincia de Santiago del Estero. En: La problemática de los agroquímicos y sus envases, su incidencia en la salud de los trabajadores, la población expuesta y el ambiente. Estudio colaborativo multicéntrico. Ministerio de Salud. Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable: OPS: AAMMA, 247-268, ISBN 978-987-96256-7-5, Buenos Aires.
- Castignani MI, Arregui MC, Pelatti NS. (2004). Estimación de contaminación por plaguicidas con indicadores ambientales y económicos en huertas de tomate en Santa Fe. *Revista FAVE Ciencias Agrarias* 3: 1-2.
- Cavieres MF, Jaeger J, Porter W. (2002). Developmental toxicity of a commercial herbicide mixture in mice: I. Effects on embryo implantation and litter size. *Environ. Health Perspect.* 110: 1081-1085.
- Cencig G, Villar J, Keller O. (2009). Evaluación del comportamiento de cultivares de trigo pan en el centro de Santa Fe. Campaña 2008. <http://www.inta.gov.ar/rafaela/info/documentos/miscelaneas/>
- Chalermphol J, Shivakoti GP. (2009). Pesticide use and prevention practices of tangerine growers in northern Thailand. *J. Agr. Educ. Ext.* 15: 21-38.
- Coronado GD, Thompson B, Strong L, Griffith WC, Islas I. (2004). Agricultural task and exposure to organophosphate pesticides among farmworkers. *Environ. Health Perspect.* 112: 142-147.
- Cocker J, Mason HJ, Garfitt SJ, Jones K. (2002). Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. *Toxicol. Lett.* 134: 97-103.
- Cooper SP, Darrah AR, Vernon SW, Stallones L, MacNaughton N, Robison T. (2001). Ascertainment of pesticide exposures of migrant and seasonal farmworker children: findings

- from focus groups. *Am. J. Ind. Med.* 40: 531-537.
- Damalas CA, Georgiou EB, Theodorou MG. (2006a). Pesticide use and safety practices among Greek tobacco farmers: A survey. *Int. J. Environ. Health Res.* 16: 339-348.
- Damalas CA, Theodorou MG, Georgiou EB. (2006b). Attitudes towards pesticide labelling among Greek tobacco farmers. *Int. J. Pest. Manag.* 52: 269-274.
- Damalas CA, Hashemi SM. (2010). Pesticide risk perception and use of personal protective equipment among young and old cotton growers in northern Greece. *Agrociencia* 44: 363-371.
- Delescluse C, Ledirac N, Li R, Piechocki MP, Hines RN, Gidrol X. (2001). Induction of cytochrome P450 1A1 gene expression, oxidative stress, and genotoxicity by carbaryl and thiabendazole in transfected human HepG2 and lymphoblastoid cells. *Biochem. Pharmacol.* 61: 399-407.
- Dor F, Dab W, Empereur-Bissonnet P, Zmirou D. (1999). Validity of biomarkers in environmental health studies: The case of PAHs and benzene. *Critical Rev. Tox.* 29: 129-168.
- Elmore RC, Arcury TA. (2001). Pesticide exposure beliefs among Latino farmworkers in North Carolina's Christmas tree industry. *Am. J. Ind. Med.* 40: 153-160.
- Fairbairn DW, Olive PL, O'Neill KL. (1995). The comet assay: a comprehensive review. *Mutat. Res.* 339: 37-59.
- FAO/WHO Joint Meeting on Pesticide Specifications (JMPS) Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides. FAO, 2006, <http://faostat.fao.org/>
- Fenske RA, Kissel JC, Lu C, Kalman DA, Simcox NJ, Allen EH. (2000). Biologically based pesticide dose estimates for children in an agricultural community. *Environ. Health Perspect.* 108: 515-520.
- Feron VJ, Cassee FR, Groten JP, van Vliet PW, van Zorge JA. (2002). International issues on human health effects of exposure to chemical mixtures. *Environ. Health Perspect.* 110: 893-899.
- Fontanetto H, Keller O, Belotti L, Giailevra D, Negro C. (2009). Rendimientos de maíces de segunda fecha de siembra. EEA Rafaela. Campaña 2008/09. Información técnica de cultivos de verano. Publicación miscelánea. EEA INTA Rafaela 115: 11-14.
- Goldman L, Eskenazi B, Bradman A, Jewell NP. (2004). Risk behaviors for pesticide exposure among pregnant women living in farmworker households in Salinas, California. *Am. J. Ind. Med.* 45: 491-499.
- Grandjean P. (1995). Biomarkers in Epidemiology. *Clin. Chem.* 41: 1800-1803.
- Griehop JJ, Stiles MC, Villanueva N. (1996). Prevention and resiliency: A cross-cultural view of farmworkers' and farmers' beliefs about work safety. *Hum. Organ.* 55: 25-32.
- Hagmar L, Stromberg U, Tinnerberg H, Mikoczy Z. (2001). The usefulness of cytogenetic biomarkers as intermediate endpoints in carcinogenesis. *Int. J. Hygiene Environ. Health* 204: 43-47.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. (1989). *Free radicals in biology and medicine*, 2nd Edition. Clarendon, Oxford: Oxford University Press.
- Halliwell B. (2002). Effect of diet on cancer development: is oxidative DNA damage a biomarker? *Free Rad. Biol. Med.* 32: 968-974.
- Hashemi SM, Mokhtarnia M, Erbaugh JM, Asadi A. (2008). Potential of extension workshops to change farmers' knowledge and awareness of IPM. *Sci. Total Environ.* 407: 84-88.
- Hernández-Valero MA, Jones LA, Hajek RA. (2003). Potential pathways of exposure for DDE and mirex and reported health problems in Mexican-American migrant and seasonal farmworker children residing in Texas. *J. Children's Health* 1: 241-255.
- Heath A, Vale J. (1992). Clinical presentation and diagnosis of acute organophosphate insecticide and carbamate poisoning. En: *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*, Ballantyne B, Marrs T. (Eds.). Oxford: Butterworth, pp. 513-519.
- Hertzberg RC, Teuschler LK. (2002). Evaluating quantitative formulas for dose-response assessment of chemical mixtures. *Environ. Health Perspect.* 110: 965-970.
- HSE. (2000). *Medical Aspects of work-related exposure to organophosphates*. Guidance note MS17: Health and Safety Executive. Sudbury Suffolk: HSE Books.
- IPCS. (1993). *Environmental Health Criteria 155. Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles*, Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety, pp. 1-57.
- Ibitayo OO. (2006). Egyptian farmers' attitudes and behaviors regarding agricultural pesticides: Implications for pesticide risk communication. *Risk Anal.* 26: 989-995.

- Jeyaratnam J. (1990). Acute pesticide poisoning: A mayor global health problem. *World Health Sts. Q.* 43: 139-144.
- Kamel F, Hoppin JA. (2004). Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environ. Health Perspect.* 112: 950-958.
- Konradsen F, van der Hoek W, Cole DC, Hutchinson G, Daisley H, Singh S, Eddleston M. (2003). Reducing acute poisoning in developing countries-options for restricting the availability of pesticides. *Toxicology* 192: 249-261.
- Lence SH. (2010). The Agricultural Sector in Argentina. The Argentina: Major Trends and Recent Developments. Chapter 14. Staff General Research Papers, Iowa State University, Department of Economics.
- Lichtenberg E, Zimmerman R. (1999). Adverse health experiences, environmental attitudes, and pesticide usage behavior of farm operators. *Risk Anal.* 19: 283-294.
- Limón-Pacheco J, Gonsbatt ME. (2009). The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. *Mini review. Mutat. Res.* 674: 137-147.
- Mandel JS, Alexander BH, Baker BA, Acquavella JF, Chapman P, Honeycutt R. (2005). Biomonitoring for farm families in the Farm Family Exposure Study. *Scand. J. Work Environ. Health* 31: 98-104.
- Mancini F, Van Bruggen AHC, Jiggins JLS, Ambatipudi AC, Murphy H. (2005). Acute pesticide poisoning among female and male cotton growers in India. *Int. J. Occup. Environ. Health* 11: 221-232.
- Martínez R, Gratton TB, Coggin C, Rene A, Waller W. (2004). A study of pesticide safety and health perceptions among pesticide applicators in Tarrant County, Texas. *J. Environ. Health* 66: 34-37.
- McCauley LA, Lasarev MR, Higgins G, Rothlein J, Muniz J, Ebbert C. (2001). Work characteristics and pesticide exposures among migrant agricultural families: a community-based research approach. *Environ. Health Perspect.* 109: 533-538.
- McCauley LA, Michaels S, Rothlein J, Muniz J, Lasarev M, Ebbert C. (2003). Pesticide exposure and self-reported home hygiene: practices in agricultural families. *AAOHN J.* 51: 113-119.
- Ministerio de la Producción, ingreso (2010) <http://www.santafe.gov.ar/mprod.html>
- Muñoz R. (2010). Estación Experimental Agropecuaria Rafaela. Información técnica de trigo y otros cultivos de invierno, campaña 2010. INTA Publicación Miscelánea 116: 79-86.
- Murgia E, Ballardín M, Bonassi E, Rossi AM, Barale R. (2008). Validation of micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes as early cancer risk biomarker in a nested case-control study. *Mutat. Res.* 639: 27-34.
- Muscat JE. (1996). Epidemiological reasoning and biological rationale. *Biomarkers* 1: 144-145.
- Oluwole O, Cheke RA. (2009). Health and environmental impacts of pesticide use practices: a case study of farmers in Ekiti State. *Nigeria. Int. J. Agr. Sustain.* 7: 153-163.
- Perry MJ, Marbella A, Layde PM. (2000). Association of pesticide safety knowledge with beliefs and intentions among farm pesticide applicators. *J. Occup. Environ. Med.* 42: 187-193.
- Perry MJ, Layde PM. (2003). Farm pesticides: outcomes of a randomized controlled intervention to reduce risks. *Am. J. Prev. Med.* 24: 310-315.
- Poletta GL, Larriera A, Siroski P, Kleinsorge E, Mudry MD. (2010). Integral approach of Glyphosate-induced alterations in a South American caiman species. En: Piotrowski KD. (Ed.): *Herbicides: Properties, Crop Protection and Environmental Hazards*. New York: Nova Science Publishers.
- Plianbangchang P, Jetiyanon K, Wittayaarekul S. (2009). Pesticide use patterns among small-scale farmers: A case study from Phitsanulok, Thailand. *SE Asian J. Trop. Med. Public Health* 40: 401-410.
- Propersi P. (2006). Persistencia y cambio de las unidades de producción hortícola en el cinturón verde del Gran Rosario. *Mundo agrario. Revista de estudios rurales*, 7, 13, segundo semestre. http://163.10.30.203:8080/mundo_agrario/numeros/folder.2006-11-22.5328005731/propersi (Junio 2008).
- Propersi P, Albanesi R, Burzacca L, Carrancio L, Duré L. (2008). Discriminación y salud en el sector rural: condiciones laborales de la población del cinturón verde del Gran Rosario. V Semana Argentina de la Salud y Seguridad en el Trabajo. 28 al 30 de abril, ciudad de Buenos Aires. http://www.srt.gov.ar/super/eventos/Semana2008/disertaciones/Martes29/1750/6_UNR.pdf (Junio 2008).
- Quandt SA, Arcury TA, Austin CK, Savedra R. (1998). Farmworker and farmer perceptions of farmworker

- agricultural chemical exposure in North Carolina. *Hum. Organ.* 57: 359-368.
- Quandt SA, Arcury TA, Austin CK, Cabrera LF. (2001). Preventing occupational exposure to pesticides: using participatory research with Latino farmworkers to develop an intervention. *J. Immigr. Health* 3: 85-96.
- Quandt SA, Arcury TA, Mellen BG, Rao P, Camann DE, Doran AM. (2002). Pesticides in wipes from farmworker residences in North Carolina. En: *Proceedings of the 9th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, Monterrey, CA (Levin H, ed). Santa Cruz, CA: Indoor Air, pp. 900-905.
- Quandt SA, Arcury TA, Rao P, Snively BM, Camann DE, Doran AM. (2004). Agricultural and residential pesticides in wipe samples from farmworker family residences in North Carolina. *Environ. Health Perspect.* 112: 382-387.
- Rajapakse N, Ong D, Kortenkamp A. (2001). Defining the impact of weakly estrogenic chemicals on the action of steroidal estrogens. *Toxicol. Sci.* 60: 296-304.
- Remor AP, Totti CC, Moreira DA, Dutra GP, Heuser VD, Boeira JM. (2009). Occupational exposure of farm workers to pesticides: biochemical parameters and evaluation of genotoxicity. *Environ. Int.* 35: 273-278.
- Rodríguez AR, Lenardon AL. (2007). Provincia Santa Fe Sur. En: *La problemática de los agroquímicos y sus envases, su incidencia en la salud de los trabajadores, la población expuesta y el ambiente. Estudio colaborativo multicéntrico*. Ministerio de Salud. Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable, Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable: OPS: AAMMA, 247-268, ISBN 978-987-96256-7-5, Buenos Aires.
- Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. (2001). Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev. Cubana Med. Milit.* 30: 36-44.
- Salazar MK, Napolitano M, Scherer JA, McCauley LA. (2004). Hispanic adolescent farmworkers' perceptions associated with pesticide exposure. *West J. Nurs. Res.* 26: 146-166.
- Schatzkin A, Freedman LS, Schiffman MH, Dawsey SJ. (1990). Validation of intermediate endpoints in cancer research. *JNCI* 82: 1746-1752.
- Schulte PA, Perera FP. (1993). Validation. En: Schulte PA, Perera FP (Eds.). *Molecular epidemiology: principles and practices*, San Diego, CA, Academic Press, pp. 79-107.
- SI.NA.V.E. (2003). <http://www.deis.gov.ar>
- Simoniello MF, Kleinsorge EC, Scagnetti JA, Grigolato RA, Poletta GL, Carballo MA. (2008). DNA damage in workers occupationally exposed to pesticide mixtures. *J. Appl. Toxicol.* 28: 957-965.
- Simoniello MF, Kleinsorge EC, Scagnetti JA, Mastandrea C, Grigolato RA, Paonessa AM, Carballo MA. (2010). Biomarkers of cellular reaction to pesticide exposure in a rural population. *Biomarkers* 15: 52-60.
- SINITOX (2003). *Sistema Nacional de Informações Tóxico-farmacológicas. Casos Registrados de Intoxicação Humana e Envenenamento*. Brasil, Rio de Janeiro: SINITOX. Disponible en internet: <http://www.fiocruz.br/sinitox/2003/umanalise2003.htm> [Acceso el 30/04/2007].
- Soares W, Almeida RMVR, Moro S. (2003). Rural work and risk factors associated with pesticide use in Minas Gerais, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 19: 1117-1127.
- Sosan MB, Akingbohunbe AE. (2009). Occupational insecticide exposure and perception of safety measures among cacao farmers in southwestern Nigeria. *Arch. Environ. Occup. Health.* 64: 185-193.
- U.S. EPA. (2000). *Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures*. EPA 630-R-00-002. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- U.S. EPA. (2003). *Framework for Cumulative Risk Assessment*. EPA/600/P-02/001F. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- Vaughan E. (1993). Chronic exposure to an environmental hazard: risk perceptions and self-protective behavior. *Health Psychol.* 12: 74-85.
- Toraason M, Albertini R, Bayard S, Bigbee W, Blair A, Boffetta P. (2004). Applying new biotechnologies to the study of occupational cancer a workshop summary. *Environ. Health Perspect.* 112: 413-416.
- Vigliola MI. (1991). *Manual de horticultura*, Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires. Editorial Hemisferio Sur, Buenos Aires.
- Welshons W, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. (2003). Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ. Health Perspect.* 111: 994-1006.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Revista CIENCIA E INVESTIGACION

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), es una revista de divulgación científica y tecnológica destinada a educadores, estudiantes universitarios, profesionales y público en general. La temática abarcada por sus artículos es amplia y va desde temas básicos hasta bibliográficos: actividades desarrolladas por científicos y tecnólogos, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías, obituarios y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión en versión on line (www.aargentinapciencias.org)

PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo podrá presentarse vía correo electrónico, como documento adjunto, escrito con procesador de texto word (extensión «doc») en castellano, en hoja tamaño A4, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm en cada lado, letra Time New Roman tamaño 12. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y las leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final en página sin numerar. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos acompañar el trabajo con un glosario de los términos que puedan resultar desconocidos para los lectores no especialistas en el tema.

La primera página deberá contener: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen y lugar de trabajo, correo electrónico de uno solo de los autores (con asterisco en el nombre del autor a quién pertenece), al menos 3 palabras claves en castellano y su correspondiente traducción en inglés. La segunda página incluirá un resumen o referencia sobre el trabajo, en castellano y en inglés, con un máximo de 250 palabras para cada idioma. El texto del trabajo comenzará en la tercera página y finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La extensión de los artículos que traten temas básicos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario, bibliografía y leyendas). Otros artículos relacionados con actividades científicas, bibliografías, historia de la ciencia, crónicas o notas de actualidad, etc. no deberán excederse de 6.000 palabras.

El material gráfico se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas en forma correlativa independiente de las figuras (Ej. Tabla 1). En el caso de las ilustraciones que no sean originales, éstas deberán citarse en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura... o Tabla..., en negrita y tamaño de letra 14). Es importante que las figuras y cualquier tipo de ilustración sean de buena calidad. La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, año de publicación entre paréntesis, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen y página. Ej. Benin L.W., Hurste J.A., Eigenel P. (2008) The non Lineal Hypercycle. Nature 277, 108 – 115.

Se deberá acompañar con una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación (conteniendo correo electrónico y teléfono) y remitirse a cualquiera de los siguientes miembros del Colegiado Directivo de la AAPC: abaladi@dna.uba.ar - nidiabasso@yahoo.com - miguelblesa@yahoo.es – xammar@argentina.com - sarce@cnea.gov.ar y con copia a secretaria@aargentinapciencias.org

Quienes recepcionen el trabajo acusarán recibo del mismo y lo elevarán al Comité Editorial. Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobados para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) deberá ser nuevamente enviada por los autores.

¡¡Oferta!!
Pipetas y
Artículos
Plásticos

buenaconexión publicidades



ThermoForma

ThermoLabsystems



Nikon



ThermoSorvall



ThermoSorvall



Para encontrar todas las soluciones
en instrumental, no hace falta investigar.

 **microlat**
instrumental científico

Carlos Pellegrini 755 - Pto 9 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel/Fax: 4326 5205 - 4322 6341 - www.microlat.com.ar



Thermo

TMC



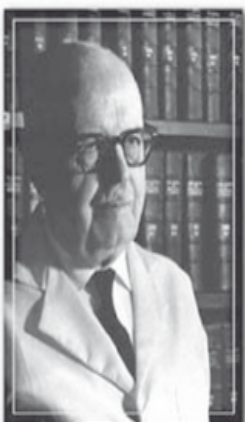
FOTODYNE

conviron

HITACHI



Molecular Devices



Dr. Bernardo A. Houssay

Instituto de Biología y Medicina Experimental

IBYME

El Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), asociado al CONICET, fue fundado por el Dr. Bernardo A. Houssay en 1944. Su misión es impulsar el conocimiento en diversas áreas como: oncología, endocrinología, reproducción, neurociencias, comportamiento, inmunopatología y biotecnología. Todo ello está orientado a ampliar el conocimiento de los principios fundamentales que rigen el funcionamiento de los seres vivos y desarrollar aplicaciones tecnológicas en el área de la biomedicina.

IByME - CONICET - Vuelta de Obligado 2490 - Buenos Aires - Argentina / Tel: 54-11-47832869