



**BIBLIOTECA ELECTRÓNICA**  
**de**  
**GEMINIS PAPELES DE SALUD**

<http://www.herbogeminis.com>



[Inicio](#) [Quienes Somos](#) [Objetivos](#) [Declaraciones](#) [Cáncer y plaguicidas](#) [Glifosato](#)  
[Malformaciones congénitas y agroquímicos](#) [Contacto](#)

[← Toxicidad aguda letal en humanos de los plaguicidas agrícolas: Un estudio de cohorte prospectivo](#)

[Evaluación del daño genético en pobladores de Marcos Juárez expuestos a plaguicidas →](#)

Archivo de la categoría: *Malformaciones congénitas y agroquímicos*

## Estudios Ecológicos (Winchester 2009 y Schreinemachers 2003) sobre exposición a agroquímicos y malformaciones congénitas

[17 octubre, 2011](#)

Entre los recursos de análisis con los que cuenta la Epidemiología se encuentran los **Estudios Ecológicos**. Estos son un tipo de estudios donde el objeto de análisis es una población con una característica especial y se analiza la presencia de una enfermedad especial entre poblaciones ecológicamente diferentes, no se considera la exposición a nivel individual, el análisis es poblacional

### Agroquímicos en agua de superficie y Malformaciones Congénitas en los Estados Unidos

*Agrichemicals in surface water and birth defects in the United States.*

Winchester PD, Huskins J, Ying J. *Acta Paediatr.* 2009 Apr;98(4):664-9. Section of Neonatal-Perinatal Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA.  
[paul.winchester@ssfhs.org](mailto:paul.winchester@ssfhs.org)

Los EEUU tienen un control de contaminantes de fuente de agua dulce que proveen al consumo humano muy desarrollado y estricto. Una agencia pública evalúa la calidad del agua y sus datos ofrecen el más completo análisis a escala nacional de la ocurrencia y las concentraciones de plaguicidas en arroyos y aguas superficiales. Y se considera que la presencia de pesticidas en las aguas superficiales es un indicador importante de los niveles de exposición humana a pesticidas. Accediendo a esos registros el grupo del Dr. Winchester pudo establecer canales endémicos mensuales de los años 1996 al 2002, con los niveles de concentración de atrazina, nitratos y otros pesticidas.

La atrazina es un herbicida muy utilizado para evitar malezas de hojas anchas sobretodo en los cultivos de maíz (también sorgo y caña de azúcar). Está prohibido en la Unión Europea por la facilidad con que contamina las fuentes de agua potable y sus conocidos efectos perjudiciales para

la salud y el ambiente.

**Con los datos de la concentración promedio de estos seis años establecieron un grafico mensual con las distintas concentraciones de contaminantes, que son mucho más elevadas en los meses de la primavera boreal, época de pulverizaciones intensas en los EEUU (atrazina tiene 1.31ug/l de abril a julio mientras en los otros meses tiene menos de 0.16ug/l).**

Y analizaron más 30.110.000 nacimientos ocurridos durante los mismos años, accediendo a los datos del Centro de Control de Enfermedades (CDC) pudieron identificar los que contaban con diagnostico de malformación congénita y los agruparos según la Fecha de la Ultima Menstruación en la madre (FUM en ingles: LMP), fecha en que podemos ubicar el periodo de concepción y desarrollo embriológico, que genera una la ventana de embriolabilidad, momento en que noxas ambientales pueden ocasionar daños irreparables en el nuevo organismo en desarrollo.

**Resultados:** El patrón estacional (primavera) de aumento de pesticidas en el agua coincidió con una mayor tasa de diversas malformaciones congénitas en los niños cuyas madres tenían FUM en los meses primaverales. Estos resultados fueron estadísticamente significativos; se considero también factores como tabaquismo, consumo de alcohol y diabetes gestacional que no tuvieron incidencia estadística en los resultados.

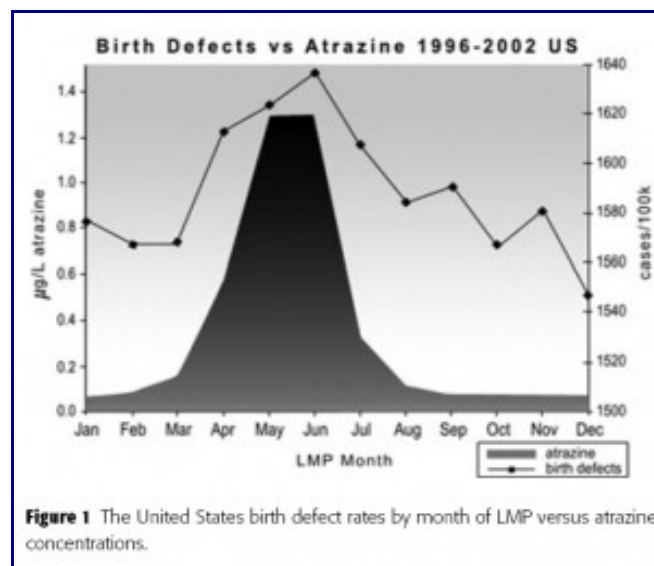


Figure 1 The United States birth defect rates by month of LMP versus atrazine concentrations.

FUM de los niños con malformaciones agrupados según el mes, y atrazina en agua superficial en USA

Este informe ha demostrado que las mujeres con FUM en abril-julio en USA fueron significativamente más propensas a tener hijos con defectos congénitos, con respecto a FUM de otros meses y que la correlación con la concentración de pesticidas en el agua superficial es estadísticamente significativa.

**Conclusión:** Las tasas de defectos de nacimiento en los Estados Unidos son más altas para las mujeres al concebir en la primavera y el verano (madre con FUM entre abril y julio).

Este aumento fue significativo para 11 de las 22 categorías de defectos de nacimiento según datos del CDC de 1996 a 2002.

Una significativa asociación fue hallada entre los meses de mayor riesgo de un defecto de nacimiento (abril-julio) y el aumento de los niveles de atrazina, nitratos y otros pesticidas en el agua superficial.

Un tiempo crítico antes y después de la concepción, puede tener un enlace con picos estacionales en los contaminantes ambientales con asociación con distintos defectos congénitos.

**Nota Reduas:** Este artículo parece contestar una de las preguntas de los equipos de Salud Rural: ¿Cuándo la exposición a agrotóxicos es peligrosa para la salud reproductiva?: En la época de

**fumigaciones, en Argentina es de Octubre a marzo.-** Para leer el artículo completo haga clic aquí: [Atrazina en agua y malformaciones \(2\)](#)

## Malformaciones Congénitas y otros resultados adversos perinatales en cuatro Estados productores de Trigo en Estados Unidos

**Birth malformations and other adverse perinatal outcomes in four U.S. Wheat-producing states.**  
Schreinemachers DM, Environ Health Perspect. 2003 Jul;111(9):1259-64. National Health and Environmental Effects Research Laboratory, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Research Triangle Park, North Carolina 27711, USA. [schreinemachers.dina@epa.gov](mailto:schreinemachers.dina@epa.gov)

Este Estudio Ecológico fue realizado por la Dra. Dina Schreinemachers, investigadora de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de USA, con datos de fuentes demográficas oficiales. Fenoxiherbicidas como el 2.4D, son ampliamente utilizados en los Estados Unidos y Sudamérica para controlar malezas de hoja ancha en cultivos de trigo y mantenimiento de parques. La mayor parte del trigo duro producido en los Estados Unidos se cultiva en Minnesota, Montana, Dakota del Norte y Dakota del Sur, con más del 85% del área tratada con 2,4-diclorofenoxiacético ácido (2,4-D) y 4-cloro-2-ácido metilfenoxiacético (MCPA). Se estudio los resultados perinatales de estos Estados entre 1995 y 1997, y se compararon las tasas de malformaciones congénitas entre condados con alta proporción de superficie cubierta con cultivos de trigo y los que tienen una menor proporción de acres cubiertas con cultivos que utilizan agroquímicos; por lo que se estimó que utilizan menor cantidad de fenoxiherbicidas y su población tendrían menor exposición a 2.4D. Los datos de las agencias oficiales de Salud Pública fueron utilizados para este análisis ecológico. *Es de destacar que se utilizaron en la comparación de poblaciones, a poblaciones rurales con alto trigo contra poblaciones rurales con bajo trigo (rurales vs rurales).*

**Resultados:** Entre 1995 y 1997, en los condados seleccionados nacieron 43.634 niños, 1.9% tuvieron diagnóstico de malformaciones congénitas.

Un aumento significativo de malformaciones congénitas se observaron para la categoría circulatorias y respiratorias, más de 65% en las áreas de alto trigo: odds ratio (OR) = 1,65, IC del 95% intervalo de confianza (IC), 1.07-2.55). Excluyendo las cardíacas este grupo de malformaciones fue más de dos veces más frecuentes en los condados con alto consumo de 2.4D. (OR = 2,03, IC 95%: 1.14-3.59).

Table 3. Developmental outcomes in low-wheat and high-wheat counties for 1995-1997 live births.

Perinatal effect	High wheat counties			Low wheat counties			OR (95% CI)
	N <sub>low</sub>	N <sub>high</sub>	OR (95% CI)	N <sub>low</sub>	N <sub>high</sub>	OR (95% CI)	
Births with any anomaly	506	213	1.37 (1.20-1.55)	393	159	1.04 (0.94-1.15)	1.33
Central nervous system anomalies	93	12	0.89 (0.46-1.62)	25	7	0.67 (0.35-1.28)	0.55
Other central nervous system anomalies	30	5	0.78 (0.38-1.61)	NA	NA	NA	NA
Circulatory/respiratory anomalies	14	28	1.89 (1.07-3.35)	42	24	1.03 (0.70-1.51)	1.71
Heart malformations	40	15	1.29 (0.76-2.15)	21	18	1.02 (0.68-1.54)	1.19
Other circulatory/respiratory anomalies	42	27	2.03 (1.14-3.60)	26	16	2.09 (1.03-4.26)	1.17
Digestive system anomalies	91	24	0.82 (0.59-1.12)	47	15	0.74 (0.51-1.06)	0.84
Ear, eye anomalies	45	14	1.12 (0.62-1.95)	29	18	1.11 (0.75-1.67)	0.8
Limbs/limb anomalies	125	44	1.04 (0.71-1.52)	112	37	0.97 (0.71-1.34)	1.1
Musculoskeletal/tegumentary anomalies	194	NA	NA	25	8	1.08 (0.51-2.28)	NA
Other congenital anomalies	190	25	1.05 (0.65-1.69)	31	28	0.91 (0.57-1.46)	0.6
Musculoskeletal/tegumentary anomalies	142	79	1.59 (1.08-2.32)	79	37	1.45 (0.90-2.33)	0.4
Fetal loss/infantile	19	14	2.43 (1.26-4.71)	12	7	1.06 (0.58-1.93)	7
Chromosomes	22	8	0.84 (0.38-1.88)	NA	NA	NA	NA
Other musculoskeletal/tegumentary anomalies	64	47	1.78 (1.18-2.62)	49	28	1.53 (0.93-2.48)	0.3
Chromosomal	60	17	0.83 (0.50-1.38)	36	11	1.03 (0.67-1.57)	0.4
Other cytogenetic	22	18	1.62 (0.52-4.81)	NA	NA	NA	NA
Other chromosomal anomalies	26	7	0.88 (0.32-2.46)	NA	NA	NA	NA
Other congenital anomalies	389	42	0.88 (0.69-1.12)	113	28	0.98 (0.70-1.37)	0.8
Infantile age < 37 weeks	2,304	700	1.09 (0.89-1.33)	1,277	478	1.09 (0.94-1.26)	1.02
Infantile age gestational age	1,962	563	1.09 (0.84-1.41)	1,066	298	1.02 (0.84-1.24)	1.06
Infant death from congenital anomalies	50	27	1.27 (0.68-2.38)	17	17	1.08 (0.50-2.33)	0.2

Abbreviations: NA, data not analyzed due to low number of observations; N<sub>low</sub>, number of births in low-wheat counties; N<sub>high</sub>, number of births in high-wheat counties; OR, unadjusted odds ratio. The following birth anomalies were included in the tabulated categories based on organ system classification. All were not analyzed in single categories due to low number of observations: encephalocele, cleft lip/palate, hydrocephalus, microphthalmia, neural tube anomalies, tracheo-oesophageal fistula, omphalocele, other gastrointestinal anomalies, renal anomalies, hydrocephalus. The following birth totals were used in the calculation of odds ratios and confidence intervals: Birth malformations: low-wheat, 32,014 female; 16,070; high-wheat, 10,120 female; 5,060; Chromosomal age: low-wheat, 10,280 female; 5,140; high-wheat, 2,570 female; 1,285; High-wheat, 10,220 female; 5,110; low-wheat, 5,110; high-wheat, 2,555 female; 1,278.

Resultados neonatales entre condados de alto trigo y bajo trigo (alto y bajo 2.4D)

Además, los niños concebidos durante abril-junio, el momento de la aplicación de herbicidas, tenían tasas 75% superiores de malformaciones circulatorias y respiratorias en comparación con los nacimientos concebidos durante los otros meses del año (OR = 1,75, IC 95%: 1,09 a 2,80).

Anomalías musculoesqueléticas y tegumentarias también prevalecían en los condados trigueros (OR = 1,50, IC 95%: desde 1,06 hasta 2,12).

Combinando nacidos en condados de alto trigo, concebidos en los meses primaverales de aplicación intensa de agrotóxicos y sexo masculino, tuvieron cinco veces más de posibilidades en la ocurrencia de un defecto congénito al nacer.

La mortalidad infantil por anomalías congénitas aumentaba de manera significativa en los condados trigueros de alto consumo de 2.4D, solo para los varones (OR = 2,66, IC 95%, 1.52-4.65), pero no para las mujeres (OR = 0,48, IC 95%, 0.20-1.15).

**Schreinemachers insiste en que estos resultados son especialmente preocupantes debido al uso generalizado de fenoxiherbicidas.**

Para acceder al artículo completo haga clic aquí: [Schreinemachers compara condados trigueros y poco trigueros \(67\)](#)

Esta entrada fue publicada en [Agua y salud](#), [Artículos destacados](#), [Malformaciones congénitas y agroquímicos](#). Guarda el [enlace permanente](#).



[← MEDICOS DE PUEBLOS FUMIGADOS EN EL VALLE DE CONLARA – SAN LUIS](#)

[Otros tres pueblos santafesinos acuden a la justicia contra el glifosato →](#)

## **Efectos perjudiciales de los pesticidas en los niños: ¿Qué sabemos realmente y qué se puede hacer al respecto?**

[5 octubre, 2011](#)

### **Adverse Health Effects of Children’s Exposure to Pesticides: What Do we Really Know and What Can Be Done about it**

Este es un análisis de los efectos de los pesticidas sobre la salud en los niños, publicado en 2006 por *Acta pediátrica* (la revista de pediatría europea más prestigiosa), que se realiza en el marco de la “Red para Políticas de Interpretación para Salud Infantil y Ambiental” de la Unión Europea.

**Acta Paediatr Suppl. 2006 Oct;95(453):71-80.**

Adverse health effects of children’s exposure to pesticides: what do we really know and what can be done about it. *Jurewicz J, Hanke W, Johansson C, Lundqvist C, Ceccatelli S, van den Hazel P, Saunders M, Zetterström R. Department of Environmental Epidemiology, Nofer Institute of Occupational Medicine, Lodz, Poland. [joannaj@imp.lodz.pl](mailto:joannaj@imp.lodz.pl)*

#### **Introducción**

Los pesticidas comprenden un amplio grupo de compuestos químicos heterogéneos utilizados para matar insectos, maleza, hongos y roedores. Si bien producen un beneficio público al incrementar la productividad de la agricultura, conllevan un riesgo para la salud debido a los potenciales efectos adversos, principalmente en los fetos y los niños; además, también producen consecuencias en los animales. En esta reseña se analizaron los efectos de los pesticidas en los niños y se presentaron las conclusiones del proyecto Policy Interpretation Network on Children’s Health and Environment (PINCHE).

#### **Exposición a los pesticidas**

Los fetos y los niños tienen mayor riesgo de exposición ambiental a los pesticidas en el aire, el agua y el suelo que los adultos. El feto está en riesgo a partir de la exposición materna debido a la transferencia placentaria de estos agentes. Los niños pequeños que pasan gran parte del tiempo en el

suelo, en general se llevan diversos objetos a la boca y se lavan las manos con menor frecuencia, por lo que pueden estar expuestos a los insecticidas mediante una amplia gama de áreas potencialmente contaminadas, como alfombras con polvo, césped y jardines tratados con químicos, animales domésticos en tratamiento con insecticidas organofosforados, carbamato y piretroides para controlar las parasitosis. En particular, el riesgo de exposición por inhalación es elevado cuando el tóxico es más pesado que el aire y, por ende, tiene su concentración más alta próxima al piso. Por último, el elevado consumo diario de aire, agua y comida por unidad de peso corporal en los niños y su mayor superficie corporal por unidad de peso incrementa la exposición a los pesticidas ambientales.

### **Metabolismo de los pesticidas en los niños**

El sistema de detoxificación hepático es inmaduro en los recién nacidos y se desarrolla marcadamente durante la primera infancia, aunque algunas enzimas no maduran hasta los 5 años o más. Diversos insecticidas organofosforados primero son activados por el sistema enzimático citocromo P 450 y luego inactivados por las enzimas paraoxanasas plasmáticas y hepáticas que no alcanzan la actividad de los adultos hasta los 6 meses de vida. **Debido a que la barrera hematoencefálica es inmadura en la primera infancia, el riesgo de que los tóxicos químicos se acumulen en el cerebro es más alto que en etapas posteriores y pueden producir daño cerebral permanente al interferir con el rápido desarrollo de los nervios y las células gliales.** No hay mucha información acerca de la susceptibilidad de los fetos a la exposición a los pesticidas, aunque recientemente se encontró que la actividad de la enzima detoxificadora de los organofosforados paraoxanasa-1 es baja en los neonatos.

### **Vías de exposición a los pesticidas**

Los pesticidas pueden inhalarse después de la aerosolización de campos, jardines u hogares. La ingestión de estos agentes en el suelo y en el polvo es más probable como fuente significativa de exposición en los niños en comparación con los adultos debido a las conductas ya descritas. Los residuos de pesticidas en el suelo pueden ser transportados al interior del hogar por las personas y las mascotas y constituyen una fuente principal de residuos de pesticidas en el polvo doméstico. Además, los herbicidas se utilizan en las escuelas y los patios de recreo y en espacios verdes como parques y campos de deportes, en las granjas agrícolas y, en algunas áreas industriales, las fábricas productoras de estos químicos los liberan en el ambiente. La absorción a través de la piel puede producirse por medio del contacto estrecho con animales, objetos tratados con pesticidas, el suelo, el uso de insecticidas en el hogar y la exposición accidental por el almacenamiento de los envases de pesticidas al alcance de los niños.

Estos productos químicos pueden estar presentes en los alimentos como residuos del tratamiento de las cosechas o en niveles más altos como consecuencia de la contaminación. **Las papas, manzanas, frutas cítricas, el maíz, la soja y el trigo están particularmente contaminados.** La exposición a múltiples pesticidas es motivo de preocupación, en especial cuando las sustancias comparten un mecanismo común de toxicidad. Algunos pesticidas como los organoclorados (por ejemplo, DDT) persisten en el ambiente y están presentes en la naturaleza y en la cadena alimentaria. Diversos estudios demostraron niveles detectables de pesticidas en los alimentos, principalmente frutas, vegetales y cereales. Se calculó que la mitad de la exposición a los pesticidas durante toda la vida se produce durante los 5 primeros 5 años de vida.

Actualmente, no hay un consenso internacional con respecto a los niveles de seguridad de los residuos de pesticidas en las comidas de los lactantes y los niños, pero en los EE.UU. se prohibió la utilización de algunos pesticidas organoclorados como el DDT o se restringieron (heptacloro). En una reunión reciente de la FAO/OMS se evaluaron 31 pesticidas y se recomendaron los límites máximos de residuos, aunque no se brindaron datos específicos para los niños.

Los pesticidas y sus residuos se encontraron en la leche materna, porque estos compuestos son solubles en su grasa. Esta leche contiene pesticidas diseminados cerca de la residencia o el lugar de trabajo de las madres y también provenientes de los alimentos. La cantidad de pesticidas transferida a los niños por la leche materna depende de muchas variables: la edad de la madre, la paridad, el contenido de tejido graso de la mujer y el patrón de amamantamiento. Además, el patrón de pérdida

de peso posparto de las madres quizá incrementa la liberación de organoclorados del tejido graso, que luego se transfieren a los bebés a través de la leche. También es motivo de preocupación la aparición de múltiples pesticidas en los alimentos comerciales para lactantes.

Se cuenta con mejores datos sobre el nivel de residuos de pesticidas en los productos alimentarios que en el agua y la ingesta de alimentos sobrepasa la del agua potable. **El promedio de consumo de agua es más alto en los niños que en los adultos.** En una directiva de la Comunidad Europea, los niveles estándar de cada compuesto pesticida en el agua potable se establecieron en 0.1 µg/l y los residuos pesticidas totales, en 0.5 µg/l.

### **Evaluación de la exposición**

En los estudios epidemiológicos, las medidas de exposición comúnmente usadas son las encuestas, las encuestas combinadas con la observación visual, la evaluación de los pesticidas y sus metabolitos en la orina, el análisis del aire ambiente o de las muestras de sangre y la evaluación de la absorción después de la exposición dérmica, mientras que los análisis de la leche materna y el cordón umbilical son infrecuentes. Los indicadores potenciales de exposición a los pesticidas en los niños comprenden los niveles en el aire ambiente, el agua, el suelo, el polvo doméstico y los alimentos. La evaluación de los pesticidas ambientales y las encuestas sobre la actividad humana permiten la estimación de la exposición; sin embargo, la ingesta real sólo puede medirse mediante la bioevaluación de los tejidos y líquidos corporales de los seres humanos. La leche materna, el tejido adiposo y las muestras de sangre pueden contener cantidades detectables de contaminantes persistentes solubles en grasas como los organoclorados, mientras que las muestras de orina principalmente brindan información de la exposición reciente a pesticidas no persistentes y algunos organoclorados.

### **Efectos sobre la salud de la exposición a los pesticidas**

#### **Efectos sobre la reproducción**

Muchos de los pesticidas utilizados en agricultura -como el DDT, carbamil y clordecone- tienen efectos adversos documentados sobre la reproducción. Si bien ya no se utilizan en diversas regiones, aún se emplean en países subdesarrollados. Los estudios epidemiológicos demostraron que la exposición ocupacional a los pesticidas puede alterar la fecundidad debido a la exposición a los carbamatos y piretroides, a la cianacina, bencimidazoles, tiocarbamato y organofosforados. Los agricultores expuestos al dibromuro de etileno, dibromocloropropano y organofosforados presentan un número reducido de espermatozoides, aumento en el número de espermatozoides morfológicamente anormales y porcentaje reducido de espermatozoides viables en la eyaculación. Esto significa que la exposición a los pesticidas en los agricultores es un factor de riesgo significativo de infertilidad. También se observó una menor relación varón/mujer en los descendientes de los padres expuestos a pesticidas. El riesgo de muerte fetal durante el segundo trimestre del embarazo fue elevado en las mujeres residentes en áreas cercanas a la utilización de desorganizadores endocrinos como carbamatos y pesticidas estrogénicos. Diversos estudios demostraron que las tasas de malformaciones de los miembros, las hendiduras orofaciales, las anomalías circulatorias y respiratorias, las alteraciones neuroconductuales y del desarrollo, las alteraciones en el sistema nervioso central y hemangiomas son altas en los niños de padres agricultores u horticultores. Sólo pocos ensayos relacionaron el riesgo a la exposición a pesticidas específicos. En un estudio español, el riesgo de defectos del sistema nervioso central, hendiduras orales y anomalías múltiples se asoció con el uso de derivados del piridil. En un gran ensayo realizado en Minnesota, EE.UU., se encontró que la tasa de defectos congénitos fue más elevada en los niños concebidos en primavera en familias residentes en regiones agrícolas, donde el uso de herbicidas/fungicidas clorofenoxi fue alto. En este estudio también se observó que el riesgo de defectos congénitos en general y de alteraciones del sistema nervioso central o problemas conductuales en particular fue elevado en los descendientes de madres que utilizaban fumigantes con fosfina y que el uso del herbicida glifosato se asoció con mayor riesgo de anomalías neuroconductuales. Por último, la tasa de alteraciones circulatorias/respiratorias y musculoesqueléticas/tegumentarias fue elevada en los hijos de agricultores expuestos a herbicidas clorofenoxi. A pesar de los diversos estudios epidemiológicos, no hay información concluyente

sobre cómo evaluar la toxicidad reproductiva y del desarrollo de los pesticidas. Si bien la exposición a diversos químicos de este tipo se relacionó con una amplia gama de alteraciones reproductivas, el único resultado congruente observado en más de un ensayo fue la relación entre la exposición parental a los herbicidas fenoxi, los defectos congénitos y los abortos espontáneos. Además, en la mayoría de los estudios epidemiológicos, la exposición a los pesticidas se evaluó sólo por el uso de indicadores cualitativos y no se publicó ningún ensayo con diferentes niveles de exposición. De este modo, sólo pocos estudios brindan pruebas de una relación dosis-respuesta.

### **Neoplasias infantiles**

**Las sustancias tóxicas como los pesticidas pueden producir desequilibrios cromosómicos y actuar como carcinógenos durante períodos de rápido crecimiento y división celular. En un análisis detallado de los estudios epidemiológicos publicados se concluyó que la leucemia, los tumores cerebrales, los linfomas no Hodgkin, los sarcomas de partes blandas y la enfermedad de Hodgkin pueden asociarse potencialmente con la exposición a pesticidas durante la infancia.** Se observó una relación sugestiva, pero no estadísticamente significativa, entre la exposición a los pesticidas y la aparición de retinoblastoma, tumores óseos, tumores de partes blandas, cáncer renal, cáncer testicular y tumores de células germinales. No obstante, 2 estudios no encontraron pruebas de que la exposición a los pesticidas incrementa el riesgo de tumor de Wilms. La dificultad principal respecto de los estudios epidemiológicos que evalúan los factores de riesgo para la aparición de diversos tipos de cáncer infantil reside en que los diferentes tipos de tumores -con la excepción de las leucemias y los tumores cerebrales- son raros en la infancia, lo cual limita la confiabilidad de muchos de los resultados informados. La evaluación de la exposición puede ser complicada, en especial durante la vida fetal, y muchos de los ensayos publicados tienen fallas metodológicas. Al respecto, el grado de exposición se basa sólo en las condiciones laborales o en el informe de uso de pesticidas, mientras que no hay datos sobre la naturaleza química, los posibles factores genéticos y la predisposición individual. Por último, la información sobre si la exposición se produjo antes de la concepción, durante la vida fetal o luego del nacimiento puede ser incompleta.

### **Consecuencias neuroconductuales de la exposición a los pesticidas**

Pocos estudios epidemiológicos evaluaron las consecuencias sobre el desarrollo neurológico de la exposición a los pesticidas en los niños, por lo que no hay resultados concluyentes. Sin embargo, debido a que se informó que la exposición intrauterina al PCB se asoció con alteraciones cognitivas, se presume que otros pesticidas persistentes como los organoclorados pueden tener el mismo efecto y, de acuerdo con algunos investigadores, la exposición a bajas dosis crónicas de ciertos pesticidas puede ser un riesgo potencial para la salud y el desarrollo de los niños. En algunos informes se concluyó que la exposición al clordano durante la infancia puede causar las mismas deficiencias cognitivas que el PCB. Por ello es necesaria la realización de estudios para evaluar si la exposición a los pesticidas como el DDT tiene el mismo efecto. La exposición fetal a los clorpirifos en las ratas fue seguida de alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central. La exposición al DDT, su metabolito DDE y al dicloro-difenil-dicloroetano en niveles ambientales relevantes puede afectar al cerebro en desarrollo. Además, se observaron anomalías neuroconductuales persistentes en ratas después de la exposición perinatal al heptacloro.

### **Efectos endocrinológicos**

Los organoclorados pueden estar asociados con pubertad precoz y se sugirió que la acetanilida, etilén bis-ditiocarbamatos, las nitroanilinas, los organofosforados y los piretroides sintéticos pueden actuar como desorganizadores endocrinos al influir sobre las hormonas tiroideas y sexuales. Debido a la dependencia del desarrollo cerebral de las hormonas tiroideas se postuló que los pesticidas, al interferir con estas hormonas, pueden alterar el desarrollo psicomotor. Los pesticidas como el DDT, la dieldrina y el endosulfán pueden tener efectos estrogénicos; el DDT, la vinclozolina y la procimidona causarían un efecto antiandrogénico, mientras que la etilentiourea, el maneb y el zineb producirían efectos antitiroideos y el DDT, antiprogesterona.

### **Efectos inmunotóxicos**

Los informes sobre los efectos inmunotóxicos de los pesticidas son discutibles. La exposición de los seres humanos a los pesticidas organoclorados, PCB, HCB y HCH provocó alteraciones



inmunológicas leves, además de una marcada supresión de la producción de interferón gamma después de la exposición al HCB. Este hallazgo contrasta con la inmunodeficiencia celular y humoral grave luego de la exposición al pentaclorofenol. En otro estudio epidemiológico se encontró que los niveles sanguíneos de DDE más PCB o de DDE más HCB se relacionaron con riesgo de otitis aguda, mientras que la concentración en sangre de DDE se relacionó con asma bronquial y niveles elevados de IgE. También se observó que la exposición al clordano y al heptacloro produjo un patrón anormal de citoquinas.

### **Evaluación del impacto de la exposición a los pesticidas**

A diferencia del limitado número de estudios epidemiológicos acerca de los efectos sobre la salud en seres humanos de la exposición a pesticidas, se han realizado numerosos ensayos con animales en los que fue posible evaluar el riesgo de exposición a químicos específicos. Por otro lado, en los estudios epidemiológicos de poblaciones humanas es difícil evaluar la exposición a pesticidas específicos debido a que es frecuente la exposición múltiple a diversos químicos. El uso de biomarcadores permite mejorar la evaluación de la toxicidad de los pesticidas en forma individual. Otro inconveniente de los modelos epidemiológicos actuales reside en la dificultad para obtener un número suficiente de niños para estudiar el grado de exposición. Es necesaria la obtención de datos sobre las dosis acumulativas de los pesticidas en muestras representativas de niños, hombres y mujeres en edad reproductiva. En los estudios toxicológicos con generaciones de animales puede ser posible analizar la influencia de los diversos pesticidas sobre el desarrollo de los sistemas nervioso e inmunitario y sobre las funciones endocrinas.

### **Conclusiones del proyecto PINCHE**

Basado en la información revisada en este artículo, el proyecto PINCHE concluyó que los niños en Europa están expuestos a diversos pesticidas y que hay riesgos para la salud asociados con esta exposición. Los efectos de los niveles crónicos reducidos de exposición son más inciertos y más discutibles. La exposición a los pesticidas puede variar ampliamente en las diferentes regiones de Europa y los niños en mayor riesgo son los residentes en áreas agrícolas con utilización intensiva de estos químicos. La reducción de la exposición a los pesticidas es importante para disminuir los riesgos deletéreos sobre la salud en este grupo de edad.

A nivel legislativo, el proyecto PINCHE sugiere que todos los países europeos adopten la Convención de Estocolmo de 2001 sobre los contaminantes orgánicos persistentes.

Además, se señala la importancia de la educación a nivel regional y local. Los objetivos deben ser la educación de los agricultores, en especial en regiones agrícolas con uso intensivo de pesticidas como en Europa del Este, sobre la utilización de estos compuestos y cómo protegerse de la exposición y la educación de los trabajadores de la salud, los maestros, padres y niños sobre los riesgos de los pesticidas, sobre todo en poblaciones con alto nivel de exposición.

En las áreas de investigación y evaluación, el proyecto PINCHE concluye que deben llevarse a cabo medidas de la ingesta y las dosis internas de los pesticidas en muestras representativas de niños, hombres y mujeres en edad reproductiva. **Es necesario controlar los progresos en la reducción de la exposición e identificar a los grupos con un alto nivel de exposición.** Además, deben diseñarse estudios sobre toxicidad reproductiva con diversas generaciones de animales de laboratorio e identificarse más claramente los efectos sobre el desarrollo de los sistemas nervioso e inmunitario y los procesos del desarrollo regulados por el sistema endocrino.

**Resumen objetivo elaborado por el  
Comité de Redacción Científica de SIIC  
en base al artículo original completo**

**publicado por la fuente editorial.**

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)**

Esta entrada fue publicada en [Artículos destacados](#), [Cáncer y plaguicidas](#), [Malformaciones congénitas y agroquímicos](#), [Plaguicidas y Salud](#). Guarda el [enlace permanente](#).



[← Efectos no cancerígenos de los plaguicidas: revisión sistemática y las implicaciones para los médicos de familia; Sanborn M, 2007](#)

[Exposición ocupacional a pesticidas y riesgo de cánceres hematopoyéticos: meta-análisis de estudios de casos y controles →](#)

## **Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. Un estudio de Casos / Control**

[10 julio, 2011](#)

### Congenital Malformations Associated with Toxic Agricultural Chemicals

**\*Benítez-Leite S, \*\*Macchi ML, \*\*\*Acosta M.**

\* Profesora Asistente, Cátedra de Pediatría. Centro Materno Infantil (CMI). Facultad de Ciencias Médicas. UNA-Paraguay. \*\*Jefa de Sala e Instructor de Pediatría. Centro Materno Infantil (CMI). Facultad de Ciencias Médicas. UNA-Paraguay. \*\*\* Jefa de Neonatología. Hospital Regional de Encarnación-Paraguay.

Esta investigación se realizó en el marco de la convocatoria 2006 para proyectos de investigación de la Dirección General de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad Nacional de Asunción.

*Link de la Revista Pediatría de la Sociedad Paraguaya de pediatría:*

[http://www.spp.org.py/revistas/ed\\_2007/malformacionesl\\_2\\_2007.html](http://www.spp.org.py/revistas/ed_2007/malformacionesl_2_2007.html)

*Acceso al texto completo por CLACSO: <http://bibliotecavirtual.clacso.org.ar/ar/libros/paraguay/base/Doc120.pdf>*

*Para descargar el artículo completo en formato pdf: [Malformaciones Congénitas y agrotóxicos. Estudio casos y controles \(71\)](#)*

### **Resumen del Estudio**

**Introducción:** La exposición a plaguicidas es un riesgo reconocido para la salud humana. Se describe la relación entre la exposición de los padres y malformaciones congénitas.

**Objetivo:** Estudiar la asociación entre la exposición a pesticidas, y malformación congénita en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Encarnación, Departamento de Itapúa, Paraguay.

**Material y Método:** estudio prospectivo de casos y controles, entre marzo 2006 y febrero 2007. Se consideró “caso” a todo neonato con malformación congénita y “control” a todo niño sano del

mismo sexo que naciera inmediatamente después. No se incluyeron los nacimientos realizados fuera del hospital. Se consideró “exposición” cualquier contacto con agroquímicos, así como otros factores de riesgo conocidos para malformación congénita.

**Análisis de datos:** Se analizaron 52 casos y 87 controles. El promedio de nacimientos por mes fue de 216.

Los factores de riesgo asociados significativamente fueron: vivir cerca de campos fumigados (OR 2.46 IC95%1.09-5.57,p<0,02), vivienda ubicada a < 1Km (OR=2,66 IC 95% 1,19 – 5,97, p<0,008) almacenamiento de plaguicidas en el hogar (OR 15,35 IC95%1.96-701,63 p<0.003), estar en contacto en forma directa o accidental con plaguicidas(OR3.19 IC95%0,97-11.4, p<0.04) antecedentes de malformación en la familia (OR 6,81 IC5% 1.94-30,56, p<0.001).

Tabla 5. Características en frecuencias y porcentajes en relación a la exposición a plaguicidas según casos y controles. Hospital Regional de Escarabajá

	Casos		Controles	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Exposición del padre a agroquímicos	15/52	28,8	20/87	22,9
Almacenamiento en la casa o habitación de agroquímicos	8/52	15,3	1/87	1,1
Utilización de equipo de protección al aplicar agroquímicos	4/51	7,8	9/85	10,5
Si vive cerca de campos fumigados	22/52	42,3	20/87	22,9
Presencia en campos fumigados antes y durante este embarazo	15/52	28,8	15/86	17,4
Si corrió en campos fumigados	6/52	11,5	3/87	3,4
Si lava ropa contaminada	11/52	21,1	8/87	9,1
Utilización de cubetas contenedores para agua de consumo	0/52	0	1/87	1,1
Si estuvo en contacto directo o accidental con agroquímicos	10/52	19,2	6/87	6,8
Si alguna vez presentó síntomas de intoxicación con agroquímicos	10/52	19,2	8/87	9,1

Frecuencias y porcentajes de la Exposición a plaguicidas entre los casos y los controles

En la Fig. 6 se describen las distancias existentes entre campos fumigados y vivienda. Se consideró “riesgo de exposición” cuando la vivienda se encontraba menos de 1 km de los campos fumigados

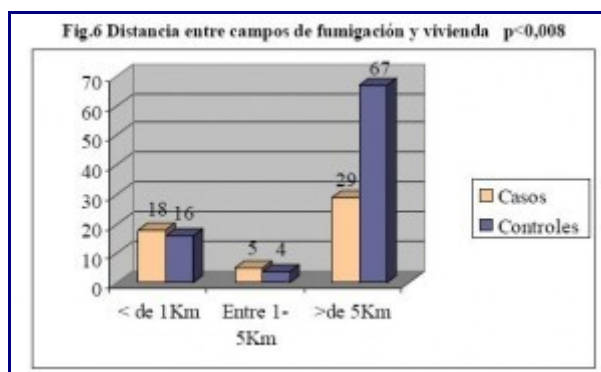


Grafico que muestra la distancia entre las viviendas y los campos fumigados y su distribución entre casos con malformación congénita y los controles sanos

Al comparar la exposición de plaguicidas entre los casos y controles, vivir cerca de campos fumigados y almacenar agroquímicos en la casa o habitación constituyeron factores de riesgo para malformaciones congénitas, con diferencias estadísticamente significativas. Los demás factores de riesgo conocidos para malformaciones no tuvieron significancia estadística.

**Resultados:** Los resultados muestran una asociación entre exposición a pesticidas y malformaciones congénitas. Se requiere de estudios futuros para confirmar estos hallazgos.

Hay una creciente aceptación en la comunidad científica acerca de la exposición a pesticidas y el riesgo de defectos al nacer y otros impactos sobre la salud; mitigar estos riesgos, no debería ser puesto únicamente sobre la fuerza laboral vulnerable. Más aún, las instituciones reguladoras deberían mejorar la protección en el trabajo, y acelerar los esfuerzos para reemplazar los pesticidas tóxicos con alternativas seguras, o prácticas que dependan menos del uso de los pesticidas. Más que como una tragedia aislada, la posibilidad de un riesgo aumentado de defectos al nacer entre los agricultores, debería ser visto como un problema sistémico y de justicia social.-

Esta entrada fue publicada en [Malformaciones congénitas y agroquímicos, Plaguicidas y Salud](#).  
Guarda el [enlace permanente](#).

## **2 respuestas a *Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. Un estudio de Casos / Control***



*Claudio Daniel Cabrera* dice:

[3 agosto, 2011 en 16:16](#)

Soy de la ciudad de Banfield partido de Lomas de Zamora, pero por sobre todas las cosas soy un ciudadano mas que se preocupa por una mejor calidad de vida, sin contaminaciones devastadoras, y a la vez exigiendo las obras de infraestructura necesarias, como por ejemplo la red de agua potable y el consiguiente tendido de cloacas, que aunque pareciera mentira siendo hoy 2011, en gran parte de mi distrito se carecen de estas necesidades basicas. Volviendo al tema en cuestion, les comento que hace aproximadamente un año, la concesion ferroviaria se tomo la atribucion de fumigar los pastizales lindantes a las estaciones de Temperley, Turdera, y Llavallol a modo de abaratar costos, con el muy afamado agrotoxico de estos tiempos es decir el glifosato, sin considerar que a escasos metros circula gente, a la vez hay puestos de venta de comidas, y por si fuera poco el mismo vapor se expande invadiendo todo domicilio cercano. El municipio hizo caso omiso a la cuestion, mientras que los vecino que se alzaron en protesta fueron amenazados. Por todo esto y a manera de seguir informandome al respecto, es que gustaria contar con toda la informacion referida al tema, que uds me puedan brindar. Sin mas que agregar a todo lo dicho, los saludo fraternalmente. Atte Claudio Daniel Cabrera.



*Reduas* dice:

[5 agosto, 2011 en 18:40](#)

Hola Claudio, en el INFORME que aparece en INICIO esta condensada la mayor cantidad de información disponible e independiente, espero que te sirva, te cuento ademas que ese informe fue editado por la Sec de CuT de la UNC  
Medardo



**RED UNIVERSITARIA  
DE AMBIENTE Y SALUD**

reduas.fc.m.unc.edu.ar | Médicos de pueblos fumigados

← Declaración del 2º ENCUENTRO DE MEDICOS DE PUEBLOS FUMIGADOS

Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. Un estudio de Casos / Control →

## **Efectos no cancerígenos de los plaguicidas: revisión sistemática y las implicaciones para los médicos de familia; Sanborn M, 2007**

6 julio, 2011

### **Pesticidas y malformaciones congénitas**

*PUBMED: Can Fam Physician. 2007 Oct;53(10):1712-20. **Non-cancer health effects of pesticides: systematic review and implications for family doctors.** Sanborn M, Kerr KJ, Sanin LH, Cole DC, Bassil KL, Yakil C. Chesley Medical Clinic, Box 459, Chesley, ON.*

[msanborn@sbghc.on.ca](mailto:msanborn@sbghc.on.ca)

Para descargar el PDF con el artículo completo en inglés, haga click aquí **Revisión Sistemática de Pesticidas y efectos no oncológicos sobre la salud humana. Medicina Basada en la Evidencia (50)**

*Revisión sistemática de la Universidad de McMaster.*

Se seleccionaron artículos publicados en revistas científicas.

Los criterios de inclusión de los trabajos de investigación fueron:

1º: que antes de publicarse fuera revisado por un comité de pares.

2º: Que fueran investigaciones sobre salud humana que analizan los efectos de los exposición a pesticidas.

3º: Que hubieran sido publicados entre 1992 y 2003.

Se encontraron 150 artículos con esas condiciones, reunidos en cuatro categorías: Efectos Dermatológicos; Neurotoxicidad; Efectos sobre la Reproducción y Genotoxicidad.

Los trabajos fueron calificados según una escala de calidad metodológica de 1 a 7 puntos, los que tuvieron menos de 4 puntos fueron eliminados, se incluyeron 121 artículos.

En la Tabla nº 1 se observa el detalle de los trabajos incluidos, la cantidad con asociación positiva y su calificación metodológica.

HEALTH EFFECT	NO. OF STUDIES FOUND	NO. OF STUDIES INCLUDED*	SUMMARY OF RESULTS	MEAN GLOBAL SCORE OF STUDIES INCLUDED
Dermatologic effects	11	10	7/10 studies positive for dermatitis with pesticide exposure	4.80
Neurotoxicity	80	41	28/41 studies positive for increase in 1 or more neurologic abnormalities with pesticide exposure	4.89
Reproductive outcomes	64	58	Birth defects: 14/15 studies positive; time to pregnancy: 6/8 studies positive; fertility: 2/14 studies positive; abnormal growth: 2/10 studies positive; fetal death: 8/11 studies positive; other outcomes: 6/8 studies positive	4.83
Genotoxicity	15	14	11/14 studies positive for increased chromosome aberrations with pesticide exposure <sup>b</sup>	5.83

\*Nurses scored each paper on a 7-point scale for methodologic quality from 1=very poor to 7=excellent. Papers scoring <4 were excluded.  
<sup>b</sup>Figure 1 aggregates results from all 14 genotoxicity studies.

Tabla 1: Resumen de estudios revisados, estudios incluidos, cantidad de estudios con relación positiva con daño y calificación metodológica

En la categoría de “Efectos sobre la Reproducción” quedaron 50 estudios de 9 países con puntuación promedio de 4.83.

*Los estudios consistentemente mostraron aumento del riesgo de perjuicios reproductivos con la exposición a pesticidas. Los defectos específicos incluidos fueron reducción de miembros, anomalías urogenitales, defectos del SNC, hendiduras oro faciales, defectos cardiacos y oculares.*

*La tasa general de cualquier malformación también se encontro aumentada con la exposición a plaguicidas en los padres.*

*Dos trabajos identificaron específicos pesticidas: **glifosato** y derivados de pyridil.*

*7 de 10 estudios que analizaron prematurez, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer, en relación a exposición con plaguicidas; mostraron asociación positiva.*

*9 de 11 estudios encontraron positiva asociación entre exposición a pesticidas y aborto espontáneo, muerte fetal, nacido muerto y muerte neonatal; y ventanas criticas de momento de exposición con abortos precoces o tardíos.*



imagen intrauterina de feto con holoprosencefalia

*Un estudio (Filipinas) encontró un riesgo 6 (seis) veces mayor de aborto entre campesinos que usaban potentes pesticidas comparado con campesinos que utilizan técnicas integradas de manejo de pestes (uso minimizado de pesticidas).*

### **Genotoxicidad:**

Los resultados de los 14 estudios de genotoxicidad se muestran en la Figura, 1; la exposición a plaguicidas duplicó la frecuencia de aberraciones cromosómicas.

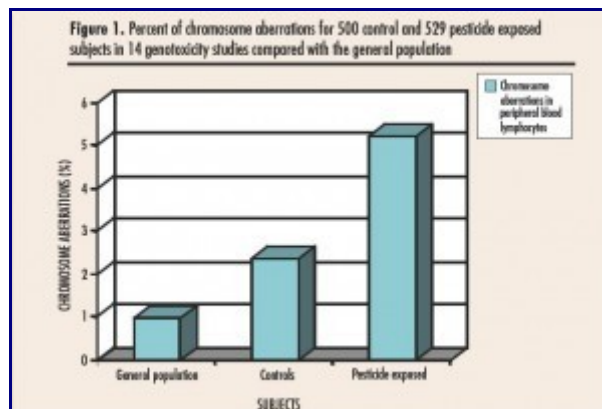


Figura 1. Porcentaje de aberraciones cromosómicas en 529 personas expuestas a agrotóxicos, comparado con la incidencia en 500 controles no expuestos y el porcentaje conocido en la población general

*En la práctica clínica estas aberraciones cromosómicas pueden presentarse como aborto espontáneo, defectos de nacimiento, anomalías espermáticas o desarrollar cáncer.*

La característica más sorprendente de los resultados de esta revisión sistemática es la coherencia de las pruebas que demuestran que la exposición a pesticidas aumenta el riesgo de malformaciones congénitas, trastornos reproductivos y genera genotoxicidad y neurotoxicidad.

**Limitaciones:** *La principal limitación en los estudios sobre los efectos sanitarios de plaguicidas es su incapacidad para demostrar concluyentemente la relación causa-efecto... Pero los sujetos de estudio no pueden ser deliberadamente expuestos a toxinas potencialmente peligrosas en un ensayo controlado aleatorizado (RCT), entonces la evidencia generada por estudios clínicos y epidemiológicos de observación bien construidos, como los aquí analizados, es el más alto nivel de evidencia que éticamente tenemos posibilidades de obtener.*

**Conclusión:** Esta revisión sistemática provee clara evidencia de que la exposición a pesticidas aumenta el riesgo de afectar la salud humana a través de una amplia gama de situaciones de exposición a poblaciones vulnerables, por lo que se debe avanzar en las restricciones públicas al uso de los pesticidas.

Nota de Reduas: Los trabajos analizados fueron publicados antes de 2007, hay muchas y cercanas nuevas evidencias publicadas posteriormente.

Resumen y traducción: Dr. Medardo Avila Vazquez



[← Efectos teratogénicos del glifosato, Dr. Andres Carrasco](#)

[AMPARO AMBIENTAL, caso B° Ituzaingo →](#)

## **Glifosato y teratogénesis / malformaciones congénitas y glifosato**

[10 mayo, 2011](#)

Dr. Andres E. Carrasco Laboratorio Embriología Molecular CONICET-UBA Fac. de Medicina

Efecto del glifosato en el desarrollo embrionario de *Xenopus laevis*. Teratogénesis y glifosato

### **Informe preliminar**

PRESENTACION El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Embriología Molecular CONICET/UBA. Sito en la Facultad de Medicina.

Los embriones de anfibios de la especie *Xenopus laevis* son un modelo tradicional para el estudio del desarrollo embriológico y constituyen el que mejor se presta para analizar las alteraciones de cualquier tipo en las etapas más tempranas del desarrollo embrionario, a diferencia de los modelos experimentales pollo y ratón, que no permiten estudiar de la misma manera los efectos de moléculas o fármacos.

Este modelo experimental, al igual que los otros mencionados, es adecuado para inferir posibles alteraciones y síndromes por defectos del desarrollo anotados en la descripción médica.

Esto se debe a que el grupo de los vertebrados comparten una sorprendente conservación de los mecanismos genéticos que regulan el desarrollo embrionario y por lo tanto en gran medida, conceptualmente homologables a la formación del embrión humano al punto que la investigación y determinación de estos mecanismos ha servido para comenzar a comprender determinados síndromes descritos en la clínica.

Por ello en este momento es parte del proyecto sobre los efectos del glifosato en la mecánica del desarrollo embrionario incorporar el estudio de otros modelos de desarrollo.

El suscripto ha trabajado en embriología molecular desde 1981, siendo una de las contribuciones más importantes el descubrimiento y caracterización de los genes Hox en vertebrados en 1984.

La idea original de usar nuestra experiencia en mecanismos que controlan el desarrollo embrionario temprano y aportar una base experimental sobre los efectos del glifosato puro y del herbicida que lo contiene, en embriones de *Xenopus laevis* surge hace aproximadamente dos años a raíz de experiencias, contactos, y viajes personales a distintos lugares del país y la falta de datos experimentales, al menos en mi conocimiento, de evidencias sobre alteraciones producidas por el glifosato sobre el desarrollo embrionario de vertebrados durante las críticas etapas tempranas y en condiciones experimentales controladas.

Uno de los mejores reportes sobre los efectos del glifosato en células embrionarias en cultivos, fue realizado por el grupo de J. Seralini (2005, 2007 y 2009).

Otro aporte importante sobre los efectos del desarrollo embrionario del erizo de mar fue reportado por Marc J. et al, *Toxicol. Appl. Pharmacology* 203 (1), 2005).

Cabria agregar que existieron otros hechos para iniciar esta investigación:

- Los reportes médicos sobre malformaciones de San Cristóbal y Malabrigo, Prov. De Santa Fe con índices de 12 malformaciones sobre cada 250 nacimientos, reportados por el Dr. Rodolfo Paramo.
- Otros ejemplos similares en Monte Cristo, Córdoba; Las Petacas, Santa Fe; Ituzango, Córdoba.
- El reporte de Horacio Lucero Jefe del Laboratorio de Biología Molecular del IMR, Chaco.
- El pedido de la Cámara de Diputados de Santa Fe al Poder Ejecutivo de la Provincia para que SENASA recategorizara al glifosato como de alta peligrosidad clase I.
- La clasificación de altamente tóxico de la Northwest Coalition for Alternative to Pesticides, entre otros.

Esta comunicación tiene como función reportar los resultados generados hasta el presente. La necesaria profundización de los mismos será conducida por el suscripto con el fin de comprender con mayor profundidad los mecanismos involucrados y la mecánica de las alteraciones observadas. La comunicación preliminar lleva sus interpretaciones e hipótesis en base a los resultados obtenidos hasta el momento.

Efecto del glifosato en el desarrollo embrionario de *Xenopus laevis*

## **INTRODUCCION**

### **Los herbicidas y sus componentes**

Una semilla transgénica es un desarrollo tecnológico que forma parte de un paquete tecnológico, inseparable del herbicida al que está asociada. En esta lógica siempre el herbicida en cuestión, sirve para seleccionar una planta modificada genéticamente para que sea resistente al mismo y que al mismo tiempo destruya las que no lo son. Por lo tanto estos experimentos fueron dirigidos a estudiar los efectos que pudieren producir en el desarrollo de vertebrados –en particular durante el crítico periodo de la gastrulación y morfogénesis temprana- uno de los más comunes herbicidas usados en la agricultura. Los herbicidas del tipo del Roundup contienen glifosato en diferentes concentraciones además de adyuvantes, detergentes que facilitan la absorción del glifosato por la planta. Por ejemplo POEA (tallowamina polietoxilada) (POEA como otros detergentes son



utilizados para facilitar la penetración en las plantas del glifosato, para mejorar la eficacia de la acción del herbicida permitiendo una mayor concentración del mismo, en las células vegetales. Todos los detergentes o sustancias tensioactivas son tóxicos para las células vivas porque alteran su membrana y cambian sus propiedades alterando la actividad metabólica. Por lo cual son en general nocivos y las células son dañadas hasta la muerte como lo mostró en distintos cultivos celulares el grupo de J. Seralini) es uno de los más comunes y muy tóxico dado que se degrada lentamente y por lo tanto se acumula en las células. De esta descripción se desprende que uno de los objetivos de este trabajo fue discriminar la posible actividad tóxica de cada componente en la mezcla comercial y determinar similitudes y diferencias entre el herbicida con sus aditivos, de la acción glifosato puro. Las diluciones recomendadas para la fumigación por la industria agroquímica, oscilan entre el 1 al 2% de la solución comercial (10 a 20ml por litro) En la realidad las diluciones empleadas actualmente están por encima de estos valores (10% o más) Sin embargo resulta difícil establecer cual es la situación real en el modo de uso de estos herbicidas debido a la falta de información y control de uso de dosis necesarias en los cultivos, no habiendo estudios sobre la progresiva resistencia de las malezas, la largamente cuestionada biodegradabilidad y por lo tanto inocuidad de los componentes de los herbicidas para el medio ambiente y la salud humana.

Antecedentes de estudios experimentales del daño celular producidos por glifosato

Estudios en líneas celulares animales (Benachour N et al, Arch. Environ. Contam. Toxicol., 2005 and Benachour N. and Seralini Gilles-Eric, Chemical Research in Toxicology, vol 22, 97-105 enero 2009) usando marcadores enzimáticos daño de la mitocondria (succinato dehidrogenasa) y de muerte celular programada (caspasas 3/7) mostraron el efecto tóxico en dosis inferiores 10 a 1000 veces menores a las usadas en agricultura producidas tanto por el herbicida comercial como por el glifosato puro. (muerte celular programada (apoptosis) es un mecanismo de muerte celular modular en poblaciones y los procesos de patrón de formación y construcción embrionaria la división celular, eliminan de células que pudieran alterarse en forma no deseada, coopera en proveer y mantener la forma de las estructuras durante el desarrollo del embrión. La activación de las caspasas ante estímulos programados genéticamente o externos a las células es una etapa en el comienzo de una serie de mecanismo que conduce a la muerte celular cuando el organismo lo requiere. Por la modificación de estas vías moleculares son indicadores de muerte celular inadecuada y anormal)

Otra contribución reveladora realizada por el grupo de Seralini, sostiene que diluciones del herbicida glifosato del orden 1/1000, produce, en cultivos de células animales, destrucción de membranas y daño mitocondrial que llevan a la destrucción celular.

Es en este punto que se hace necesario analizar el problema con rigurosidad en relación con el posible efecto tóxico de las mezclas comerciales de los herbicidas precisando cual es la contribución del glifosato puro en los posibles efectos que se vienen observando en los estudios observados hasta ahora por distintos grupos nacionales y extranjeros.

Según Seralini, el glifosato puro parece actuar en el curso de las primeras 24 horas activando las caspasas e induciendo muerte celular (apoptosis) en cultivos de células con dosis de 500 a 1000 veces menores que las usadas en agricultura y 200 veces menores que las necesarias para producir daño de membranas.

Por cierto tanto el herbicida comercial como el glifosato puro inducen muerte celular, pero mientras el primero parece ser el resultado de necrosis y apoptosis combinadas, el segundo por su acción a dosis muy pequeñas podría inducir apoptosis, y que al menos en parte, podría ejercer su efecto desde receptores de membrana celular. En otras palabras el glifosato podría estar interfiriendo en un mecanismo, todavía no explorado, que forma parte de la fisiología normal de las células y eventualmente en nuestro modelo la formación de tejidos y órganos, disparado desde receptores celulares específicos (intracelulares o de membrana). El glifosato puro también ha llamado la atención como interfiriendo en el mecanismo de reparación fisiológico del DNA que podrían conducir a la acumulación de mutaciones en algunos tipos celulares aumentando el riesgo de procesos de malignización celular.

Un reporte experimental en este sentido son los experimentos en huevos de erizo de mar que mostraron que el glifosato per se, deteriora los puntos de control del ciclo celular asociados a la reparación del DNA, (Marc J. y col, Res. Chem. Toxicology 2002) y el glifosato y su principal metabolito (AMPA) alteran la transcripción en embriones de erizo de mar (Marc J. y col, Toxicol. Appl. Pharmacol. 2005) afectando el desarrollo embrionario. Esos puntos de control, esenciales para la célula, parecen asociarse a las CDK/ciclina B y su alteración induce a las células, vía el camino de las caspasas, a la apoptosis. (Belle R. y col, J. Soc. Biol. 2007, Le Bouffant R. y col, Cell. Mol. Life Sc. 2007).

### **Estudio de los efectos del glifosato**

El estudio del desarrollo embrionario es ideal para determinar la concentración de un agroquímico como el glifosato tanto para estudiar mecanismos fisiológicos que conduzcan a producir células cancerosas o alteraciones durante el desarrollo como los observados en el estudio realizado aquí.

### **MATERIALES METODOS Y DISEÑO EXPERIMENTAL**

Concentraciones de la solución herbicidas: La concentración estimada de glifosato del herbicida usado esta estimada entre 500 y 600 g/l. Las diluciones para fumigar en agricultura están establecidas entre 1% y 30%. Esto equivale a aspersiones que van desde 6 gr/l a 200 gr/l respectivamente.

Análisis de resultados y estrategias empleadas

1. Por inmersión: los embriones como se desarrollan en medio líquido, se sumergen en una solución salina similar a la del medio natural con diluciones del herbicida comercial 1/5000.
2. Por microinyección. glifosato puro fue inyectado en una de las dos primeras células embrionaria. (la dosis corresponde al rango detectado por Peruzzo P. et al, Environmental Pollution, 2008, para aguas del sistema Pergamino-Arrecifes, Provincia de Buenos Aires y por la Agencia Protección Ambiental en territorio estadounidense).
3. Marcadores moleculares. El análisis de efectos en los embriones a distintos estadios del desarrollo se hizo usando la técnica In situ hibridización para detectar la expresión específicos de genes marcadores de territorios y poblaciones celulares de la placa neural temprana, formación eje anteroposterior embrionario, estructuras romboencefálicas y cresta neural, etc.). El patrón formación de los cartílagos cefálicos en renacuajos, se analizo con la tinción de Alcian Blue.

### **RESULTADOS**

1. Embriones del anfibio *Xenopus laevis* fueron incubados por inmersión en el herbicida en diluciones 1/5000, desde estadio de dos células hasta su análisis experimental. La dilución corresponde a dosis de glifosato entre 50 y 1540 veces inferior de las usadas en el campo (tomando rango de diluciones entre el 1% a 30% respectivamente) y 5000 veces menos de la solución comercial. Mayores dosis matan los embriones.
2. Embriones de *Xenopus laevis* fueron inyectados con 5 nl de glifosato puro en una blastomera en el estadio de dos células y dejados desarrollar hasta diferentes estadios del desarrollo embrionario. La dosis de glifosato inyectada en los embriones representa aproximadamente 10000 a 300000 veces menores que las usadas en el campo (tomando rango de diluciones entre el 1% y 30% respectivamente)

Experimentos de inmersión de herbicida,

- Disminución del largo del embrión, alteraciones que sugieren defectos en la formación del eje embrionario.
- Alteración del tamaño de la zona cefálica con compromiso en la formación del cerebro y

reducción de ojos y alteraciones de los arcos branquiales y placoda auditiva.

- Alteración de los mecanismos de formación de la placa neural evidenciados por una disminución de neuronas primarias que podrían como en otros casos observados anteriormente, afectar el normal desarrollo del cerebro, cierre del tubo neural u otras deficiencias del sistema nervioso. (Franco et al. Development 1999 y Paganelli et al. MOD 2001)

Experimentos con glifosato puro,

- Alteraciones en la formación y/o especificación de la cresta neural craneal. (la cresta neural craneal es un conjunto de células ordenado en un territorio adyacente a los bordes externos de la placa neural que tienen como destino, entre otros con los arcos branquiales, la formación de cartílagos y huesos faciales. Cualquier alteración de forma por fallas de división celular o de muerte celular programada en esta región conduce a malformaciones faciales serias. En el caso de los embriones inyectados observamos una disminución de los marcadores de este tejido embrionario compatibles con una inhibición de la expresión de los mismos o con una disminución del número de células. Es sugestivo que la consecuencia de lo anterior se traduzca en una deformación de los cartílagos (condrogenesis craneal) cefálicos que constituyen el patrón de forma de los huesos de la cara. Esto es compatible con alteración de la muerte celular programada necesaria para la organización de la forma y por lo tanto con malformaciones craneales tal como fue sugerida en estudios ecotoxicológicos en anuros por Lajmanovich y col. de la Univ. del Litoral.
- El tubo intestino muestra alteraciones en su rotación y tamaño además de posibles alteraciones en la región cardiogénica.

## DISCUSIÓN

La acción del glifosato sobre los embriones sugiere un efecto específico que distorsiona o altera procesos biológicos normales en territorios y tejidos específicos. Las dosis usadas de glifosato son bajas lo que habilita a especular que no son suficientes para dañar membranas mitocondriales con muerte celular masiva, sino que actúan con tiempo necesario para la activación de las caspasas (enzimas asociadas a apoptosis) que desencadenarían la muerte celular programada en territorios específicos.

Los efectos observados del glifosato puro, en particular sobre cresta neural craneal y sus derivados, que pueden ser efectivamente compatibles con alteraciones en la regulación de la muerte celular programada, como ha sido reportado por otros grupos de investigación y son particularmente relevantes ya que resaltan los experimentos en cultivo de células del grupo de Seralini en Francia y los trabajos del grupo de la Univ. Nacional del Litoral en larvas de anfibios, (Lajmanovich et al Bull. Enviro.Contam.Toxicology, 2003). Los resultados de este grupo en anfibios, se compadecen con las observaciones de nuestros experimentos embriológicos.

Por lo tanto el hecho que en los experimentos aquí presentados, tanto el glifosato como el herbicida comercial afecten durante el desarrollo embrionario territorios embrionarios discretos (cabeza, ojos, intestino branquias) formados por tejidos y órganos específicos sugieren que:

1. En cada momento del desarrollo del embrión selectos grupos celulares parecen ser más sensibles al glifosato que otros, probablemente debido a estados funcionales distintos (proliferación diferenciación o migración celular). En algunos de ellos las células podrían presentar más sensibilidad que otras en un momento dado y habilitar a ser afectadas por el glifosato (por ejemplo poblaciones celulares que están en etapas de división celular o muerte celular programada o apoptosis).
2. En consecuencia, los efectos observados con las dosis aquí empleadas, en ambos grupos de experimentos, no destruyen completamente al embrión (una forma de muerte celular masiva) sino que alteran con distinta intensidad la forma y desarrollo de territorios morfogénicos discretos.
3. Otro aspecto a resaltar es que concentraciones muy reducidas de glifosato como las usadas aquí respecto de las usadas en el terreno, producen en el embrión efectos reproducibles tanto

morfológicos como moleculares acotados. Al menos hasta donde la interpretación de los marcadores moleculares nos permiten.

4. Esto posibilita interpretar que el sustento de los efectos aquí reportados producidos por el glifosato, estén asociados a la interferencia de mecanismos normales de regulación del desarrollo embrionario.

5. La conservación de la mecánica, regulación genética, especificación y determinación de territorios y poblaciones celulares durante el desarrollo embrionario, bien establecida desde los años 80 con el descubrimiento de los programas que conduce las morfogénesis (genes Hox) y los avances en la interpretación de las bases evolutivas de los vertebrados permiten inferir desde el principio de precaución de la ciencia médica que las alteraciones descriptas sean efectivamente extrapolable al efecto sobre el desarrollo de cualquier vertebrado. El principio de precaución prevalece ante cualquier sospecha de daño a la salud pública.

Los experimentos por microinyección con uso posterior de marcadores moleculares de territorios y/o poblaciones celulares con cantidades discretas y controladas de glifosato puro en blastómeros embrionarios, tienen la ventaja de estudiar los efectos en las etapas tempranas del desarrollo cuando los procesos de morfogénesis están modelando el embrión y de asociar directamente a la droga con el efecto observado, evitando las posibles variaciones del medioambiente y la interferencia de los otros componentes.

El enfoque estratégico no pretende ser un estudio ecotoxicológico, sino encarar con marcadores moleculares y otras técnicas, la investigación de los mecanismos celulares propios del desarrollo embrionario normal, que pudieren estar involucrados su alteración.

Por lo tanto trata de independizar las observaciones experimentales de las variaciones del medio ambiente y de las conocidas diferencias de sensibilidad propias de las especies en su medio ambiente natural (pH, temperatura, concentraciones variables y diferentes mecanismos de absorción y excreción).

Esta entrada fue publicada en [Artículos destacados](#), [Glifosato](#), [Malformaciones congénitas y agroquímicos](#), [Plaguicidas y Salud](#). Guarda el [enlace permanente](#).



[← Toxicidad aguda letal en humanos de los plaguicidas agrícolas. Comentario de los editores de PLOS MEDICINE](#)      [Glifosato y teratogénesis / malformaciones congénitas y glifosato →](#)

## Efectos teratogénicos del glifosato, Dr. Andres Carrasco

[10 mayo, 2011](#)

Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling

Chem. Res. Toxicol., 2010, 23 (10), pp 1586–1595

DOI: 10.1021/tx1001749

Publication Date (Web): August 9, 2010

Copyright © 2010 American Chemical Society

[Para leer todo el artículo en inglés abrir aquí: Efectos teratogénicos del glifosato \(63\)](#)

Abstract (traducido por Reduas)

Los herbicidas a base de glifosato producen efectos teratogénicos en animales vertebrados y afectan la señalización del ácido retinoico.

Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, Lopez SL, Carrasco AE.

Laboratorio de Embriología Molecular, CONICET-UBA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Paraguay 2155, 3 piso (1121), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. *Chem. Res. Toxicol.*, 2010, 23 (10), pp 1586–1595

El glifosato es un herbicida de amplio espectro que se usa ampliamente en agricultura en todo el mundo. Hay controversia en curso sobre los posibles efectos negativos del glifosato en el medio ambiente y la salud humana. Reportes sobre defectos neurológicos y malformaciones craneofaciales provenientes de las regiones donde los herbicidas a base de glifosato (GBH) se utilizan, nos llevó a realizar un abordaje embriológico para explorar los efectos de bajas dosis de glifosato en ese desarrollo. Embriones de *Xenopus laevis* fueron incubados con un preparado comercial de GBH a 1 / 5000 diluciones. Los embriones tratados fueron notablemente anormales, con alteraciones marcadas en el desarrollo de la cresta neural y cefálica y acortamiento del eje anterior-posterior. Las alteraciones en los marcadores de la cresta neural fueron relacionadas posteriormente con deformidades craneales en los cartílagos en las etapas de renacuajo. Embriones inyectados con glifosato puro mostraron fenotipos muy similares. Por otra parte, GBH produce efectos similares en un modelo con embriones de pollo, mostrando una pérdida gradual del dominio romboide, reducción de las vesículas ópticas, microcefalia.

Esto sugiere que el glifosato fue el responsable de los fenotipos observados, en lugar de la sustancia surfactante u otro componente de la formulación comercial. Un análisis del gen marcador reveló que el tratamiento con GBH aumento la actividad endógeno del ácido retinoico (RA) en embriones de *Xenopus* y el cotratamiento con un antagonista de la AR rescató los efectos teratogénicos de la GBH. Por lo tanto, concluimos que los fenotipos producidos por GBH son principalmente consecuencia del aumento de la actividad retinoide endógena. Esto es consistente con la disminución de la señalización Sonic hedgehog (Shh) en la línea media dorsal de los embriones, con la inhibición de expresión *Otx2* y con la interrupción del desarrollo de la cresta neural cefálica. El efecto directo de glifosato sobre los mecanismos iniciales de la morfogénesis en embriones de vertebrados genera preocupación por los hallazgos clínicos observados en la descendencia humana de poblaciones expuestas a GBH en los campos agrícolas.