

**ESTUDIO ECOLÓGICO SOBRE ACTIVIDAD AGRÍCOLA Y MORTALIDAD POR
TUMORES**

Argentina, provincias con actividad agrícola 1998-2013

...;

SOMOZA, Susana N

Bioquímica – Magister en Salud Pública

Profesora Titular Ordinaria Salud Pública

Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Formosa

Av Gutnisky 3200 , Formosa, Formosa

Teléfono móvil 0370 4648921

Correo electrónico snsomoza@gmail.com

ZURITA, Alfredo G

Médico Cirujano - Maitrise en Sante Publique

Profesor Titular Metodología de la Investigación

Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y
Naturales –

PALLADINO Alberto Constantino

Médico Cirujano – Máster en Estudios de Población

Director de la Diplomatura en Epidemiología

Facultad de Medicina Universidad Nacional del Nordeste

Trabajo de Investigación inédito con enfoque mixto, forma parte de una tesis de
doctorado en elaboración.

Epidemiología

**ESTUDIO ECOLÓGICO SOBRE ACTIVIDAD AGRÍCOLA Y MORTALIDAD POR TUMORES.
Argentina, provincias con actividad agrícola 1998-2013**

SOMOZA, Susana N., ZURITA, Alfredo, G., PALLADINO, Alberto, C

Trabajo investigación forma parte Tesis de Doctorado UNNE
Av. Gurnisky 3200, Formosa, Formosa , 3600}0370-4648921
snsomoza@gmail.com.ar

Trabajo de investigación con enfoque mixto

Epidemiología

Diversos estudios han demostrado la presencia de agrotóxicos en suelo, agua y aire en diferentes provincias con actividad agrícola. Se realizó un estudio ecológico exploratorio de corte transversal. El objetivo fue explorar la existencia de un patrón común en la distribución de las medias de las tasas de mortalidad por diferentes tipos de tumores, relacionado con variaciones en la intensidad de uso de agrotóxicos. Las variables estudiadas fueron Cultivos, según tipos y Superficies sembradas según cuartiles, que se consideraron como “proxis” de la carga ambiental de agrotóxicos. Se estimaron las Tasas de Mortalidad por Tumores agrupadas por aparatos, en los departamentos de las provincias argentinas con actividad agrícola según cuartiles de siembra, y tipo de cultivos durante el período 1998-2013. Se evaluaron cualitativa las diferencias de medias, según intensidad de uso de agroquímicos para determinar si existía un patrón común entre los distintos grupos de tumores.

Resultados: Se identificaron patrones comunes de mortalidad según los tipos de cultivo y los cuartiles de siembra, la Soja es el cultivo con mayores tasas de mortalidad. Las medias de las tasas de mortalidad se relacionaron con el aumento de las superficies sembradas, las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones: Se presentan evidencias de un patrón común relacionado con la actividad agrícola según su intensidad y las medias de tasas por mortalidad por tumores.

Propuesta Incorporar en la formación médica, el conocimiento clínico y toxicológico, que permita identificar problemáticas de salud asociado a la presencia de los agrotóxicos en el ambiente.

Actividad Agrícola, agrototoxicos, Mortalidad por Tumores, estudio ecológico, Salud Ambiental

Soporte técnico : Proyector y Pantalla

ESTUDIO ECOLÓGICO SOBRE ACTIVIDAD AGRÍCOLA Y MORTALIDAD POR TUMORES Argentina, provincias con actividad agrícola 1998-2013

INTRODUCCIÓN

El uso de agrotóxico en Argentina se ha ido incrementando desde la década del 90, en el 2014 se aplicaron más de 174 millones de litros de agrotóxicos, la producción de soja consumió casi el 62% del total de los productos aplicados (contando el barbecho químico)¹. Esto representa una importantísima carga de mezclas de agroquímicos en el ambiente, ninguno de los cuales es absolutamente inocuo, cuya presencia se está confirmando día a día, más allá de las hectáreas cultivadas, lo cual implica que muchas personas están expuestas en su vida cotidiana.

Un estudio ecológico multicéntrico coordinado por Díaz (1), evaluó la exposición a pesticidas, en zonas de cultivos extensivos en Argentina para el período 2008-2012, utilizando dos índices globales, uno de exposición a plaguicidas (IEP) y otro de impacto ambiental total (IAT), en las mismas provincias estudiadas en este trabajo, asociándolos con las tasas de mortalidad por todas las formas de cáncer, por cáncer de mama y próstata por departamento. Los mayores índices de exposición los encontraron en la región pampeana, para 2.4.-D y Clorpirifos. Los indicadores más altos de impacto ambiental total fueron para cipermetrina y clorpirifos asociados con mayor mortalidad por cáncer de mama y glifosato y clorimuron con mortalidad por cáncer total en varones. Los resultados muestran una asociación positiva entre la intensidad de la exposición ambiental y la mortalidad por los cánceres evaluados. Los mayores índices de exposición los encontraron en las provincias de la Región Centro, estadísticamente diferentes del resto.

Investigadores del Centro de Investigación del Medio Ambiente (2), realizaron un diagnóstico ambiental sobre la presencia de plaguicidas en zonas agrícolas bonaerenses, con cultivos transgénicos. Encontraron insecticidas en aguas y sedimentos en zonas cercanas a los cultivos. Se detectaron pulsos de toxicidad aguda, con efectos letales y subletales en la biota acuática, asociados a las prácticas agrícolas luego de aplicaciones aéreas o terrestres. Este centro realizó entre 2004-2012 siete campañas de monitoreo de calidad de aguas, sedimentos y biota en la cuenca Paraná-Paraguay, en una de estas campañas incorporaron la cuenca del Uruguay. Los resultados indican la presencia generalizada y con gran variabilidad

¹ <http://observatoriosoja.org>. Uso de agroquímicos en Soja

de concentraciones de plaguicidas organoclorados (prohibidos), organofosforados, y piretroides. También se encontraron endosulfanes, cipermetrinas y clorpirifos, en mayores concentraciones. Estudios más recientes del mismo grupo, detectaron la presencia de más de 70 agrotóxicos en aguas. También detectaron glifosato y AMPA en aguas superficiales de la región pampeana. Se han detectado herbicidas en agua de lluvia en zonas rurales y urbanas en las provincias de la Región Centro, en alrededor de los 80 sitios estudiados.

Un muestreo realizado en el periodo comprendido entre julio de 2010-julio 2011, en el aire, en la cuenca sur del Plata, sobre el Río Paraná, sobre el Río Uruguay, centro de Entre Ríos, norte de la Provincia de Buenos Aires y cercanías del Río de la Plata. Encontraron que en la mayoría de los sitios de Entre Ríos las concentraciones de Organoclorados fueron de 3 a 4 veces superiores a las del Río de la Plata, en su mayoría endosulfanos, las mayores concentraciones se encontraron en el período cálido coincidente con el cultivo y cosecha de soja. Estos últimos químicos están actualmente prohibidos, no así en el momento del muestreo. Si bien los HCH están prohibidos en Argentina para todo uso desde 1998, en Zárate se encontraron compuestos que indican uso reciente en concentraciones superiores a las reportadas para sitios donde su uso está permitido, sin mostrar variación estacional (3)

En un estudio realizado en la cuenca del Río Suquía en Córdoba, se estudiaron 5 sitios a lo largo de la cuenca, para evaluar la distribución espacial de la concentración de pesticidas. El período de observación fue de 2 años en épocas de alta y baja aplicación de pesticidas entre 2010-2011. Las muestras se tomaron de 20-30 cm por debajo de la superficie del río. Se observaron niveles más altos de agroquímicos en áreas con actividad agrícola intensiva. Siendo los predominantes atrazina, cipermetrina y endosulfan, en zonas urbanas predominó cipermetrina (4).

Otro estudio evaluó el destino ambiental del glifosato y su principal metabolito AMPA, en el agua de superficie y suelo de las cuencas agrícolas. Se estudiaron 16 sitios agrícolas y 44 arroyos, se tomaron tres muestras de cada lugar durante el año 2012.

Glifosato se encontró en concentraciones entre 35 a 1502 $\mu\text{g kg}^{-1}$ en suelos, en agua superficial en el 15% de las muestras y en partículas en suspensión en el 67 % de las muestras, AMPA se encontró en concentraciones entre 299 a 2256 $\mu\text{g kg}^{-1}$ en suelos, en aguas se detectó en 12% de las muestras, en partículas en suspensión en el 20% de las muestras, lo que indica su permanencia en el ambiente. (5)

Otro estudio realizado en la zona sojera de Salta en 2013, tomó muestras de porotos de soja transgénica a punto de ser cosechadas en 11 diferentes puntos de la provincia. Se determinó Glifosato y AMPA en las muestras al momento de la recolección, 3 meses después, se repitió la determinación en 5 de las muestras. Se encontró que siete de las once muestras iniciales tenían un nivel de glifosato superior al límite permitido, llegando en algunas muestras a quintuplicar este límite, el nivel luego de tres meses de almacenamiento prácticamente no varió. Estos altos niveles indicarían que las dosis utilizadas en las fumigaciones son superiores a lo recomendado (6).

Todos estos estudios demuestran la amplia presencia de los agrotóxicos en el ambiente más allá de las zonas de cultivos y apoyan la hipótesis de exposición a mezclas con una gran variabilidad de concentraciones, algunas de las cuales superan lo permitido.

En general las investigaciones en salud ambiental han tenido como objetivo identificar los daños en la salud producidos por agentes ambientales aislados, que producen efectos individuales, sin embargo, las exposiciones pueden afectar a las comunidades, como lo demuestran los estudios precedentes son múltiples y para ello se requiere un enfoque que los considere globalmente, dado que es casi imposible establecer la composición de las mezclas en cada lugar y en cada instante, dado que generalmente son muy heterogéneas, y esto puede llegar a enmascarar asociaciones reales. Los estudios ecológicos exploratorios habitualmente consideran diferencias geográficas en la aparición de un evento, su objetivo es la búsqueda de patrones de distribución de daños en diferentes ámbitos geográficos y permiten elaborar hipótesis etiológicas. Son una importante fuente de información en salud ambiental y su uso adecuado puede ayudar a superar el individualismo metodológico que prima en los estudios epidemiológicos (7)

En la última década la epidemiología ambiental ha planteado la hipótesis de “exposición ambiental a bajas dosis, y de mezclas de química”, que representa una ruptura con la visión tradicional. Múltiples estudios relacionan el uso ambiental de pesticidas con las enfermedades crónicas, que incluyen el Cáncer en múltiples localizaciones, Parkinson, Alzheimer, Esclerosis Múltiple, Diabetes, Enfermedad Renal Crónica. La genotoxicidad y la proteotoxicidad son dos de los principales mecanismos involucrados. Hoy en día la exposición crónica a bajas dosis es considerada un factor de riesgo para la expansión del cáncer. La EPA (Agencia de Protección Ambiental de EEUU), ha identificado en 2010 más de 70 pesticidas que pueden clasificarse como probables o posibles cancerígenos (8).

La exposición ambiental, a bajas dosis, y a mezclas de químicos, no presenta las mismas características que la exposición laboral, y va adquiriendo cada día mayor relevancia en relación con la carcinogénesis. Expertos internacionales convocados por el IARC (Agencia Internacional de Investigación del Cáncer), identificaron diez características claves, que permiten establecer si una sustancia química es cancerígena para los humanos (9).

La hipótesis de la carcinogénesis a bajas dosis utiliza principalmente un modelo efecto-aditivo, en el que cada producto químico individual dentro de una mezcla, si contiene alguna de estas características claves, pueden producir carcinogénesis, debido a la suma de estos impactos individuales. (9)

El Proyecto Halifax desarrollado entre 2012 y 2015, revisó 85 productos químicos con acciones inductoras de carcinogénesis. Los trabajos demostraron que existe un número significativo de contaminantes ambientales ubicuos, que no presentan efectos genotóxicos a bajas dosis, pero en combinación con otros productos, especialmente si son inductores enzimáticos, pueden estar contribuyendo a la carcinogénesis. En una mezcla química la suma de los efectos de todos sus componentes podría tener el mismo efecto, que si hubiese un solo producto químico con acción carcinogénica completa. Un ejemplo típico de efectos a bajas dosis son las hormonas. (10, 11)

En la actualidad se consideran a los procesos carcinogénicos, como sistemas alejados del equilibrio, regidos por relaciones no lineales, autoorganizados, en los que no se pueden extrapolar las propiedades individuales de sus componentes. En estos sistemas pequeñas alteraciones pueden producir grandes efectos, si bien se conocen sus variables, no siempre se pueden predecir sus resultados (12-14). Al analizar sistemas complejos, desde una perspectiva ecológica, lo que se busca no es obtener cantidades, sino identificar cualidades y regularidades que se expresan en patrones (15).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la pregunta de investigación planteada en este trabajo fue ¿Es posible identificar un patrón común que refleje la correspondencia entre: variaciones en la intensidad de la actividad agrícola, con variaciones en las medias de las Tasas de Mortalidad para los diferentes grupos de tumores en estudio?.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio ecológico de tipo exploratorio de corte transversal cuyo objetivo es identificar un patrón común en la distribución de las tasas de mortalidad por diferentes tumores, relacionado con variaciones en la intensidad de la actividad agrícola. Los agroquímicos utilizados en la actividad agrícola, varían según los cultivos, modos de producción, tipo de suelos y época de siembra, incluyen el uso simultáneo de herbicidas, insecticidas, fungicidas (16), las vías de exposición son múltiples: respiratorias, dérmicas, digestivas; lo que hace prácticamente imposible en un estudio poblacional identificar específicamente el efecto de cada sustancia química considerada individualmente, al mismo tiempo que es imposible en la práctica reproducir la realidad en el laboratorio debido a sus costos y complejidad.(17).

Analizando los factores que podrían determinar gradientes diferenciales de intensidad en la carga de agrotóxicos en el ambiente se identificaron las variables “Cultivos” y “Superficie Sembrada”, considerados como proxy de la carga ambiental de agrotóxicos (18).

Para la selección de los cultivos se tomó en cuenta el consumo de agrotóxicos, en los años 2011/2012, la soja consumía casi el 40% de los agrotóxicos que se venden en el mercado de Argentina, el barbecho químico, consume aprox 23 % del total.(19). El Maíz consume 12%, el Trigo 5%, y el Girasol 2%, en total estos cuatro cultivos consumen en promedio el 82% de los agrotóxicos que se venden en el mercado. La Soja es el cultivo que consume la mayor proporción. Según datos de AAPRESID en Argentina más del 70% de la agricultura se desarrolla bajo siembra directa, diez veces más de los que ocurre en el mundo,

El supuesto básico del que se partió, fue que la exposición a los agrotóxicos utilizados en los cultivos suponen un riesgo para la salud, por ello se categorizó la actividad agrícola según tipo de cultivo teniendo en cuenta la intensidad en el uso de los mismos (20) en: SOJA, STMG (representa a los cultivos de Soja, Trigo, Maíz, y Girasol) y AT (representa la totalidad de cultivos). Para cada categoría se obtuvo la superficie sembrada por campaña agrícola según departamento y provincia desde los años 1998 a 2013.

La totalidad de las superficies sembradas por departamento en el período en estudio para cada categoría de cultivos, fueron divididas en cuartiles a fin de establecer un gradiente de intensidad de siembra.

Criterios de elegibilidad: Se incluyeron los departamentos de Buenos Aires,

Catamarca, Córdoba, Chaco, Corrientes, Entre Ríos, Formosa, Jujuy, La Pampa, Misiones, Salta, San Luis, Santa Fe, Santiago del Estero, Tucumán, con actividad agrícola según los registros de cultivos extensivos disponibles en la base de datos del Sistema Integrado de Información Agropecuaria:(SIIA,<http://www.sii.gov.ar/index.php/series-por-tema/agricultura>). (21). Estas bases presentan faltantes de datos para San Luis (2000, 2002, 2003, 2004, 2005), Formosa (2012, 2013), Entre Ríos (1998), Corrientes (2013). Los departamentos fueron agrupados por cuartiles de siembra, dentro de cada provincia, según categorías de cultivo.

Cuadro 1. Cuartiles de superficie sembrada con actividad agrícola en ha, según categorías de cultivos seleccionadas. Departamentos con Actividad Agrícola. Argentina 1998-2013.

Categorías Cultivos	Cuartiles de siembra en ha			
	C1	C2	C3	C4
Soja	5- 4 000	4 001-25 500	25 501-73 000	73 001-841 100
STMG*	5 – 3 680	3 681 - 38 260	38 261 - 125 300	125 301 – 1 584 950
AT**	3 – 7 400	7 401 - 45 400	45 401 – 140 200	140 201 – 1 862 675

Elaboración propia – Fuente SIIA

* STMG: Incluye cultivos de: Soja, Trigo, Maíz, Girasol

** AT: Incluye la totalidad de la Actividad Agrícola

Población en estudio Las bases de datos de defunciones por tumores, correspondientes al período 1998-2013 desagregadas hasta el nivel de departamentos, fueron provistas por la Dirección de Estadísticas de Salud (DIES) del Ministerio de Salud de la Nación. Los datos de población por departamento, para cada año fueron obtenidas de las estimaciones censales del INDEC (22, 23)

Las defunciones fueron agrupadas por aparatos siguiendo la CIE-10 (24), aquellos aparatos con un pequeño número de casos fueron agrupados como “otros tumores” que incluyen: Tumores Malignos del Labio, de la Cavidad Bucal y de la Faringe, Melanomas y otros Tumores Malignos de la Piel, Tumores Malignos del Ojo, del Encéfalo y de otras partes del Sistema Nervioso Central, Tumores Malignos de la Glándula Tiroides y de otras Glándulas Endócrinas , Tumores Malignos de Sitios Múltiples independientes, Tumores Benignos, Tumores de Comportamiento Desconocido, Tumores “in situ”.

Las variables dependientes utilizadas en el trabajo fueron las Tasas de Mortalidad

por cada agrupamiento de tumores, por 100.000 habitantes, estimadas por cuartiles de cada provincia, por año, para las tres categorías de cultivos.

Para combinar las bases de defunciones, población y actividad agrícola se utilizó el entorno Access de Microsoft Windows. Las medidas de resumen por departamentos según cuartil de siembra año, para cada provincia, y categoría de cultivos, fueron procesadas con Excel. El análisis de la varianza y las pruebas de diferencias de medias se realizaron con el software estadístico Infostat (25). Siguiendo criterios de la OMS, se descartaron las tasas que presentaban un error estándar relativo mayor al 23 % . (26)

Diseño estadístico:

El supuesto básico en todos los casos, fue que la carga de químicos en el ambiente es un factor de riesgo para la salud humana, que puede expresarse de diferentes maneras, según el organismo o función que afecten, en este trabajo analizamos el efecto sobre la mortalidad por tumores.

Para probar la hipótesis que las diferencias de medias en las Tasas de Mortalidad por cada grupo de tumores, variaban según la intensidad de la actividad agrícola expresada en cuartiles de siembra, y tipos de cultivos, se realizó el análisis de la varianza, considerando un solo factor: la actividad agrícola, y dos tratamientos: Cultivos, Superficie Sembrada, cada uno con diferentes niveles de intensidad: Cultivos: Soja, STMG, AT, Superficie Sembrada: C1, C2, C3, C4. La hipótesis alternativa a probar es que al menos dos de las medias de las tasas de mortalidad para cada grupo de tumores, y tratamiento, son diferentes con un nivel de significación de 0.05. En este punto no nos centramos en el valor numérico de las tasas, sino en que presenten un patrón que exprese diferencias estadísticamente significativas para cada nivel de intensidad ya sean cultivos o superficie sembrada.

En los casos que el ANOVA permitió establecer que el modelo era estadísticamente significativo, se aplicaron las pruebas de comparaciones múltiples para cada variable respuesta por Cultivo, Superficie Sembrada. Cuando el número de comparaciones es grande, las pruebas de rangos múltiples: Tukey, SNK (Studente-Newman-Keuls) y Duncan, permiten una solución de compromiso entre las tasas de errores posibles. Por otro lado, LSD Fisher es una prueba muy eficiente para detectar diferencias verdaderas por ello se aplicaron las pruebas de comparación de Tukey, SNK, Duncan, Fisher (27),

Estas pruebas además de estimar los valores de las medias de las tasas de mortalidad para cada nivel de tratamiento, indican cuáles de éstas son diferentes

estadísticamente mediante el uso de letras. Letras iguales indican igualdad de medias, letras diferentes indican diferencias de medias, a su vez estas se presentan en orden alfabético de menor a mayor. Designamos patrón de diferencias al conjunto de letras que expresaban las variaciones existentes entre los diferentes niveles cada tratamiento.

Las pruebas para evaluar diferencias de medias difieren entre sí en su capacidad de identificarlas, por lo que para igualdad de tasas los patrones de diferencias pueden variar de una prueba a otra, por ello se consideró que un patrón de medias era estable si al menos tres de las cuatro pruebas utilizadas arrojaban el mismo patrón.

RESULTADOS

Análisis por Categorías de Cultivos. Primeramente, se analizaron los diferentes niveles en las categorías de cultivos, se calcularon las tasas de mortalidad para cada agrupamiento de tumores en el período analizado y realizó el ANOVA para obtener las medias de las tasas y el patrón de variación. Los datos se presentan en el Cuadro 3, el modelo del ANOVA resultó estadísticamente para todos los grupos de tumores, salvo para los Osteoarticulares y del Aparato Genital Femenino. Se observó regularidad en los patrones obtenidos, predominando el BAA que expresa que las Tasas medias de mortalidad por tumores son mayores cuantitativamente para la Soja, y que éstas difieren significativamente de las de las otras categorías de cultivos. Las diferencias, aunque significativas no son muy grandes, probablemente debido al peso de la Soja presente en los tres agrupamientos de los cultivos.

Cuadro 2 Análisis de la varianza y comparación de medias de las Tasas de Mortalidad por Tumores(TM 0/0000) por categorías de cultivo, según Agrupamientos de Tumores. Patrón de diferencias de Tasas. Departamentos con Actividad Agrícola. Argentina 1998-2013

Agrupamiento de Tumores	N ¹	p	TM por Tumores (0/0000)			Patrón Medias ⁴
			SOJA	STMG ²	AT ³	
Huesos y Cartílagos Articulares	441	0,0721				
Maligno de la Mama	982	0,0026	13,7	12,6	12,4	B,A,A
Maligno Vías Urinarias	690	0,0044	8,5	7,6	7,8	B,A,A
Malignos de Sitios Secundarios o no Especificados	897	0,006	11,8	10,8	10,8	B,A,A
Órganos Digestivos	1448	0,0184	44,8*	42,9	42,1	
Órganos Genitales Femeninos	1023	0,2014				
Órganos Genitales Masculinos	972	0,0477	10,9	10,3	10,5	B,A,AB
Órganos Respiratorios e Intratorácicos	1242	0,0001	26	23,5	23,1	B,A,A
Otros Tumores Sistema Hematopoyético/Linfáticos	956	0,0001	13,8	12,2	12,1	B,A,A
Total Tumores	1786	0,0319	135,8	131,3	128,7	B,AB,A

Elaboración Propia

1: Número de Tasas evaluadas

2: STMG: Incluye cultivos de Soja, Trigo, Maíz y Girasol

3: AT: incluye la totalidad de la Actividad Agrícola

4: Orden de medias: Soja, STMG, AT. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Pruebas realizadas: Fisher, Tukey, Duncan, SNK

* Patrón inestable: menos de tres pruebas presentan el mismo patrón

Análisis por Cuartiles de Siembra: El análisis de la intensidad de siembra, considerando diferentes niveles de superficie sembrada, expresados en los cuartiles, mostró regularidades en la presentación del patrón de diferencias, observándose el patrón ABCD en 9 de las 11 agrupaciones de tumores analizadas. Las letras del patrón expresan diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los cuatro cuartiles, aumentando las medias de las tasas de mortalidad a medida que aumentan los cuartiles de superficie sembrada

Cuadro 4

Cuadro 3 - Análisis de la varianza y comparación de medias para Tasas de Mortalidad por Tumores(TM 0/0000) según cuartiles de siembra y Tipo de Tumor. Patrón de diferencias de Tasas. Departamentos con Actividad Agrícola. Argentina 1998-2013

TUMORES	N ¹	p	Tasas Mortalidad Tumores (0/0000)				Patrón de Medias ²
			C1	C2	C3	C4	
Huesos y Cartílagos Articulares	441	0,0001	2,9	3,2	3,6	3,6	A,A,B,B
Maligno de la Mama	982	0,0001	10,0	12,2	13,6	16,2	A,B,C,D
Maligno Vías Urinarias	690	0,0001	5,54	7,12	8,9	10,1	A,B,C,D
Malignos de Sitios Secundarios o no Especificados	897	0,0001	8,0	11,1	12,5	13,8	A,B,C,D
Órganos Digestivos	1448	0,0001	35,9	40	45,8	53,3	A,B,C,D
Órganos Genitales Femeninos	1023	0,0042	10,0	10,5	10,6	10,7	A,B,B,B
Órganos Genitales Masculinos	972	0,0001	9,0	9,8	10,9	13,1	A,B,C,D
Órganos Respiratorios e Intratorácicos	1242	0,0001	17,8	22,5	25,7	32,2	A,B,C,.D
Otros Tumores	956	0,0001	9,6	11,6	13,5	16,9	A,B,C,D
Sistema Hematopoyético/Linfáticos	824	0,0001	7,7	8,8	9,9	12,0	A,B,C,D
Total Tumores	1786	0,0001	114,5	126,3	136,7	154,7	A,B,C,D

Elaboración Propia

1: Número de Tasas evaluadas

2: Orden de medias: Cuartiles de siembra (1,2,3,4). Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0,05$). Pruebas realizadas: Fisher, Tukey, Duncan, SNK

Si se comparan los valores de las tasas del primero y el cuarto cuartil, se observa que el incremento de las mismas varía entre un 35 al 82%.

DISCUSIÓN

Si bien las variables respuesta estudiadas fueron las Tasas de Mortalidad por Tumores, el foco de atención en este trabajo no se centró en los valores de las tasas, sino en la posibilidad de identificar patrones comunes de variación; entre los diferentes grupos de

tumores; relacionados con variaciones en la intensidad de carga de agroquímicos en el ambiente.

Aun teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio ecológico, los resultados obtenidos nos permiten afirmar que variaciones en la intensidad de la actividad agrícola, considerando diferentes criterios, se producen variaciones en las tasas en sentido positivo y se observa un patrón de variación común en la mayoría de los grupos de tumores considerados, tanto para las variables Cultivos, como para la Superficie Sembrada.

Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por otros autores, desde otras perspectivas metodológicas. En la provincia de Córdoba, Pujol (2014) analizó la estructura y distribución de mortalidad por tumores, por departamento en dos períodos con bajo y alto nivel de agricultura intensiva 1990-1992, y 2007-2009, respectivamente, y comparó las tasas con los promedios provinciales. Si bien los datos no son absolutamente comparables, porque el agrupamiento de tumores que realiza la autora, es diferente a los presentados en este trabajo, igualmente encuentra aglomerados de altas tasas en la zona sureste con mayor intensidad de actividad agrícola. (28)

Un informe del Instituto del Cáncer de Argentina presenta mapas con la razón estandarizada de mortalidad por sexo y departamento de residencia para el período 2007-2011, observa que para los varones se presentan conglomerados de Tasas más elevadas en la región centro del país, provincia del Chaco y sur del país, y para mujeres, en la región Centro, San Luis y Chaco. (29). Lo mismo sucede con las jurisdicciones del sur y oeste de Santa Fe (2005-2008). (30). Con un agrupamiento de tumores diferente al realizado en este trabajo, igualmente se observan mayores tasas de mortalidad, en las zonas con mayor actividad agrícola intensiva.

La presencia simultánea en el ambiente de factores sociales, y mezclas químicas a bajas dosis, que, a través de uno o varios de los mecanismos claves de la carcinogénesis actúan sobre los factores individuales, en una compleja articulación, amortizada por los sistemas homeostáticos; produce una respuesta biológica que no siempre puede anular completamente los efectos nocivos de las sustancias químicas. El desgaste producido en el organismo debido a este esfuerzo por minimizar los efectos de los diferentes tipos de exposición se denomina carga alostática, varios autores la proponen como medida de la exposición, dado que no todos los pesticidas permanecen en el organismo y lo hagan, su presencia no es suficiente para evidenciar daño, y por otro lado pueden producir

alteraciones, aunque luego sean eliminados. Actualmente las evaluaciones individuales están dirigidas a investigar la respuesta biológica, para identificar las huellas de su acción molecular.(31)

La medición de la exposición ambiental a nivel poblacional tiene limitaciones tanto toxicológica como epidemiológica, dado que nunca se tiene un conocimiento acabado de la su presencia (32, 33). Por ello el saber ambiental incorpora la incertidumbre, la indeterminación y la posibilidad en el campo del conocimiento como algo intrínseco.(34)

El rango de incertidumbre en una evaluación se refiere a la forma en que esta se expresa: como una incertidumbre estadística o como un escenario de incertidumbre. Los escenarios de incertidumbre se expresan con propuestas paradójales del tipo: “qué pasaría si...”. La ignorancia reconocida refiere a aquellos aspectos de la incertidumbre en los que se reconoce su presencia, pero no se puede establecer ninguna estimación. La falta de fiabilidad metodológica produce debilidades en la calidad de la evaluación.

En este trabajo es posible identificar incertidumbres en la variabilidad en el nivel de exposición de los considerados “expuestos”, el desconocimiento de la historia previa de exposición, incertidumbres metodológicas, expresada en el uso de variables proxy a fin de estimar la carga ambiental de agroquímicos, el uso combinado de diferentes fuentes de información, cada una con limitaciones propias del sistema de registro, etc. Estas incertidumbres pueden llevarnos a una parálisis en la investigación en busca de la exactitud; o a su reconocimiento en la búsqueda de indicios teniendo como referencia el principio precautorio (35-38).

CONCLUSIONES

Este estudio ecológico exploratorio nos ha permitido poner en evidencia patrones comunes de variaciones en las medias de las Tasas de Mortalidad por Tumores en relación con la intensidad de la actividad agrícola. Los patrones varían según sea el indicador: “Superficie Sembrada”, o “Cultivos”, para todos los agrupamientos tumorales, salvo para los Tumores de Huesos, y Cartílagos Articulares y los Tumores de Aparato Genital Femenino.

Este estudio permite reforzar la hipótesis de un efecto de la actividad agrícola sobre la mortalidad por tumores en nuestro país. Para ello, se deberá precisar más exactamente las condiciones de exposición y controlar variables de confusión. También nos permite

identificar poblaciones vulnerables como aquellas donde se cultiva soja, donde hay mayor superficie sembrada.

PROPUESTA

Es necesario incorporar en la formación de grado, posgrado y en la práctica profesional, los aspectos toxicológicos y clínicos asociados a la presencia de agrotóxicos en el ambiente.

Agradecimientos

a la Dirección Nacional de Estadísticas de Salud, la provisión de las bases de datos de Defunciones por Tumores.

BIBLIOGRAFÍA

1. (Coordinadora) DMdP, Eandi M, Gioco M, Filippi I, Ortiz P. Valoración de la Exposición a Plaguicidas en Cultivos Extensivos de la Argentina y su Potencial Impacto Sobre la Salud. 2015.
2. Ronco A. Algunas respuestas sobre los impactos del uso de plaguicidas para el control de plagas en agroecosistemas de la Región Pampeana. *Ciencia e Investigación* 2015;65(2):63-71.
3. Astoviza MJ, Cappelletti N, Bilos C, J.C. C, editors. Concentración de pesticidas organoclorados en el aire del sur de la Cuenca del Plata: un año de muestreo. VII Congreso de Medio Ambiente AUGM; 2012; La Plata - Argentina. La Plata 2012.
4. Bonansea RI, Amé MV, Wunderlin DA. Determination of priority pesticides in water samples combining SPE and SPME coupled to GC-MS. A case study: Suquia River basin (Argentina). *Chemosphere*. 2013;90(6):1860-9.
5. Aparicio V, De Gerónimo E, Marino D, Primost J, Carriquiborde P, Costa JL. Environmental fate of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in surface waters and soil of agricultural basins. *Chemosphere*. 2013;93:1886-73.
6. Then C. High levels of residues from spraying with glyphosate found in soybeans in Argentina. *TestBiotech background report*. 2013;22.
7. Blanco-Becerra LC, Pinzón-Flórez CE, Idrovo AJ. Estudios ecológicos en salud ambiental: más allá de la epidemiología. *Biomédica*. 2015;35:191-206.
8. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and applied pharmacology* [Internet]. 2013 21/10/2016; 268(2):[157-77 pp.]. Available from: <https://www.researchgate.net/requests/r6037086>.
9. Smith MT, Guyton KZ, Gibbons CF, Fritz JM, Portier CJ, Rusyn I, et al. Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives* (Online). 2016;124(6):713.
10. Hernández FG. PO. 12-La biomonitorización en la exposición de mezclas complejas de tóxicos. *Revista de toxicología* [Internet]. 2013 24/11/2016 [cited 2016 20/11]; 30(1):[32 p.]. Available from: <http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/hemeroteca/vol30-1/499-1366-1-SM.pdf>.
11. Miller MF, Goodson 3rd W, Manjili MH, Kleinstreuer N, Bisson WH, Lowe L. Low-dose mixture hypothesis of carcinogenesis workshop: scientific underpinnings and research recommendations. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 15/08/2016 [cited 2016 15/08]. Available from: <http://ehp.niehs.nih.gov/wp-content/uploads/advpub/2016/8/EHP411.acco.pdf>.

12. Pham TD, Ichikawa K. Spatial chaos and complexity in the intracellular space of cancer and normal cells. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2013;10(1):62.
13. Patiño JF. Oncología, caos, sistemas complejos adaptativos y estructuras disipativas. *Boletín Informativo de la Federación Latino Americana de Cirugía*. 2002;7(1):3.
14. Norman G. Chaos, complexity and complicatedness: lessons from rocket science. *Medical education*. 2011;45(6):549-59.
15. Capra F, Sempau D. *La trama de la vida*: Anagrama Barcelona; 1998.
16. Aires DdPdIPdB. Relevamiento de la utilización de agroquímicos en la provincia de Buenos Aires. Mapa de situación e incidencia sobre la Salud. La Plata: Defensoría del Pueblos de la Provincia de Buenos Aires; 2014.
17. Thornton J. Beyond risk: an ecological paradigm to prevent global chemical pollution. *International journal of occupational and environmental health*. 2000;6(4):318-30.
18. Nogar AG, Larsen BA. Análisis de riesgos en la salud de la población rural de la pampa argentina por uso de agroquímicos en cultivo de soja. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental (RIAA)*. 2014;5(2):71-84.
19. KLEFFMANN GROUP A. Mercado argentino de productos fitosanitarios, 2012. 2012.
20. March GJ. *Agricultura y Plaguicidas. Un Análisis Global*: Fundación Fada; 2014 Abril.
21. SIIA, Estimaciones Agropecuarias Siembra, Cosecha, Producción y Rendimiento [Internet]. Ministerio de Agroindustrias - Presidencia de la Nación 2015 [cited [10/10/2015]]. Available from: <https://datos.magyp.gob.ar/reportes.php?reporte=Estimaciones>
22. INDEC. Estimaciones de la población por departamentos. Peíodo 1990-2005. Buenos Aires: INDEC; 1996. Report No.: ISBN 950-896-037-X.
23. INDEC. Estimaciones de Poblacion total por departamento y año calendario período 2001-2010. Buenos Aires: INDEC; 2008. Contract No.: ISSN 1851-572X.
24. Salud OPdI. Clasificación estadística intenacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud - 10a revisión. Washington DC: OPS; 2003 [cited 2010 03/03/2010]. Available from: <apps.who.int/iris/bitstream/10665/170608/1/Volume1.pdf>.
25. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, Gonzalez L, Tablada M, Robledo CW. *InfoStat [programa de cómputo]*. Córdoba, Argentina: Universidad Nacional de Córdoba; 2011 [versión 24-03-2011:[Available from: <http://www.infostat.com.ar/>.
26. OPS. Glosario de Indicadores Básicos de la OPS2015 [cited 2016 Mayo 21]:[35 p.]. Available from: https://www.google.com/url?q=http://www.paho.org/hq/index.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D23508%26Itemid%3D270&sa=U&ved=0ahUKEwj4maqEm7XPAhVF2R4KHfRXARsQFggOMAAQ&client=internal-uds-cse&usg=AFQjCNEBcHikHjK719DbrKhSsdMoL6Jf4Q.
27. Operativa DdEel. Práctica 7 - Comparaciones Múltiples: Universidad de Granada S/D [cited 2015 Nov 2]. Available from: https://www.google.com.ar/search?q=En+estas+situaciones+los+tests+de+rangos+m%C3%BAltiples+como+Tukey%2C+Newman-Keuls+y+Duncan+ofrecen+una+soluci%C3%B3n+de+compromiso+entre+la+tasa+de+error+global+de+seada+y+una+tasa+de+error+individual+demasiado+peque%C3%B1a+y+por+tanto+inaceptable.+&ie=utf-8&oe=utf-8&client=firefox-b&gfe_rd=cr&ei=-B3sV-bPJsmB8Qef2a7gBQ.
28. Pujol CJA. Análisis del perfil y de la distribución espacial de la mortalidad por tumores malignos de la Provincia de Córdoba, entre dos periodos con diferente nivel de agricultura intensiva. *Cuestiones de Población y Sociedad*. 2014;4(4).
29. Argentina INdC-. Sala de situación del Càncer en la República Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2016.
30. Fernández M. Cáncer en la Pampa Húmeda de Santa Fe. *La Voz del Interior*. 2014 16/11/2014;Sect. Ciudadanos.
31. Dennis KK, Auerbach SS, Balshaw DM, Cui Y, Fallin MD, Smith MT, et al. The Importance of the Biological Impact of Exposure to the Concept of the Exposome. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2016 [cited 2016 Sep 29]. Available from:

https://scholar.google.com/scholar?q=The+Importance+of+the+Biological+Impact+of+Exposure+to+the+Concept+of+the+Exposome&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5.

32. Keune H. Critical complexity in environmental health practice: simplify and complexify. *Environmental Health*. 2012;11(Suppl 1):S19.
33. Keune H, Gutleb AC, Zimmer KE, Ravnum S, Yang A, Bartonova A, et al. We're only in it for the knowledge? A problem solving turn in environment and health expert elicitation. *Environmental health*. 2012;11(Suppl 1):S3.
34. Leff E. La Complejidad Ambiental. *Polis* (en línea) [Internet]. 2007 30 Sep 2012 [cited 2017 12 Abr]; (16). Available from: <https://polis.revues.org/4605>.
35. Bestani A. Principio Precautorio, Fraternidad y Generaciones Futuras. III Seminario Internacional "Fraternidad y Conflicto: enfoques, debates y perspectivas". San Miguel de Tucumán 2010.
36. Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. Epigenetics and pesticides. *Toxicology*. 2013;307:35-41.
37. Knol AB. Health and the environment: assessing the impacts, addressing the uncertainties [Tesis Doctoral]. Netherlands: Utrecht University; 2010.
38. Sanborn M, Bassil K, Vakil C, Kerr K, Ragan K. Systematic review of pesticide health effects. *OCFP Pesticides Rev* [Internet]. 2012 [cited 2014 Jul 15]; 1. Available from: [http://www.ocfp.on.ca/docs/pesticides-paper/2012-systematic-review ...](http://www.ocfp.on.ca/docs/pesticides-paper/2012-systematic-review...)