

## Residuos de plaguicidas prohibidos y de uso actual en mujeres embarazadas de la Norpatagonia, Argentina: estudio piloto

### Resíduos de pesticidas proibidos e de uso atual em gestantes na Patagônia Norte, Argentina: estudo piloto

### *Residues of Banned and Currently Used Pesticides in Pregnant Women in Northern Patagonia, Argentina: A Pilot Study*

Pique M. Rodriguez<sup>1</sup>, Berta Vera<sup>2</sup>, Karina S.B. Miglioranza<sup>3</sup>, Celeste Muntaner<sup>2</sup>, Paola M. Ondarza<sup>3</sup>, Natalia Guiñazú<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones en Toxicología Ambiental y Agrobiotecnología del Comahue (CITAAC), Universidad Nacional del Comahue-CONICET. Argentina.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Comahue. Río Negro, Argentina.

<sup>3</sup> Laboratorio de Ecotoxicología y Contaminación Ambiental, Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras (IIMyC), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata-CONICET. Argentina.

**Cita:** Rodriguez PM, Vera B, Miglioranza KSB, Muntaner C, Ondarza PM, Guiñazú N. Residuos de plaguicidas prohibidos y de uso actual en mujeres embarazadas de la Norpatagonia, Argentina: estudio piloto. Rev. Salud ambient. 2022; 22(2):199-207.

**Recibido:** 11 de febrero de 2022. **Aceptado:** 25 de septiembre de 2022. **Publicado:** 15 de diciembre de 2022.

**Autor para correspondencia:** Paola M. Ondarza.

Correo e: pmondar@mdp.edu.ar

Laboratorio de Ecotoxicología y Contaminación Ambiental, Instituto de Investigaciones Marinas y Costeras (IIMyC), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata-CONICET. Argentina.

**Financiación:** La investigación fue financiada por los proyectos CONICET PIP 2013 0707, ANPCyT PICT N°0914/2017 y PICT N°2160/2015 y por la Universidad Nacional del Comahue (04/N034).

**Declaración de conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y preparación de este trabajo.

**Declaraciones de autoría:** Todos los autores contribuyeron al diseño del estudio y la redacción del artículo. Asimismo, todos los autores aprobaron la versión final.

## Resumen

La exposición a los plaguicidas organoclorados prohibidos (POCs) y otros de uso actual (PUA) puede ocurrir en sitios de cultivo con control químico de plagas. En las provincias de Río Negro, Neuquén y Patagonia Norte de Argentina, los entornos rurales incluyen cultivos de manzana, pera y frutas finas. El control químico se realizó históricamente con POCs, mientras que actualmente se utilizan PUA. En Argentina, particularmente en esta área, se desconoce el nivel de plaguicidas en la placenta. En este estudio piloto se determinaron las concentraciones de POCs y PUA en mujeres embarazadas residentes en la Patagonia Norte. Se colectaron placentas (n=20), y se registraron los datos de las madres, parámetros antropométricos de los neonatos y de la placenta. Residuos de clorpirifos, trifluralina, clorotalonil, HCHs, HCB, endosulfanes, DDTs, clordanos y heptacloros fueron cuantificados mediante GC-ECD. La concentración total de plaguicidas en las placentas fue  $1\,425,38 \pm 1\,659,19$  ng/g lip., donde  $\Sigma$ DDTs y clorpirifos superaron niveles reportados en Asia, Europa y África. Clorpirifos se detectó en el 95 % de las muestras ( $106,17 \pm 148,14$  ng/g lip). Los niveles de pp'-DDE, endosulfan sulfato, a-clordano y g-HCH se asociaron con un menor índice ponderal de los neonatos. Se encontraron concentraciones significativamente más altas de DDT, pp'-DDE, pp'-DDD y heptacloro epóxido en madres que viven en los entornos rurales frente a los urbanos. Las mujeres embarazadas que viven en la Patagonia Norte están expuestas a una mezcla compleja de pesticidas neurotóxicos que pueden afectar a los recién nacidos a través de la transferencia placentaria.

**Palabras clave:** plaguicidas organoclorados; clorpirifos; placenta; Argentina; gestación.

## Resumo

A exposição a pesticidas organoclorados proibidos (POCs) e a outros de uso atual (PUA) pode ocorrer em locais de cultivo com controle químico de pragas. Nas províncias de Rio Negro, Neuquén e Patagônia Norte Argentina, as zonas rurais incluem o cultivo de maçã, pera e frutas finas. O controle químico anteriormente realizou-se com POCs, embora atualmente se faça com PUA. Na Argentina, particularmente nesta área, desconhece-se o nível de pesticidas na placenta. Neste estudo piloto determinaram-se as concentrações de POCs e PUA em mulheres grávidas residentes na Patagônia Norte. Foram colhidas as placentas (n=20) e registaram-se os dados das mães, os parâmetros antropométricos dos recém-nascidos e das placentas. Resíduos de clorpirifos, trifluralina, clorotalonil, HCHs, HCB, endosulfan, DDTs, clordanos e heptacloro foram quantificados através de GC-ECD. A concentração total de pesticidas nas placentas foi  $1\,425,38 \pm 1\,659,19$  ng/g lip., onde  $\Sigma$ DDTs y clorpirifos superaram níveis reportados na Ásia, Europa e África. Detectaram-se clorpirifos em 95% das amostras ( $106,17 \pm 148,14$  ng/g lip). Os níveis de pp'-DDE, endosulfan sulfato, a-clordano y g-HCH foram associados a um menor índice de peso dos recém-nascidos. Encontraram-se concentrações significativamente mais altas de DDT, pp'-DDE, pp'-DDD y heptacloro epóxido em mães que vivem em ambientes rurais versus urbanos. As mulheres grávidas que vivem na Patagônia Norte estão expostas a uma mistura complexa de pesticidas neurotóxicos que podem afetar recém-nascidos através da transferência placentária.

**Palavras-chave:** pesticidas organoclorados; clorpirifos; placenta; Argentina; gestação.

## Abstract

Exposure to banned organochlorine pesticides (BOCPs) and other currently used pesticides (CUPs) can occur at farming sites subjected to chemical pest control. Apple, pear and fine fruit crops are grown in the rural areas of the Río Negro, Neuquén Provinces and Northern Patagonia, Argentina. Chemical control was historically carried out using BOCPs, while now CUPs are used. In Argentina, particularly in this area, the level of pesticides in the placenta is unknown. In this pilot study, BOCP and CUP concentrations were determined in pregnant women living in Northern Patagonia. Placentas were collected (n=20), and maternal data and neonatal and placental anthropometric parameters were recorded. Residues of chlorpyrifos, trifluralin, chlorothalonil, HCHs, HCB, endosulfans, DDTs, chlordane and heptachlor were quantified by GC-ECD. The total concentration of pesticides in the placentas was  $1\,425.38 \pm 1\,659.19$  ng/g lip, where  $\Sigma$ DDTs and chlorpyrifos exceed the levels reported in Asia, Europe and Africa. Chlorpyrifos was detected in 95% of the samples ( $106.17 \pm 148.14$  ng/g lip). The levels of pp'-DDE, endosulfan sulfate, a-chlordane and g-HCH were associated with a lower neonatal mass index. Significantly higher concentrations of DDT, pp'-DDE, pp'-DDD and heptachlor-epoxide were found in mothers living in rural areas versus urban areas. Pregnant women living in northern Patagonia are exposed to a complex mixture of neurotoxic pesticides that can affect newborns through placental transfer.

**Keywords:** organochlorine pesticides; chlorpyrifos; placenta; Argentina; gestation.

## INTRODUCCIÓN

Argentina es un país agroproductor. A lo largo de su territorio se producen una gran variedad de cultivos que incluyen principalmente cereales, frutas, verduras y hortalizas. Según la Cámara Argentina de Fruticultores (CAFI), Argentina es el principal país exportador de peras del hemisferio sur y el quinto de manzanas a nivel mundial. La región productora de manzanas y peras se localiza principalmente en el Alto Valle del Río Negro y Neuquén, Patagonia Norte, con frutales implantados en 50 000 hectáreas<sup>1</sup>. Los niveles de producción y los estándares de calidad de la fruta producida se alcanzan mediante el manejo integrado de plagas. El mismo combina distintas estrategias de control de plagas, como la confusión sexual, el uso de trampas y el control químico de plagas, entre otras. Los diez principales países consumidores de plaguicidas son China, Estados Unidos, Argentina, Tailandia, Brasil, Italia, Francia, Canadá, Japón e India<sup>2</sup>. En el año 2014, en todo el mundo se utilizaron aproximadamente 2 millones de toneladas de

plaguicidas, de los cuales el 47,5 % fueron herbicidas, el 29,5 % insecticidas y el 17,5 % fungicidas. En Argentina, se utilizan 265 millones de kilos de plaguicidas, representado principalmente por herbicidas, seguido de insecticidas y fungicidas en tercer lugar<sup>2</sup>.

En la Región Norpatagónica, existe una historia de uso intensivo de insecticidas para sustentar la producción de frutas de pepita, desde hace 50 años<sup>3,4</sup>. Históricamente, el control químico de plagas se realizaba con plaguicidas organoclorados (POCs). Argentina se adhirió al Convenio de Estocolmo<sup>5</sup>, que prohibió el uso de los POCs debido a su ubicuidad, persistencia, alta afinidad lipídica y toxicidad, por lo cual, la aplicación de la mayoría de estos compuestos fue prohibida en 1998, mientras que en 2013 se restringió al insecticida endosulfán<sup>6,7</sup>. Como consecuencia del uso intensivo histórico y actual de plaguicidas en esta zona, se ha determinado la presencia de POCs prohibidos, como DDT, clordanos, endosulfanes y HCHs, así como pesticidas de uso actual (PUA), como organofosforados y carbamatos, en diferentes matrices ambientales<sup>8-11</sup>.

La exposición humana a plaguicidas actuales y prohibidos es un tema de gran preocupación en América Latina, especialmente en países de ingresos medios y bajos<sup>12</sup>. En Argentina, existen varios reportes relacionados con la acumulación de POCs en sangre, suero, grasa mamaria y leche materna<sup>13-17</sup>. Sin embargo, a pesar que Argentina se posiciona en el tercer lugar mundial por el volumen de plaguicidas consumidos<sup>2</sup> son escasos los estudios disponibles que indaguen el nivel de plaguicidas en poblaciones vulnerables, como son los niños y las embarazadas. En este sentido, existe una preocupación creciente de que la exposición humana a sustancias químicas ambientales en los primeros años de vida pueda estar asociada con enfermedades en la edad adulta<sup>18</sup>. Estudios previos han demostrado que la exposición temprana en la vida a tóxicos ambientales puede tener consecuencia en la salud de los adultos<sup>19</sup>. El ambiente intrauterino se considera el primer escenario de exposición a xenobióticos en la vida, ya que algunas sustancias químicas pueden ser transferidas a través de la placenta hacia el feto en desarrollo. El interés por estudiar la presencia de plaguicidas, sus productos de degradación y los posibles efectos tóxicos a corto y largo plazo, en las poblaciones es cada vez mayor<sup>20</sup>. Dentro de los plaguicidas estudiados se incluyen varios insecticidas clasificados como neurotóxicos, ya que su mecanismo de

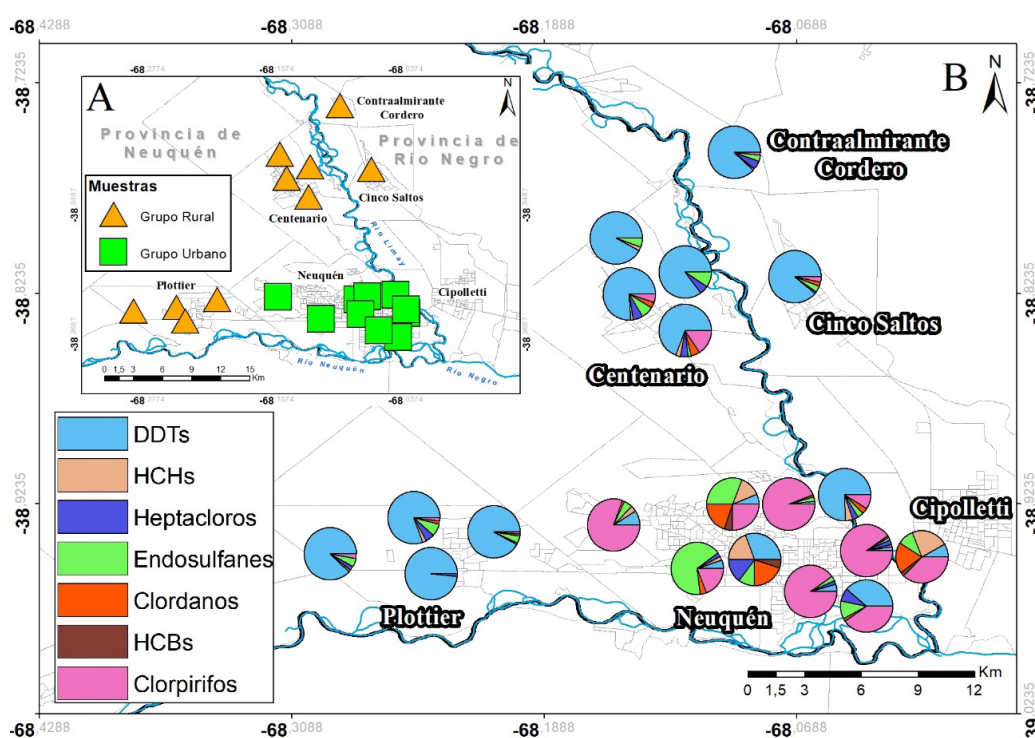
acción altera la señalización nerviosa. Estos blancos son compartidos en insectos y seres humanos, e incluyen los receptores GABA (ciclohexanos-HCH y ciclodienos -heptacloro, clordano, endosulfán), acetilcolinesterasa (organofosforados-clorpirifos) y los canales de sodio dependientes de voltaje (diclorodifeniletanos-DDT)<sup>21-24</sup>.

Con base en este escenario, el objetivo del presente estudio piloto fue determinar los niveles de pesticidas de uso histórico POCs, clorpirifos, trifluralina y clorotalonil, en la placenta de mujeres residentes en la Patagonia Norte.

### MATERIAL Y MÉTODOS

El área de estudio incluyó la ciudad de Neuquén capital (377 500 habitantes), y los poblados rurales de Plottier y Centenario (40 000 y 38 000 habitantes, respectivamente) en la provincia de Neuquén y los centros rurales de Cinco Saltos y Contra Almirante Cordero (24 700 y 3 300 residentes, respectivamente) en la provincia de Río Negro (figura 1A). En esta región se cultivan frutales (manzanas, peras, duraznos, ciruelas), frutas finas (cereza, frambuesa, frutillas), viñedos y hortalizas (lechugas, tomates, papa y cebollas). Los principales insectos plagas de estos cultivos son la mosca blanca, la polilla de la manzana

Figura 1. Sitios de muestreo en el Alto Valle de las provincias de Río Negro y Neuquén, Argentina. (A) Contribución porcentual de grupos de plaguicidas a la concentración total en muestras rurales y urbanas. Se observan las muestras de placenta georreferenciadas en Neuquén capital y las poblaciones rurales de Plottier, Centenario, Cinco Saltos y Contralmirante Cordero. (B) Composición porcentual de plaguicidas por muestra y lugar de residencia. Fuente: Instituto Nacional Geográfico de la República Argentina. Mapa creado usando ArcGIS software (version 10.5, ESRI Inc.; Redlands, CA, USA).



y, principalmente, la carpocapsa *Cydia pomonella* (Linneaus) (Lepidoptera; Tortricidae) en el cultivo de frutas de pepita. Para su control, se han utilizado POCs<sup>3</sup>, como DDT, endosulfán, entre otros, pero hoy en día se utilizan insecticidas organofosforados (principalmente clorpirifos), piretroides y neonicotinoides<sup>4</sup>.

El presente trabajo incluyó 20 placentas de mujeres saludables (18-42 años), colectadas entre 2017-18, las cuales asistieron a la Clínica San Lucas de la provincia de Neuquén, donde fueron invitadas a participar en el estudio. Aquellas mujeres que sufrían enfermedades crónicas y/o complicaciones en el desarrollo del embarazo fueron descartadas del estudio. Al momento del parto, las participantes fueron invitadas a responder un cuestionario incluyendo información socio-demográfica, tales como edad, peso corporal, número de partos, área residencial, nivel educativo y estilo de vida. Además, se registraron los siguientes parámetros morfométricos de los recién nacidos: sexo, peso (g), talla (cm), perímetro cefálico (cm), edad gestacional (semanas), el peso de la placenta (g) y el Índice Ponderal (IP). El IP se calculó con la siguiente fórmula  $IP = \text{Peso (g)} \times 100 / [\text{talla (cm)}]^3$ . El IP es un indicador de bienestar fetal que relaciona el peso y la talla fetal al momento de nacer y permite cuantificar el grado de nutrición del neonato<sup>25</sup>. Para algunos análisis, las muestras fueron georreferenciadas y agrupadas en: \*grupo urbano: mujeres residentes en Neuquén capital (n=10) y \*grupo rural: mujeres residentes en las áreas rurales (n=10) (Figura 1A). Todas las muestras de la presente investigación fueron obtenidas con el permiso del Comité de Ética del Comité Asesor de Investigaciones Biomédicas en Humanos (Resolución N° 1711/2018).

Las placentas fueron obtenidas inmediatamente luego del parto, conservadas a -80 °C y luego, procesadas para estudiar los siguientes PUA: clorpirifos, trifluralina y clorotalonil y los siguientes POCs: hexaclorociclohexano ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - y  $\delta$ -HCHs), hexaclorociclobenceno (HCB), endosulfanes ( $\alpha$ - y  $\beta$ -isómeros, y el metabolito sulfato), DDTs (*pp'*-DDT, *pp'*-DDE, *pp'*-DDD), clordanos ( $\alpha$ - y  $\gamma$ -transnonaolclor), heptacloros (heptaclor y su metabolito epóxido), dieldrín, aldrín, endrín y metoxiclor. Todos estos compuestos fueron identificados y cuantificados utilizando cromatógrafo gaseoso Shimadzu 17-A con detector de captura de electrones (GC-ECD), según Silva Barni y col (2016)<sup>26</sup> con modificaciones. Los límites de detección y cuantificación (LOD, LOQ) en ng/ml fueron HCH (0,052; 0,156), heptacloro y hept. epóxido (0,171; 0,570), aldrín (0,094; 0,313), dieldrín (0,245; 0,817), endrín (0,547; 1,825), *pp'*-DDE (0,022; 0,075), *pp'*-DDD (0,065; 0,218), *pp'*-DDT (0,055; 0,182), metoxiclor (0,179; 0,599),  $\alpha$ -endosulfán (0,113; 0,377),  $\beta$ -endosulfán (0,032; 0,107), endosulfán sulfato (0,005; 0,017), trifluralina (0,051; 0,170), clorotalonil (0,050; 0,169) y clorpirifos (0,080; 0,298). La concentración de los plaguicidas se expresa como ng/g lípido (promedio  $\pm$  desvío estándar ng/g líp.).

Los análisis QC/QA de blancos de material, de laboratorio y de matriz fortificada fueron realizados para verificar posibles interferencias en los análisis.

Las variables categóricas fueron comparadas utilizando test de Fisher. Todas las variables en estudio se expresan como promedio  $\pm$  desvío estándar. Las diferencias significativas entre variables numéricas fueron determinadas utilizando test de Mann Whitney. Se realizaron regresiones lineales y correlaciones entre las concentraciones de plaguicidas y los parámetros morfométricos de los neonatos. El nivel de significancia estadístico fue 0,05.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 1 presenta las características sociodemográficas de la población en estudio. El 90 % de las madres residentes en el área urbana presentaron un estado nutricional normal, el 20 % fue fumadora pasiva y el 10 % admitió utilizar plaguicidas en su hogar (tabla 1). Además, el 30 % fue primípara y 7 (70 %) mujeres tenían al menos un hijo previo (tabla 1). La edad promedio fue  $31,9 \pm 6,2$  años. Respecto del nivel de instrucción alcanzado, el 80 % presenta el secundario completo o superior y 20 % estudios incompletos (tabla 1). Por su parte, las mujeres residentes en áreas rurales también mostraron un estado nutricional normal (80 %), el 20 % fue fumadora pasiva, el 10 % consume agua de pozo y el 30 % admitió utilizar plaguicidas en su hogar (tabla 1). Las mujeres primíparas fueron el 20 % mientras que el 80 % tenían al menos un hijo previo (tabla 1). La edad promedio fue  $31,0 \pm 7,3$  años. El nivel de instrucción predominante fue estudios incompletos (70 %) y solo el 30 % finalizaron el secundario o alcanzaron niveles educativos superiores (tabla 1).

En relación a los recién nacidos de origen urbano, un 40 % fueron masculinos y 60 % femeninos. Además, los neonatos registraron un peso promedio de  $3\,554 \pm 250,342$  g, índice ponderal (IP) de  $2,974 \pm 0,229$  g/cm<sup>3</sup> con edad gestacional promedio de  $38,40 \pm 0,966$  (tabla 2). Por otra parte, el 20 % de los neonatos de madres residentes rurales fueron masculinos y 80 % femeninos, el peso promedio al nacer fue  $3\,535 \pm 345,680$  g, el IP  $2,943 \pm 0,219$  g/cm<sup>3</sup> con edad gestacional promedio de  $38,38 \pm 0,916$  (tabla 2). Los IP de ambas áreas de residencia mostraron estados de nutrición normal de los neonatos.

La concentración total de plaguicidas,  $\Sigma$ POCs +  $\Sigma$ PUA, hallada en las placentas fue  $1\,425,4 \pm 1\,659,2$  ng/g lípido, principalmente representados por  $\Sigma$ DDTs ( $1\,133,327 \pm 1\,640,631$  ng/g líp.), seguido por clorpirifos ( $106,170 \pm 148,147$ ) y  $\Sigma$ endosulfanes ( $97,804 \pm 137,585$  ng/g líp.). Por otra parte, plaguicidas como  $\Sigma$ clordanos ( $28,123 \pm 20,296$  ng/g líp.),  $\gamma$ -HCH ( $15,168 \pm 9,707$  ng/g líp.) y HCB ( $5,479 \pm 2,728$  ng/g líp.) presentaron concentraciones



Tabla 1. Características sociodemográficas de las madres residentes en áreas urbanas (n=10) y rurales (n=10) del Alto Valle de Río Negro y Neuquén

Variable	Urbanas (n=10)	Rurales (n=10)	Total (n=20)
Edad (años)	31,9 ± 6,2	31,0 ± 7,3	31,5 ± 6,6
Paridad	1,0 ± 0,9	1,4 ± 1,5	1,2 ± 1,2
<b>Nivel educacional (%)</b>			
Sin instrucción/ primario incompleto	0	20	10
Secundario incompleto	20	50	35
Secundario completo	40	10	25
Superior	40	20	30
Estado nutricional normal (%)	90	80	85
Fumadora pasiva (%)	20	20	20
Consumo de agua de pozo (%)	0	10	5
Consumo de alcohol (%)	0	0	0
Uso doméstico de plaguicida (%)	10	30	20

Los resultados son expresados como la media ± desvío estándar de la media o como porcentaje. Paridad: número de veces que la mujer ha tenido un hijo con embarazo viable.

Tabla 2. Características antropométricas del neonato y la placenta (n=20) de madres residentes en áreas urbanas (n=10) y rurales (n=10) del Alto Valle de Río Negro y Neuquén

Variable	Urbanas (n=10)	Rurales (n=10)	Total (n=20)
Neonatos femeninos (%)	60	80	70
Neonatos masculinos (%)	40	20	30
Peso del neonato (g)	3 554 ± 250,342	3 535 ± 354,680	3 545 ± 293,900
Talla del neonato (cm)	49,33 ± 0,968	49,21 ± 1,833	49,28 ± 1,390
Perímetro cefálico (cm)	36,110 ± 0,821	35,23 ± 0,578	35,70 ± 0,830
Peso de la placenta (g)	602,9 ± 156,1	638,4 ± 116,8	620,7 ± 135,4
Edad gestacional (semanas)	38,40 ± 0,970	38,38 ± 0,916	38,40 ± 0,920
Índice placentario	0,169 ± 0,034	0,181 ± 0,034	0,175 ± 0,034
Índice ponderal (g/cm <sup>3</sup> )	2,974 ± 0,229	2,943 ± 0,219	2,959 ± 0,218

Los resultados son expresados como la media ± desvío estándar de la media o como porcentaje. Índice placentario: peso de la placenta/peso del neonato.

menores (tabla 3). Todas las muestras presentaron al menos seis residuos de plaguicidas con un máximo de once de los quince detectados.

Para estimar las posibles relaciones entre los parámetros antropométricos de los neonatos y las concentraciones de plaguicidas, se realizaron regresiones lineales y correlaciones. El IP mostró asociaciones negativas significativas con las concentraciones de *pp'*-DDE (1/slope = -0,0007467;  $r^2 = 0,2642$ ;  $p = 0,0348$ )

y endosulfán sulfato (1/slope = -0,01578;  $r^2 = 0,2470$ ;  $p = 0,0424$ ) (figura 2). Además, el IP también presentó correlación significativa con los niveles de endosulfán sulfato (Spearman  $r = 0,5760$ ;  $p = 0,0155$ ) y *a*-clordano (Spearman  $r = 0,5371$ ;  $p = 0,0262$ ). Investigaciones previas reportaron tendencias similares<sup>27</sup>, nuestros resultados sugieren que la exposición prenatal a algunos POCs estaría negativamente asociada con algunos parámetros del neonato.

Tabla 3. Concentraciones promedio de plaguicidas (ng/g lip.) en placentas (n=20) de madres residentes en áreas urbanas (n=10) y rurales (n=10) del Alto Valle de Río Negro y Neuquén

Compuesto	Urbanas (n=10)	Rurales (n=10)	Total (n=20)
<b>α-HCH</b>	7,224 ± 5,294	8,810 ± 6,587	8,017 ± 5,873
<b>γ-HCH</b>	11,950 ± 7,749	18,385 ± 10,765	15,168 ± 9,707
<b>Total HCHs</b>	19,175 ± 9,912	27,195 ± 11,946	23,185 ± 11,448
<b>Heptacloro</b>	16,473 ± 23,102	9,966 ± 18,734	13,219 ± 20,741
<b>Hept. epoxido</b>	14,001 ± 28,236 <sup>(1)</sup>	53,046 ± 43,474 <sup>(1)</sup>	33,523 ± 40,916
<b>Total Heptacloros</b>	30,474 ± 32,102	63,011 ± 48,067	46,743 ± 43,141
<b>α-clordano</b>	4,611 ± 3,853	7,208 ± 9,792	5,909 ± 7,364
<b>γ-clordano</b>	18,625 ± 9,674	25,802 ± 21,953	22,213 ± 16,916
<b>Total Clordanos</b>	23,235 ± 9,359	33,010 ± 27,000	28,123 ± 20,296
<b>α-endosulfán</b>	11,841 ± 6,173	24,964 ± 20,835	18,402 ± 16,401
<b>β-endosulfán</b>	72,799 ± 190,660	29,889 ± 29,904	51,344 ± 134,637
<b>Endosulfán sulfato</b>	18,819 ± 21,266	37,296 ± 29,704	28,057 ± 26,870
<b>Total Endosulfanes</b>	103,459 ± 191,599	92,149 ± 56,400	97,804 ± 137,585
<b>pp'-DDE</b>	81,530 ± 162,058 <sup>(2)</sup>	861,870 ± 965,180 <sup>(2)</sup>	471,700 ± 783,554
<b>pp'-DDD</b>	61,618 ± 135,246 <sup>(3)</sup>	1 249,011 ± 1 043,148 <sup>(3)</sup>	655,315 ± 946,115
<b>pp'-DDT</b>	8,463 ± 9,256	4,161 ± 2,201	6,312 ± 6,910
<b>Total DDTs</b>	151,611 ± 239,541 <sup>(4)</sup>	2 115,043 ± 1 866,369 <sup>(4)</sup>	1 133,327 ± 1 640,631
<b>HCB</b>	5,480 ± 2,468	5,477 ± 3,101	5,479 ± 2,728
<b>Total POCs</b>	333,434 ± 324,710 <sup>(5)</sup>	2 335,885 ± 1 885,592 <sup>(5)</sup>	1 334,659 ± 1 670,126
<b>Clorotalonil</b>	0,382 ± 0,117	0,571 ± 0,316	0,477 ± 0,251
<b>Clorpirifos</b>	185,120 ± 210,494	50,906 ± 35,187	106,170 ± 148,147
<b>Total PUAs</b>	185,523 ± 210,494	51,477 ± 35,217	90,721 ± 141,437
<b>Σ (POCs+ PUAs)</b>	463,399 ± 435,581 <sup>(6)</sup>	2 387,362 ± 1 888,217 <sup>(6)</sup>	1 425,381 ± 1 659,198

Datos expresados como media ± desvío estándar. Total POCs=Σ (Total HCHs, Total Heptacloros, Total Clordanos, Total Endosulfanes, Total DDTs, HCB). Total PUAs=Σ (Total Clorotalonil, Total Clorpirifos). Diferencias significativas (test Mann Whitney) entre muestras urbanas y rurales en las concentraciones de heptacloro epóxido (1  $p=0,0068$ ), pp'-DDE (2  $p=0,0007$ ), pp'-DDD (3  $p<0,0001$ ), DDTs (4  $p<0,0001$ ), Total POCs (5  $p<0,0001$ ), y Σ (POCs+ PUAs) (6  $p=0,0007$ ). Trifluralina, β-HCH, δ-HCH, transnonaclor, dieldrín, aldrín, endrín y metoxiclor presentaron concentraciones inferiores al límite de detección.



La concentración total del grupo DDTs ( $\Sigma$ DDTs) reportada en el presente estudio fue varias veces superior a aquellas halladas en placentas de China<sup>28</sup> y España<sup>29</sup>. Cabe destacar, placentas de Arusha, Tanzania, un área donde actualmente se aplica DDT para control del vector de la malaria, mostraron niveles de DDTs menores que los hallados en muestras de Norpatagonia<sup>30</sup>. El predominio de los metabolitos *pp'*-DDE y *pp'*-DDD hallado en todas las placentas, refleja una aplicación histórica del parental DDT en la zona de estudio (tabla 3). Si bien es reconocido el potencial que presenta endosulfán para actuar como disruptor endócrino o generar efectos adversos sobre el sistema urinario o fertilidad<sup>31</sup>, son escasas las investigaciones que realicen el biomonitorio de este insecticida en muestras humanas. Los niveles de este insecticida registrados en el presente estudio (tabla 3) fueron menores a aquellos informados en placentas de España<sup>32</sup>. Por su parte, la exposición prenatal a clorpirifos ha sido relacionada con severas consecuencias tóxicas en niños<sup>33</sup>. En el presente estudio, la concentración promedio de clorpirifos ( $106,170 \pm 148,147$  ng/g líp., 95 % de frecuencia de detección) (tabla 3), fue mayor a aquellas reportadas en placentas de mujeres residentes de España<sup>34</sup>.

Considerando que la población residente de áreas rurales puede presentar un mayor riesgo de exposición a plaguicidas, se realizó el siguiente análisis considerando el lugar de residencia de las mujeres en Norpatagonia. Los resultados mostraron diferencias significativas (test Mann Whitney,  $p=0,0007$ ) en la concentración total de plaguicidas ( $\Sigma$ POCs +  $\Sigma$ PUA) entre las residentes urbanas ( $463,39 \pm 435,58$  ng/g líp.) y rurales ( $2\ 387,36 \pm 1\ 888,27$  ng/g líp.) (tabla 3). Sin embargo, en ambos grupos de madres los POCs fueron predominantes, representando el 72 % y el 98 % de la carga total de plaguicidas, respectivamente (figura 1B). Las concentraciones totales de POCs (ng/g líp.) halladas en la población residente urbana y rural presentaron diferencias significativas (test Mann Whitney,  $p<0,0001$ ) (tabla 3). Finalmente, las concentraciones (ng/g líp.) de los siguientes contaminantes también mostraron diferencias significativas entre grupos de madres: heptacloro epóxido (test Mann Whitney,  $p=0,0068$ ), *pp'*-DDE (test Mann Whitney,  $p=0,0007$ ), *pp'*-DDD ( $p<0,0001$ ) y DDTs (test Mann Whitney,  $p<0,0001$ ) (tabla 3).

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio piloto indican que las mujeres están expuestas simultáneamente a una gran mezcla de plaguicidas neurotóxicos y potencialmente peligrosos, los cuales podrían afectar a los neonatos a través de la transferencia placentaria. Los POCs fueron ampliamente detectados en las mujeres embarazadas estudiadas, aun cuando su aplicación fue prohibida hace más de 20 años. La alta frecuencia de detección

de clorpirifos demuestra su actual uso en el área de estudio. Además, estos resultados indicarían que el uso del suelo de las zonas rurales representaría una fuente de plaguicidas para sus residentes. Finalmente, este estudio piloto revela la importancia del biomonitorio como herramienta indispensable en las investigaciones de la exposición a plaguicidas de poblaciones vulnerables y también para advertir sobre posibles efectos adversos en la salud de los recién nacidos.

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo es parte de la tesis doctoral del primer autor quien agradece al CONICET por su beca doctoral. Los autores agradecemos al equipo de Ginecología y Obstetricia de la Clínica San Lucas y especialmente a todas las mujeres que participaron de este estudio. La investigación fue financiada por los siguientes proyectos CONICET PIP 2013 0707, ANPCyT PICT N°0914/2017 and PICT N°2160/2015, y Universidad Nacional del Comahue (04/N034).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cámara Argentina de Fruticultores (CAFI). [actualizado en 2022; citado el 4 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.cafi.org.ar/nuestra-produccion/>.
2. Sharma A, Kumar V, Shahzad B, Tanveer M, Sidhu GPS, Handa N, et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. *SN Appl. Sci.* 2019;1(11):1446. doi:10.1007/s42452-019-1485-1.
3. INTA. Guía de pulverizaciones para cultivos de manzano, peral, frutales de carozo y vid, 5th ed. Inst Nac Tecnol Agropecu Estac Exp Agropecu Alto Valle, Cent Reg Patagon Norte. Published online 2004:132.
4. Sánchez VG, Argentino Gutiérrez C, Sebastian Gómez D, Loewy M, Guiñazú N. Pesticide residues monitoring in underground drinking water, Neuquén province, northern Patagonia, Argentina. *Rev. Int. Contam. Ambient.* 2019;35(3):641-9. doi:10.20937/RICA.2019.35.03.10.
5. Stockholm Convention. The 9 New POPs under the Stockholm Convention.; 2011. <http://www.pops.int/TheConvention/ThePOPs/TheNewPOPs/tabid/2511/Default.aspx>.
6. SAGPyA. Resolution 513/98. Secretaría de Agricultura Ganadería, Pesca y Alimentos, Ministerio de la Producción de la República Argentina; 1998.
7. SENASA. Resolution 511/11. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria, Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca; 2011.
8. Gonzalez M, Miglironza KSB, Aizpún JE, Isla FI, Peña A. Assessing pesticide leaching and desorption in soils with different agricultural activities from Argentina (Pampa and Patagonia). *Chemosphere* 2010;81(3):351-8. doi:10.1016/j.chemosphere.2010.07.021.
9. Macchi P, Loewy RM, Lares B, Latini L, Monza L, Guiñazú N, et al. The impact of pesticides on the macroinvertebrate community in the water channels of the Río Negro and Neuquén Valley, North Patagonia (Argentina). *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2018;25(11):10668-78. doi:10.1007/s11356-018-1330-x.



10. Miglioranza KSB, Gonzalez M, Ondarza PM, Shimabukuro VM, Isla FI, Fillmann G, et al. Assessment of Argentinean Patagonia pollution: PBDEs, OCPs and PCBs in different matrices from the Río Negro basin. *Sci. Total Environ.* 2013;452:275-85. doi:10.1016/j.scitotenv.2013.02.055.
11. Ondarza PM, Gonzalez M, Fillmann G, Miglioranza KSB. PBDEs, PCBs and organochlorine pesticides distribution in edible fish from Negro River basin, Argentinean Patagonia. *Chemosphere* 2014;94:135-42. doi:10.1016/j.chemosphere.2013.09.064.
12. Dórea JG. Exposure to environmental neurotoxic substances and neurodevelopment in children from Latin America and the Caribbean. *Environ. Res.* 2021;192:110199. doi:10.1016/j.envres.2020.110199.
13. Der Parsehian S. Plaguicidas organoclorados en leche materna. *Rev del Hosp Matern Infant Ramón Sardá.* 2008;27(2):70-8.
14. Hansen S, Nieboer E, Bravo N, Økland I, Matiocevic S, Alvarez MV, et al. Variations in serum concentrations of selected organochlorines among delivering women in Argentina. The EMASAR study. *Environ Sci Process Impacts.* 2017;19(12):1542-53. doi:10.1039/C7EM00278E.
15. Lucero P, Nassetta M, De Romedi A. Evaluación de la exposición ambiental a plaguicidas orgánicos persistentes en dos barrios de la provincia de Córdoba. *Acta Toxic. Argent.* 2008;16(2):41-6.
16. Muñoz-de-Toro M, Beldoménico HR, García SR, Stoker C, De Jesús JJ, Beldoménico PM, et al. Organochlorine levels in adipose tissue of women from a littoral region of Argentina. *Environ. Res.* 2006;102(1):107-12. doi:10.1016/j.envres.2005.12.017.
17. Radomski JL, Astolfi E, Deichmann WB, Rey AA. Blood levels of organochlorine pesticides in Argentina: occupationally and nonoccupationally exposed adults, children and newborn infants. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1971;20(2):186-93. doi:10.1016/0041-008X(71)90044-5.
18. De Long NE, Holloway AC. Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes. Targets Ther.* 2017;10:101-109. doi:10.2147/DMSO.S95296.
19. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr. Opin. Pediatr.* 2015;27(2):248-53.
20. Cognez N, Warembourg C, Zaros C, Metten MA, Bouvier G, Garlantézec R, et al. Residential sources of pesticide exposure during pregnancy and the risks of hypospadias and cryptorchidism: the French ELFE birth cohort. *Occup. Environ. Med.* 2019;76(9):672-9. doi:10.1136/oemed-2019-10580.
21. Richardson JR, Fitsanakis V, Westerink RHS, Kanthasamy AG. Neurotoxicity of pesticides. *Acta Neuropathol.* 2019;138(3):343-62. doi: 10.1007/s00401-019-02033-9.
22. Seralini GE, Jungers G. Endocrine disruptors also function as nervous disruptors and can be renamed endocrine and nervous disruptors (ENDs). *Toxicol Rep.* 2021;31(8):1538-57. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.07.014.
23. Ganie SY, Javaid D, Hajam YA, Reshi MS. Mechanisms and treatment strategies of organophosphate pesticide induced neurotoxicity in humans: A critical appraisal. *Toxicology.* 2022;30(472):153181. doi: 10.1016/j.tox.2022.153181.
24. Abreu-Villaça Y, Levin ED. Developmental neurotoxicity of succeeding generations of insecticides. *Environ. Int.* 2017;99:55-77. doi: 10.1016/j.envint.2016.11.019.
25. Dombrowski MP, Berry SM, Johnson MP, Saleh AA, Sokol RJ. Birth weight-length ratios, ponderal indexes, placental weights, and birth weight-placenta ratios in a large population. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1994;148(5):508-12. doi: 10.1001/archpedi.1994.02170050066012.
26. Silva Barni MF, Ondarza PM, Gonzalez M, Da Cuña R, Meijide F, Grosman F, et al. Persistent organic pollutants (POPs) in fish with different feeding habits inhabiting a shallow lake ecosystem. *Sci. Total Environ.* 2016;550:900-9. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.01.176.
27. Anand M, Taneja A. Organochlorine pesticides residue in placenta and their influence on anthropometric measures of infants. *Environ. Res.* 2019;182:109106. doi:10.1016/j.envres.2019.109106.
28. Yin S, Zhang J, Guo F, Zhao L, Poma G, Covaci A, et al. Transplacental transfer of organochlorine pesticides: Concentration ratio and chiral properties. *Environ. Int.* 2019;130:104939. doi:10.1016/j.envint.2019.104939.
29. Vizcaino E, Grimalt JO, Fernández-Somoano A, Tardon A. Transport of persistent organic pollutants across the human placenta. *Environ. Int.* 2014;65:107-15. doi:10.1016/j.envint.2014.01.004.
30. Müller MHB, Polder A, Brynildsrud OB, Grønnestad R, Karimi M, Lie E, et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants in Northern Tanzania and their distribution between breast milk, maternal blood, placenta and cord blood. *Environ. Res.* 2019;170:433-42. doi:10.1016/j.envres.2018.12.026.
31. Seralini GE, Jungers G. Endocrine disruptors also function as nervous disruptors and can be renamed endocrine and nervous disruptors (ENDs). *Toxicol. Rep.* 2021;8:1538-57.