

Afectación de las funciones cognitivas y motoras en niños residentes de zonas rurales de Jujuy y su relación con plaguicidas inhibidores de la colinesterasa.

Un estudio piloto

Impairment of cognitive and motor functions in children from rural areas of Jujuy, and its relationship with cholinesterase inhibitor pesticides. A pilot study

Martos Mula, Ana J.; Saavedra, Olga N.; Wierna, Norma R.; Ruggeri, María A.; Tschambler, Javier A.; Ávila Carreras, Natalia M.; Bonillo, Mario C.; Bovi Mitre, María G.*

Grupo INQA. Facultad de Ciencias Agrarias. Universidad Nacional de Jujuy. Alberdi 47. 4600. San Salvador de Jujuy. Jujuy. Argentina. Te/Fax 0388 4221579/4233014

*gbovi@imagine.com.ar

Recibido: 21 de marzo de 2012

Aceptado: 14 de noviembre de 2012

Resumen. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la exposición a plaguicidas en las funciones cognitivas y motoras de 42 niños de una zona rural con mayor probabilidad de exposición a plaguicidas organofosforados y carbámicos (Yuto, Jujuy). Los resultados de las pruebas realizadas para estudiar el efecto fueron comparados con los resultados obtenidos con 29 niños con menor exposición a plaguicidas (León, Jujuy).

A todos los participantes se les realizó historia clínica, evaluación médica, revisión de antecedentes, pruebas neuroconductuales, de motricidad gruesa y equilibrio, y medición de biomarcadores (colinesterasa plasmática y eritrocitaria). Se realizó una historia clínica neurológica estándar con las siguientes pruebas: Subtest de Dígitos y Símbolos, Subtest de Recuerdo de Dígitos, Subtest de Laberinto del WISC-III de Wechsler. En la prueba de Laberintos realizada en el presente estudio se observan diferencias entre las localidades y se comprobó una relación lineal inversa entre los años de residencia y la puntuación de la prueba. Se observó reducción en las actividades de acetilcolinesterasas en los niños pertenecientes a Yuto. No se observó una correlación significativa entre los niveles de actividad de las enzimas y el rendimiento en la prueba, para ninguna de las dos localidades.

Los resultados señalaron la probabilidad de que la exposición crónica a bajas dosis de plaguicidas pudiera estar dañando algunas funciones cognitivas y que esto dependería de la duración de la exposición. Por falta de correlación entre las actividades de las enzimas y los resultados adversos en las pruebas neuroconductuales de motricidad y de equilibrio, no fue evidente una asociación entre ambos.

Palabras clave: Niños; Organofosforados y carbamatos; Neurotoxicidad; Colinesterasas plasmática y eritrocitaria.

Abstract. Abstract. The aim of this research was to study the effects of these toxics on the cognitive and motor functions of a group of 42 children of a rural town with high percentage of exposure to organophosphate and carbamic pesticide (Yuto) and compare the results with a group of 29 children with low percentage of exposure to pesticides.

In both cases a research of the patients history was done, a medical revision and a full checkup including neurobehavioral tests, motor and balance tests and biomarkers levels (plasma pseudocholinesterase and erythrocyte cholinesterase). The behavioral assessment was performed by a standard neurological clinic history, a digital and symbol subtest, a digital memory, a maze test, intelligence test WISC-III of Wechsler and gross motor and balance tests.

In the group from Yuto, Pearson correlations were done between the years of residency and the neurobehavioral tests and the linear correlation between the years of residency and the acetylcholinesterase activities.

In the maze test results there were differences between the two towns and it was proved an inverse lineal relation between the years of residency and the tests scores. It was also observed a reduction in the acetylcholinesterase activities both erythrocyte and plasma in the children from Yuto. Nevertheless there were not significant correlations between the levels of enzyme activities and the performance in the tests for neither of the towns.

The results achieved did not point out that chronic exposure to low-dose pesticides can produce cognitive malfunctions, such as psychomotor problems. The lack of correlations between the activities of the acetylcholinesterase enzyme and the negative results of the neurobehavioral motor and balance tests couldn't be associated.

Keywords: Children; Organophosphates and carbamates; Neurotoxicity; Plasmatic and erythrocyte cholinesterases.

INTRODUCCION

Muchos estudios han corroborados que la exposición a plaguicidas puede producir daños en el sistema nervioso (Baldi y col. 2001; 2003; Farahat y col. 2003; Kamel y col. 2003; Salvi y col. 2003; Miranda y col. 2004; Kamel y col. 2004; Barret 2007; Eskenazi y col. 2007). Estas sustancias pueden producir problemas neuroconductuales claros, o bien síntomas subclínicos que tienen su base en problemas a nivel cerebral (Grandjean y col. 2006).

La mayoría de los estudios hechos sobre la toxicidad de los plaguicidas se refiere a la exposición aguda a dichos tóxicos, habiendo poca tendencia a investigar los efectos que pueda tener la exposición crónica a sustancias ambientales e industriales que puedan dañar el sistema nervioso (Jamal y col. 2002; Kamel y col. 2004; Ruckart y col. 2004; Mangone y col. 2006; Eskenazi y col. 2007).

No obstante, desde el año 1995 varios autores (Stephens y col. 1995; Baldi y col. 2001; Jamal y col. 2002; Baldi y col. 2003; Farahat y col. 2003; Kamel y col. 2003; Salvi y col. 2003; Kamel y col. 2004) han acreditado los efectos adversos que tiene sobre la salud, la exposición crónica a plaguicidas, especialmente en lo que se refiere a la exposición laboral.

Sin embargo, es necesario profundizar el estudio del efecto de estos tóxicos sobre el sistema nervioso y sobre las funciones cognitivas y psicológicas de los niños. Este grupo poblacional está entre los más susceptibles a los efectos adversos sobre el sistema nervioso, porque los niños están en una etapa en la cual su sistema nervioso se encuentra en proceso de crecimiento y desarrollo, siendo más vulnerable. Como señalan varios autores (Kamel y col. 2003; Kamel y col. 2004; Eskenazi y col. 2007), los niños de familias que trabajan en el campo, pueden estar también expuestos en alguna medida a estos tóxicos, quizás no a exposiciones agudas a grandes dosis, pero sí a una exposición prolongada a bajas dosis. Es por ello que, si bien no son tantos los trabajos realizados con este grupo etario, existen algunas experiencias al respecto (Ruckart y col. 2004; Martos Mula y col. 2005; Eskenazi y col. 2007). Desde hace más de 20 años (Bovi de De Pascuale y col. 1995) se registran en la Provincia de Jujuy (Noroeste argentino) datos sobre la prevalencia en el uso de plaguicidas en las prácticas agrícolas. A partir del año 2005, se registra que la zona de la Quebrada de Humahuaca (desde Volcán hasta Huacalera) hace

uso intensivo de plaguicidas, observándose que aproximadamente el 77% de los pequeños productores agrícolas incorporan a sus cultivos agroquímicos tales como herbicidas, fungicidas y fertilizantes. Alrededor de un 57% de los químicos aplicados corresponden a insecticidas organofosforados (Altamirano y col. 2005). En la zona de Yuto y alrededores (Ramal jujeño), un 70% aproximadamente de los agricultores que utilizan agroquímicos reconocen utilizar insecticidas organofosforados y carbámicos sistemática y simultáneamente. El objetivo de esta investigación fue determinar los efectos que, sobre las funciones cognitivas y motoras de los niños, tienen la exposición a bajas dosis de plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa en una zona rural (Yuto) de la Provincia de Jujuy (Argentina), en comparación con una población menos expuesta (León) de similares características étnicas y socioeconómicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de la muestra

El estudio se llevó a cabo en dos localidades de la provincia de Jujuy (Argentina): Yuto y León. La localidad de Yuto fue seleccionada por ser una localidad eminentemente agrícola y con alto riesgo de exposición a plaguicidas organofosforados y carbámicos. Por otra parte, residentes de la localidad de León fueron seleccionados para el análisis comparativo, ya que el nivel socioeconómico de dichos habitantes es muy similar al de la localidad de Yuto (familias con bajos ingresos, en su mayoría numerosas, con viviendas mayormente precarias y sin la mayoría de los servicios básicos) y que, por dedicarse a la ganadería, es una población con menor riesgo de exposición a plaguicidas. Se seleccionaron dos poblaciones comparables salvo en su probable exposición a plaguicidas.

En la localidad de Yuto se trabajó con los niños de la única escuela primaria que se encontraba inmersa en los centros de cultivo, concretamente la Escuela "El Bananal". En esta escuela se seleccionaron niños de entre 7 y 10 años, de ambos géneros, cuyos padres o tutores dieran la autorización para incluirlos en el estudio. En el caso de León se seleccionó la única escuela primaria del lugar. Dentro de la misma se seleccionó a un grupo de chicos que se asimilaran en género, edad y características socioeconómicas, a la muestra

obtenida en la escuela El Bananal en Yuto. Se cumplió en todos los términos la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación en seres humanos. También se siguió la Resolución 1490/2007 del Ministerio de Salud: "Guía de las Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos".

El protocolo de trabajo contó con la aprobación del Comité de Bioética y los padres de los niños incluidos en la investigación autorizaron su participación mediante el consentimiento informado.

La cantidad de niños incluidos en la investigación fue de 42 (cuarenta y dos) para Yuto y 29 (veintinueve) para León.

Criterios de inclusión y pruebas neuroconductuales empleadas

A los niños de cada una de las localidades se le realizó una Historia Clínica, en la que se recolectó información sobre los datos personales de los niños (lugar de nacimiento, lugar de residencia, años que habitan en la zona, entre otros), así como también se realizó un evaluación médica completa, con medición de talla y peso, visión y audición y asignación de percentiles e índice de masa corporal. Se realizó también una revisión de antecedentes, con el fin de desestimar aquellos niños que presentaran algún problema (niños con problemas perinatales, desnutrición en función de los canales nacionales establecidos según peso, talla y edad, traumatismos craneales, problemas de visión o audición entre otras patologías) que pudieran interferir en la buena comprensión de los resultados. Se incluyeron los niños que no presentaron los problemas antes mencionados.

Las pruebas neuroconductuales que le fueron realizadas a cada uno de los niños que permaneció en la muestra fueron: Subtest de Dígitos y Símbolos para analizar memoria asociativa, Subtest de Recuerdo de Dígitos para analizar memoria inmediata, Subtest de Laberinto para analizar motricidad fina y visomotricidad. Todos pertenecientes al test de inteligencia WISC-III de Wechsler. También se realizaron pruebas de motricidad gruesa y equilibrio. La realización de dichas pruebas fue llevada a cabo por un equipo de evaluadores previamente entrenados por un Psicólogo. Cada uno de los evaluadores (bajo la dirección de una Doctora en Psicología) se encargó del pase de una única prueba.

Biomarcadores

Los biomarcadores que se usaron para detectar el grado de exposición a los plaguicidas organofosforados y carbámicos fueron las actividades de la pseudocolinesterasa plasmática y de la colinesterasa eritrocitaria. Según algunos autores la actividad de la enzima eritrocitaria es más específica para evaluar la exposición a estos plaguicidas, fundamentalmente cuando se desea evaluar exposición crónica a inhibidores de acetilcolinesterasas (Nevermann y col. 2004).

La medición de la actividad de la colinesterasa se realizó mediante el test de Ellman y colaboradores (1961). La enzima acetilcolinesterasa presente en el plasma o en el glóbulo rojo degrada la acetiltiocolina, la tiocolina resultante forma un complejo con el ditio-bis-nitrobenzoico (DTNB) que es proporcional a la cantidad de sustrato desdoblado, y por lo tanto, proporcional a la actividad enzimática. La formación del complejo se lee espectrofotométricamente a 405 nm. En esta investigación no se tomaron los valores de referencia del método sino que se realizó la comparación entre las dos poblaciones evaluadas. En esta investigación no se contó con la historia pre y post-exposición de los niños ya que no había datos de una situación de exposición puntual que permitiera inferir un antes y un después. El objetivo fue tener una aproximación del efecto adverso que una probable exposición crónica a plaguicida tendría en las funciones cognitivas de los niños. Estos datos preliminares permitirán diseñar posteriores estudios poblacionales.

Análisis de la información

Se utilizaron los test χ^2 (chi cuadrado) o pruebas t para comparar las características descriptivas de los grupos.

Se realizó una prueba t de Student para muestras independientes, en la que se comparó si las actividades de colinesterasa plasmáticas y eritrocitaria diferían entre localidades, con el fin de corroborar diferentes grados de exposición a plaguicida.

Después se realizaron diversas pruebas t de Student para muestras independientes, en las que se comprobaron la existencia o no de diferencias entre los aspectos cognitivos y motores de las distintas localidades. Para la prueba de Motricidad Gruesa se realizó también un ANOVA Factorial Mixto, en el que se comparó tanto la ejecución del mismo individuo en di-

ferentes momentos, como el hecho de estar más o menos expuesto a plaguicidas.

Se llevaron a cabo correlaciones de Pearson para analizar la posible relación entre las actividades de las enzimas eritrocitarias y plasmáticas y los resultados obtenidos en cada una de las pruebas.

Para la localidad más expuesta (Yuto) se realizaron correlaciones lineales de Pearson entre los años de residencia en la zona (vinculando este valor con los años de exposición) y la ejecución de las diferentes pruebas neuroconductuales, así como la correlación lineal entre los años de residencia en esta localidad y las actividades de enzima acetilcolinesterasa eritrocitaria y plasmática.

RESULTADOS

No se observaron diferencias en la edad promedio [$t_{(69; 0,05)} = 1,159$; $p = 0,251$] entre los individuos de las localidades de Yuto ($8,49 \pm 1,3$) y León ($8,82 \pm 0,95$). Tampoco se observaron diferencias entre el porcentaje de mujeres de ambas localidades ($\chi^2 = 1,324$, $p = 0,250$), ni en el porcentaje de varones ($\chi^2 = 1,126$, $p = 0,289$) (Tabla 1).

Tabla 1. Composición porcentual en base a género y edad de los grupos de niños seleccionados para el estudio en las localidades de Yuto y León.

RESIDENTES EN YUTO N = 42	RESIDENTES EN YUTO N = 29
GÉNERO	
Mujeres: 50%	Mujeres: 52%
Varones: 50%	Varones: 48%
EDAD	
7 a 8 años: 50%	7 a 8 años: 41%
Varones: 29%	Mujeres: 21%
Varones: 21%	Mujeres: 21%
9 a 10 años: 50%	9 a 10 años: 59%
Varones: 21%	Varones: 28%
Mujeres: 29%	Mujeres: 31%

Las actividades de colinesterasa plasmática para la población de León tuvieron un valor promedio de 5.181 ± 1.047 U/L. El valor promedio para la población de Yuto fue $4.213 \pm$

1.031 U/L. Comparativamente el valor promedio de la actividad de la enzima plasmática en Yuto fue menor al valor promedio determinado en León.

Con respecto a la actividad de la colinesterasa eritrocitaria, el 11% de los niños de León y el 23% de los niños de Yuto presentaron valores por debajo de los valores de referencia. En ningún caso la inhibición de la actividad de la enzima superó el 30%.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de ambas colinesterasas entre la población menos expuesta (León) y la de estudio (Yuto). Así, con respecto a la actividad de la colinesterasa eritrocitaria, se observó una diferencia significativa entre la localidad más expuesta, en comparación con la menos expuesta [$t_{(69; 0,05)} = -5,183$; $p = 0,000$], siendo menor la actividad de colinesterasa eritrocitaria en la población de Yuto, la más expuesta a plaguicidas. También se observaron diferencias entre las localidades, en lo referente a la actividad de colinesterasa plasmática [$t_{(69; 0,05)} = -3,651$; $p = 0,001$], volviendo a ser inferior el nivel en la localidad más expuesta (Figura 1).

En lo referente a los resultados obtenidos en la prueba de Dígitos y Símbolos, se pudo comprobar que no existieron diferencias entre las localidades en el número de aciertos realizados en la prueba [$t_{(65; 0,05)} = -0,820$; $p = 0,415$], como tampoco entre el número de errores cometido en dicha prueba [$t_{(65; 0,05)} = -1,650$; $p = 0,104$]. Las correlaciones obtenidas entre los años de residencia en Yuto y estas medidas tampoco resultaron significativas (Aciertos: $r = -0,274$, $p = 0,123$; Errores: $r = -0,061$, $p = 0,734$).

Los datos obtenidos en la prueba de Recuerdo de Dígitos no mostraron diferencias entre las localidades, en lo referente al recuerdo en orden directo [$t_{(64; 0,05)} = 0,385$; $p = 0,701$], inverso [$t_{(64; 0,05)} = -0,221$; $p = 0,826$], o a su ejecución en total en la prueba [$t_{(64; 0,05)} = 0,127$; $p = 0,900$]. Tampoco se encontraron correlaciones lineales significativas entre el número de años de residencia en Yuto y estas tres puntuaciones (Orden Directo: $r = -0,241$, $p = 0,191$; Orden Inverso: $r = -0,248$, $p = 0,179$; Total: $r = -0,298$, $p = 0,104$).

Cuando se analizaron los resultados obtenidos en la prueba de Laberintos, se observaron diferencias significativas entre la localidad más expuesta a plaguicidas y la menos expuesta, siendo el rendimiento mucho peor en-

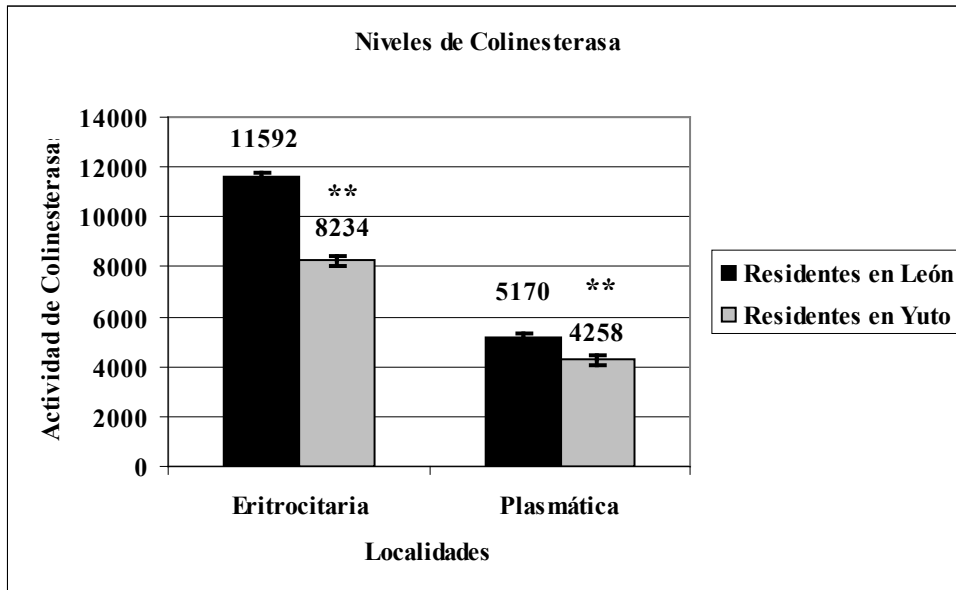


Figura 1. Actividad promedio de colinesterasas eritrocitaria y plasmática en las poblaciones residentes en Yuto y en León. Las barras de error muestran el error estándar de la media.
 ** $p < 0,01$, residentes Yuto vs residentes León.

tre aquellos niños que habitaban en la localidad más expuesta [$t_{(67; 0,05)} = -7,521$; $p = 0,000$] (Figura 2). También se pudo comprobar una relación lineal inversa entre los años de resi-

dencia en Yuto y la puntuación en esta prueba ($r = -0,541$, $p = 0,001$). Es decir, que a mayor cantidad de años de residencia en Yuto, la ejecución en esta prueba fue peor (Figura 3).

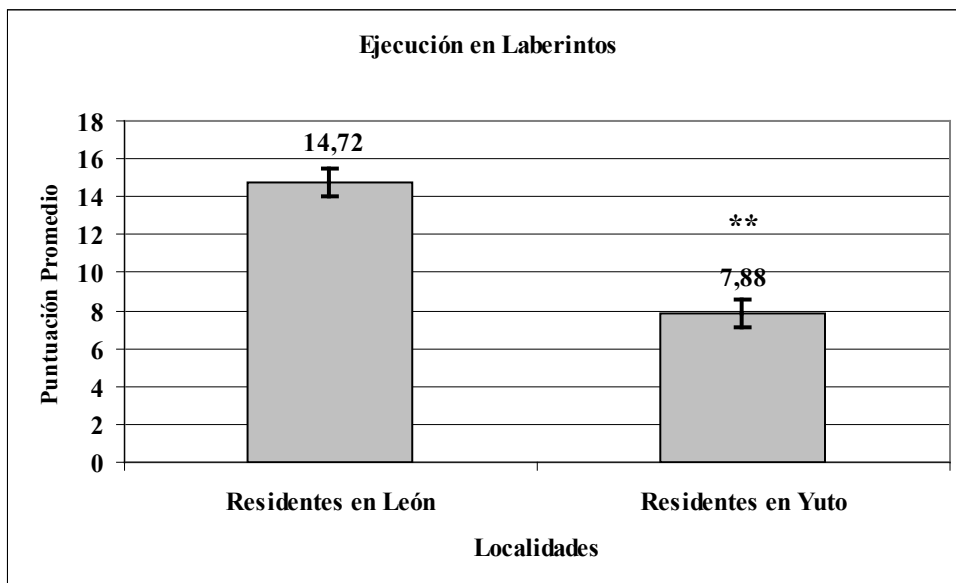


Figura 2. Puntuación promedio obtenida en el subtest de laberintos en la población residente en Yuto y la residente en León. Las barras de error muestran el error estándar de la media.
 ** $p < 0,01$, población residente en Yuto vs la residente en León.

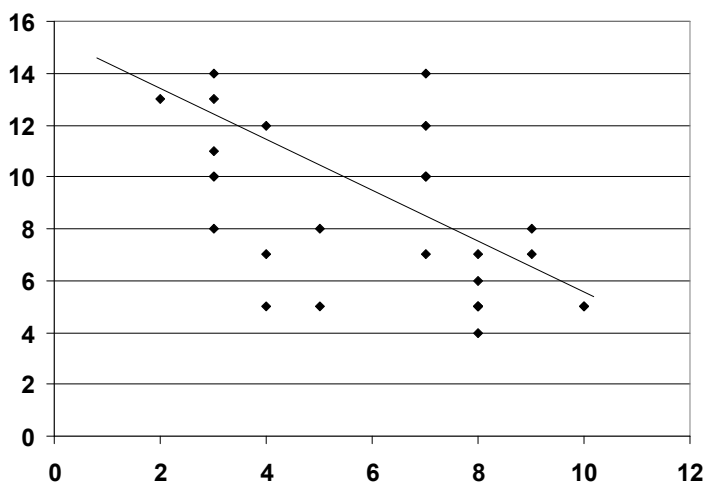


Figura 3. Correlación de los años de residencia en Yuto y la puntuación en el subtest de laberintos.

Los resultados obtenidos con la prueba seleccionada para estudiar equilibrio mostraron que la mayor o menor exposición a plaguicida no pareció afectar el tiempo que los individuos permanecían en equilibrio cuando estaban con los ojos abiertos [$t_{(69; 0,05)} = -0,985$; $p = 0,328$], o cuando estaban con los ojos cerrados [$t_{(69; 0,05)} = 0,514$; $p = 0,609$]. Tampoco se observó ningún tipo de relación entre el tiempo que los individuos llevaban residiendo en Yuto y el tiempo que permanecían en equilibrio con los ojos abiertos ($r = -0,006$, $p = 0,973$) o con los ojos cerrados ($r = 0,155$, $p = 0,407$).

En lo que respecta a la motricidad gruesa, se observó que el hecho de vivir en una localidad más o menos expuesta a plaguicidas no pareció afectar al número de errores que los niños tuvieron en esta prueba [$t_{(67; 0,05)} = -0,086$; $p = 0,932$]. No obstante, como la prueba consistió en recibir correctamente una pequeña pelota desde diferentes distancias, se consideró conveniente realizar también un ANOVA Factorial Mixto. Con este análisis se volvió a apreciar que el hecho de pertenecer a una localidad u otra no pareció afectar el rendimiento [$F_{(1,67; 0,05)} = 0,007$; $p = 0,932$]. Además, se pudo comprobar que aunque hubo un aumento significativo de errores en la distancia más lejana en comparación con las otras dos distancias [$F_{(2,134; 0,05)} = 5,67$; $p = 0,004$], este efecto fue similar para ambas localidades, ya que no se observó ningún efecto interactivo entre las distancias de lanzado y la localidad [$F_{(2,134; 0,05)} = 0,134$; $p = 0,875$]. En esta prueba también se observó que, trabajando con los indi-

viduos de Yuto solamente (localidad expuesta) se obtuvo una correlación lineal inversa entre el tiempo que los niños llevaban viviendo en la zona y el número de errores cometido en esta prueba ($r = -0,375$, $p = 0,037$). Es decir, que a más años de residencia menor fue el número de errores.

No se encontraron correlaciones entre el número de años de residencia en la zona de Yuto y la actividad de la enzima colinesterasa eritrocitaria ($r = 0,281$, $p = 0,114$), ni con la actividad de la colinesterasa plasmática ($r = -0,223$; $p = 0,212$).

Tampoco se pudo encontrar ningún tipo de relación entre las actividades de las enzimas eritrocitarias y plasmáticas y ninguna de las pruebas neuroconductuales realizadas (Tabla 2).

DISCUSIÓN

En los resultados se observó una reducción en las actividades de acetilcolinesterasa, que correspondieron tanto a la colinesterasa plasmática como a la eritrocitaria, en los individuos pertenecientes a la localidad más expuesta a plaguicidas organofosforados y/o carbámicos. Son varios los trabajos que han demostrado la relación entre la reducción de esta enzima y la exposición aguda (Misra y col. 1994; Kamel y col. 2004; Ruckart y col. 2004; Eskenazi y col. 2007) o crónica (Farahat y col. 2003; Kamel y col. 2004; Nevermann y col. 2004) a estos plaguicidas. En lo que se refiere a la posible relación entre los niveles de exposición a plaguicidas y las funciones cognitivas estudiadas, se pudo observar que no pareció haber una relación entre la exposición a plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memoria asociativa (medida mediante el subtest de dígitos y símbolos), así como tampoco con la memoria inmediata (medida mediante el subtest de recuerdo de dígitos). Llamaron la atención estos resultados, ya que en otros estudios se ha podido comprobar que estos procesos cognitivos se veían perjudicados por la exposición a plaguicidas, tanto en adultos trabajadores (Baldi y col. 2001; Farahat y col. 2003; Kamel y col. 2003), como en niños (Ruckart y col. 2004). No obstante, Ruckart y col. (2004) señalan que los efectos de los plaguicidas organofosforados sobre el aprendizaje o la memoria en niños parecían ser transitorios, si los mismos dejaban de estar expuestos. Sin embargo, los resultados no van todos en la misma dirección, ya que otros autores (Stephens y col. 1995; Salvi y col. 2003) han

Tabla 2. Correlaciones de las actividades enzimáticas de la acetilcolinesterasa eritrocitaria y plasmática y los resultados en cada una de las pruebas neuroconductuales en las localidades de Yuto y León.

Prueba	Medida	YUTO		LEON	
		Eritrocitaria	Plasmática	Eritrocitaria	Plasmática
Dígitos y Símbolos	Aciertos	$r = 0,269$ $p = 0,167$	$r = - 0,264$ $p = 0,174$	$r = 0,252$ $p = 0,205$	$r = - 0,118$ $p = 0,370$
		$r = - 0,026$ $p = 0,896$	$r = 0,348$ $p = 0,070$	$r = 0,019$ $p = 0,924$	$r = 0,293$ $p = 0,138$
Recuerdo de Dígitos	Directo	$r = 0,132$ $p = 0,520$	$r = 0,122$ $p = 0,562$	$r = 0,001$ $p = 0,994$	$r = 0,032$ $p = 0,880$
		$r = 0,067$ $p = 0,749$	$r = 0,247$ $p = 0,235$	$r = 0,024$ $p = 0,911$	$r = 0,058$ $p = 0,784$
	Total	$r = 0,120$ $p = 0,568$	$r = 0,221$ $p = 0,289$	$r = 0,001$ $p = 0,994$	$r = 0,032$ $p = 0,880$
Laberintos	Puntuación	$r = - 0,335$ $p = 0,088$	$r = - 0,140$ $p = 0,487$	$r = - 0,283$ $p = 0,152$	$r = - 0,114$ $p = 0,572$
Equilibrio	Ojos	$r = - 0,249$ $p = 0,202$	$r = - 0,011$ $p = 0,956$	$r = - 0,198$ $p = 0,321$	$r = - 0,258$ $p = 0,194$
	Abiertos	$r = 0,205$ $p = 0,297$	$r = 0,078$ $p = 0,693$	$r = 0,039$ $p = 0,847$	$r = 0,092$ $p = 0,647$
	Ojos Cerrados	$r = - 0,237$ $p = 0,208$	$r = 0,253$ $p = 0,177$	$r = - 0,010$ $p = 0,931$	$r = - 0,175$ $p = 0,372$
	General	$r = - 0,071$ $p = 0,708$	$r = 0,358$ $p = 0,052$	$r = - 0,111$ $p = 0,572$	$r = - 0,159$ $p = 0,419$
Motricidad Gruesa	Distancia 1	$r = - 0,270$ $p = 0,150$	$r = - 0,054$ $p = 0,777$	$r = - 0,164$ $p = 0,406$	$r = - 0,184$ $p = 0,348$
	Distancia 2	$r = - 0,218$ $p = 0,246$	$r = 0,224$ $p = 0,234$	$r = 0,183$ $p = 0,352$	$r = - 0,068$ $p = 0,728$
	Distancia 3				

encontrado que la exposición crónica de adultos a bajas dosis de plaguicidas podía producir deterioro en funciones tales como la atención o la velocidad de procesamiento de la información, pero no producían problemas de memoria inmediata o a corto plazo en adultos. Jamal y col. (2002) tampoco encontraron que la exposición crónica a bajas dosis de plaguicidas deteriorara la atención o la memoria en trabajadores.

Al analizar los resultados en visomotricidad obtenidos en el subtest de laberintos se pudo apreciar que los individuos de la localidad con mayor exposición a plaguicidas fueron los que peor ejecución presentaron en esta prueba. Esto parece concordar con nuestra hipótesis de partida, según la cual los individuos de la localidad más expuesta a plaguicidas, que presentaron actividades de acetilcolinesterasa eritrocitaria y plasmática más reducidas, presentarían niveles de acetilcolina demasiado elevados, produciendo así un posible de-

terioro en la ejecución en esta prueba. Esto parece indicar que la mayor exposición crónica a plaguicidas, podría estar deteriorando la ejecución visomotriz. Este efecto sobre la visomotricidad ya ha sido observado en otros estudios llevados a cabo en adultos en la exposición subcrónica a plaguicidas organofosforados y/o carbámicos (Farahat y col. 2003; Kamel y col. 2003; Kamel y col. 2004). No obstante, Ruckart y col. (2004), trabajando con niños, no encontraron efecto de la exposición a bajas dosis de plaguicidas organofosforados sobre la visomotricidad. Hay que tener en cuenta que la edad de los niños incluidos en el estudio de Ruckart y col. (2004) era menor, en la mayoría de los casos (seis años o menos), a los niños incluidos en nuestro estudio (de 6 a 10 años). Es posible también que el hecho de que aún no se observara el efecto adverso de estos plaguicidas sobre la motricidad fuera determinado por el hecho de que los niños no llevaran suficiente tiempo expuestos,

ya que como observaron Kamel y col. (2003), incluso en adultos, los efectos nocivos de los plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre la visomotricidad son peores cuanto más tiempo llevan los trabajadores expuestos al plaguicida y estos mismo autores observaron que en realidad este deterioro empieza a hacerse visible después de los 10 años de exposición crónica a bajas dosis del plaguicida, en el trabajo. Es interesante señalar que en nuestro caso y a pesar de trabajar con niños en los que se presume que las dosis a las que pueden estar expuestos son menores que en los trabajadores, estos efectos sobre el deterioro de las funciones visomotoras se empezó a observar ya antes de los diez años, ya que no todos los individuos de nuestra muestra residieron en Yuto desde su nacimiento (por lo que no se puede asegurar que llevarán los diez años de vida expuestos a plaguicidas).

La prueba seleccionada para comprobar si la exposición a plaguicidas afectaba la motricidad gruesa pareció reflejar que ésta no se afectaba, ni tampoco afectó el equilibrio de los chicos. Esto se confirmó, ya fuera en la evaluación con los ojos abiertos o cerrados.

Según Kamel y Hoppin (2004) no hay estudios confirmatorios del efecto de los plaguicidas sobre las funciones motoras, aunque algunos estudios han demostrado afectar en adultos (Salvi y col. 2003), otros no (Beach y col. 1966; Baldi y col. 2001; Kamel y col. 2003). En el caso de los niños, los resultados tampoco son contundentes ya que algunos autores han señalado que se observa un cierto deterioro en las actividades motrices en los niños tras la exposición crónica a plaguicidas inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (Ruckart y col. 2004; Barret 2007), pero en algunos de estos casos, la información era adquirida en base a informes subjetivos dados por los padres, más que a una evaluación realizada con algún test neuroconductual que acredite un deterioro real. En lo que se refiere al equilibrio, son pocos los estudios que analizan el efecto de los plaguicidas sobre éste y tampoco suelen ser concluyentes (Kamel y col. 2004). Kamel y col. (2003), trabajando con adultos trabajadores, encontraron que los plaguicidas organofosforados sí deterioraban el equilibrio cuando éste se medía con los ojos cerrados, pero no cuando se medía los ojos abiertos. Este deterioro en el equilibrio empeoraba cuanto más tiempo llevaban los trabajadores expuestos a plaguicidas. No obstante, en estos estudios

este deterioro se empieza a observar también después de 10 años de exposición. Es por ello que, al ser nuestra población niños (quizás expuestos a menores dosis) y de edades comprendidas entre los seis y los diez años, es posible que el efecto de deterioro sobre dichas funciones aún no fuera detectable.

En base a lo dicho hasta el momento el único efecto perjudicial que parecería tener la exposición crónica a plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre los niños de nuestra muestra fue un deterioro en la visomotricidad. También pudimos confirmar que este deterioro parecería ser dependiente del tiempo de exposición a plaguicidas, ya que vimos una correlación inversa significativa entre el tiempo de residencia en la localidad expuesta (Yuto) y la puntuación obtenida en el test de laberintos.

Estos descubrimientos también concordarían con los encontrados por Kamel y col. (2003), quienes señalan que es necesario un tiempo de exposición prolongado (diez años) para que los efectos de deterioro producido por los plaguicidas puedan ser observados en adultos. Es quizás por ello que, en nuestros niños, hay algunas pruebas que aún no muestran el efecto nocivo de estos plaguicidas. Sin embargo en la prueba que evalúa visomotricidad, a pesar de trabajar con niños en su mayoría menores a diez años, y por ende con menos de diez años de exposición a los plaguicidas, se observó un claro deterioro en dichas funciones. Esto puede ser determinado por el hecho de que los niños podrían ser más susceptibles al efecto nocivo de estos plaguicidas sobre el sistema nervioso, haciendo que el efecto de deterioro aparezca antes que en los adultos.

Si bien estos resultados estarían acordes con nuestra hipótesis de partida, hay algunas debilidades en los resultados que nos impiden asegurar a ciencia cierta que los mismos se deban a una exposición prolongada a plaguicidas inhibidores de la acetilcolinesterasa. Si bien se encontró una inhibición de la actividad de esta enzima a nivel eritrocitario y plasmático en la población más expuesta, en comparación con la menos expuesta; centrándonos en la localidad de Yuto (la más expuesta), no se pudo obtener una correlación inversa significativa entre las actividades de acetilcolinesterasa y el tiempo de residencia en la zona, que nos indicaría que a más tiempo de residencia mayor exposición al plaguicida.

Tampoco se observó una correlación entre la actividad de las enzimas y la ejecución en la

prueba de laberinto, quizás por lo dicho con anterioridad sobre la juventud de nuestra muestra en la que, aunque se empieza a observar el efecto adverso de la posible exposición a plaguicida sobre la ejecución visomotriz, aún no es contundente.

También es posible que los niños que no acreditaron vivir más de cinco años en Yuto fueran, en su mayoría, hijos de trabajadores rurales golondrinas que van de un cultivo a otro, de una zona a otra, trabajando siempre en la agricultura. Esto justificaría, tal vez la ausencia de relación entre los años de residencia en Yuto y la disminución de la actividad de acetilcolinesterasa, pero la exposición en otras zonas agrícolas de la región explicaría la inhibición de la enzima.

Algunos autores han señalado que las actividades de enzima acetilcolinesterasa no son, quizás, los biomarcadores más sensibles para medir el grado de exposición crónica a plaguicidas, ya que en muchos estudios se observaron claros efectos sobre la cognición, pero no había una reducción en la actividad de la enzima (Farahat y col. 2003; Salvi y col. 2003; Kamel y col. 2004).

Hay que señalar que nuestro estudio es un estudio piloto y es necesario corroborar los hallazgos obtenidos trabajando con una población más numerosa, así como el controlar otras variables que puedan confundir el resultados tales como variables perinatales y en la niñez (peso al nacer, exposición a plaguicidas antes del nacimiento, presencia de anemia); de exposición a otras fuentes de intoxicación (humo de cigarrillos, plomo, arsénico) o aspectos del contexto que se ha observado que influyen en las funciones cognitivas de los niños (educación de la madre, nivel de estimulación en el hogar). En esta investigación se buscó homogeneizar los grupos al buscarse, en toda la provincia, lo más similar posible, en cuanto a aspectos socio-demográficos y étnicos, a la de Bananal en Yuto.

Los resultados presentados, si bien requieren de un mayor análisis y un mayor control de algunas variables, podrían estar señalando la posibilidad de que la exposición crónica a bajas dosis de plaguicidas inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, ya puedan estar produciendo daños sobre algunas funciones cognitivas, tales como la psicomotricidad, en los niños expuestos. Es posible también que esos daños sean dependientes de la duración de la exposición al tóxico, por lo que la evidencia

encontrada nos compromete a trabajar en la prevención primaria de este tipo de exposiciones ambientales y en la realización de prácticas agrícolas en ambientes de mayor control y seguridad para los trabajadores, sus familias y las comunidades en las que están insertas.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

Altamirano J., Franco A., Bovi Mitre M. Prevalencia de Plaguicidas y riesgo en las prácticas agrícolas de Huacalera-Jujuy. Jornadas Internacionales de Salud Pública, 23 al 25 de noviembre de 2005, Córdoba, publicada en la revista de Salud Pública (2005): 37. Resumen

Baldi I., Filleul L., Mohammed Brahim B., Fabrigoule C., Dartigues J.F., Schwall S., Drevet J.P., Salamon R., Brochard P. Neuropsychologic Effects of Long-term Exposure to Pesticides: Results from French Phutoner Study. Environ. Health Perspect. 2001;109(8):839-844.

Baldi I., Labailly P., Mohammed-Brahim B., Letenneur L., Dartigues J.F., Brochard P. Neurodegenerative Diseases and Exposure to Pesticides in the Elderly. American Journal of Epidemiology. 2003;157(5):409-414.

Barret J.R. Pesticides: Toxic Legacy. Environ. Health Perspect. 2007;115(4):A190.

Beach J.R., Spurgeon A., Stephens R. Abnormalities on neurological examination among sheep farmers exposed to organophosphate pesticides. Occup Environ Med. 1996;53:520-525.

Bovi de De Pascuale G., Ruggeri M.A., Singh J. Uso de plaguicidas en la provincia de Jujuy. Proyección, Publicación especializada del colegio de Ingenieros de Jujuy. 1995; Año 9,19:16-25.

Cocker J., Mason H.J., Garfitt S.J., Jones K. Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides. Toxicol Lett. 2002;134:97-103.

Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V. Jr., Feather-Stone R.M.A. New and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. BiochemPharmacol.1961;Jul;7:88-95.

Eskenazi B., Marks A.R., Bradman A., Harley K., Barr D.B., Johnson C., Morgan N., Jewell

N.P. Organophosphate Pesticide Exposure and Neurodevelopment in Young Mexican-American Children. *Environ. Health Perspect.* 2007;115(5):792-798.

Farahat T.M., Abdelrasoul G.M., Amr M.M., Shebl M.M., Farahat F.M., Anger W.K. Neurobehavioural effects among workers occupationally exposed to organophosphorous pesticides. *Occup. Environ. Med.* 2003;60:279-286.

Grandjean P., Landrigan P.J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet.* 2006; Dec 16;368(9553):2167-78.

Jamal G.A., Hansen S., Pikington A., Buchanan D., Gillham R.A., Andel-Azis M., Julu P.O.O., Al-Rawas S.F., Hurley F., Ballantyne J.P. A clinical neurological, neurophysiological and neuropsychological study of sheep farmers and dippers exposed to organophosphate pesticide. *Occup. Environ. Med.* 2002;59:434-441.

Kamel F., Hoppin J.A. Association of Pesticide Exposure with Neurologic Dysfunction and Disease. *Environ. Health Perspect.* 2004;112(9):950-958.

Kamel F., Rowland A.S., Park L.P., Anger W.K., Baird D.D., Gladen B.C., Moreno T., Stallone L., Sandler D.P. Neurobehavioral Performance and Work Experience in Florida Farmworkers. *Environ. Health Perspect.* 2003;111(14):1765-1772.

Mangone C.A., Genovese O., Abel C. Trastornos cognitivo-conductuales debidos a la exposición crónica a sustancias tóxicas ambientales e industriales. *Vertex.* 2006;17(65):16-22.

Martos Mula A.J., Figueroa E.N., Ruggeri M.A., Giunta S.A., Wierna N.R., Bonillo M.,

Bovi M.G. Diferencias en la ejecución cognitiva y actividades colinesterasa en adolescentes con exposición ambiental a plaguicidas en Jujuy (Argentina). *Revista de Toxicología.* 2005; 22 (3):180-184.

Miranda J., McConnell R., Wesseling C., Cuadra R., Delgado E., Torres E., Keifer M., Lundberg I. Muscular Strength and Vibration Thresholds Durins Two Years After Acute Poisoning with Organophosphate Insecticides. *Occup. Environ. Med.* 2004;61:4-9.

Misra U.K., Prasad M., Pandey y C.M. A study of cognitive functions and event related potentials following organophosphate exposure. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1994;34(4):197-203.

Nevermann K.S., Guzman E.Q. Pesticide detection in Costarican vegetables based on the inhibition of serum and erythrocytic human cholinesterases. *Arch. Latinoam. Nutr.* 2004;54(4):444-448.

Ruckart R.Z., Kakolewski K., Bove F.J., Kaye W.E. Long-term Neurobehavioral Health Effects of Methyl Parathion Exposure in Children in Mississippi and Ohio. *Environ. Health Perspect.* 2004;112(1):46-51.

Salvi R.M., Lara D.R., Ghisolfi E.S., Portela L. V., Dias R.D., Souza D.O. Neuropsychiatric Evaluation in Subjects Chronically Exposed to Organophosphate Pesticides. *Toxicol. Sci.* 2003;72,267-271.

Stephens R., Spurgeon A., Calvert I.A., Beach J., Levy L.S., Berry H., Harrington J.M. Neuropsychological effects of long-term exposure to organophosphates in sheep dip. *Lancet.* 1995;345(8958):1135-9