

# Concentraciones urinarias de metabolitos de plaguicidas organofosforados en niños y adolescentes de una zona agrícola de México

Rocío Ramírez-Jiménez<sup>1,2</sup>, Rebeca Mejía-Saucedo<sup>2</sup>, Jaqueline Calderón-Hernández<sup>3</sup>, Regina Montero-Montoya<sup>4</sup>, Leticia Yáñez-Estrada<sup>2</sup>

Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Michoacán<sup>1</sup>, Laboratorio de Género, Salud y Ambiente, Facultad de Medicina<sup>2</sup>, Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud, CIACYT-Medicina<sup>3</sup>, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas<sup>4</sup>

Instituto Politécnico Nacional<sup>1</sup>, Universidad Autónoma de San Luis Potosí<sup>2,3</sup>, Universidad Nacional Autónoma de México<sup>4</sup>  
Jiquilpan, Mich.<sup>1</sup>; San Luis Potosí, S.L.P.<sup>2,3</sup>; México, D.F.<sup>4</sup>; México

mdramirez@ipn.mx, mizpah22@yahoo.com.mx, capimoh@gmail.com, dorinda@biomedicas.unam.mx, lyanez@uaslp.mx

*Abstract*— Organophosphate pesticides are the most commonly used pesticides in Mexico. The objective of this study was to assess exposure to these neurotoxic pesticides in 110 children and adolescents (6 to 14 years old) of an agricultural region, through the determination of urinary dialkylphosphate metabolites in two periods of pesticide application. The predominant metabolite was the dimethylthiophosphate while the diethylthiophosphate was the least detected. The total concentrations of the dimethylphosphate and diethylphosphate metabolites (median, 161.2 and 56.3 nmol/L, respectively) during the period of high pesticide exposure were higher than in the low exposure. Moreover, our findings suggest that the proximity of the farmlands to the home and school of the children can be important factors in their exposure to organophosphate pesticides.

*Keyword*— Agricultural community, dialkylphosphates, exposure, children, organophosphate, México.

*Resumen*— Los plaguicidas organofosforados son los más usados en México. El objetivo de este trabajo fue evaluar la exposición a estos plaguicidas neurotóxicos en 110 niños y adolescentes (6 a 14 años) de una zona agrícola, mediante la determinación urinaria de los metabolitos dialquilfosfatos en dos periodos de aplicación de plaguicidas. El metabolito predominante fue el dimetiltiofosfato y el menos detectado fue el dietilditiofosfato. En el periodo de alta exposición, las concentraciones totales de metabolitos dimetilfosfatos y dietilfosfatos (mediana: 161.2 y 56.3 nmol/L, respectivamente) fueron mayores que las del periodo de baja exposición. Además, nuestros resultados sugieren que la proximidad de campos agrícolas al hogar y escuela de los niños pueden ser factores importantes en la exposición a los plaguicidas organofosforados.

*Palabras claves*— comunidad agrícola, dialquilfosfatos, exposición, niños, organofosforados, México.

## I. INTRODUCCIÓN

Los plaguicidas organofosforados (OF) son un grupo de plaguicidas neurotóxicos ampliamente usados en la agricultura y constituyen el primer tipo de compuestos en ser regulado como grupo bajo la FQPA (Food Quality Protection Act) debido a su amplio uso y a que presentan un mecanismo de acción común: la inhibición de la acetilcolinesterasa (AChE) [1].

Varios estudios indican que los efectos adversos potenciales a la salud, por la exposición a este grupo de plaguicidas, son mayores para los niños que para los adultos debido a sus patrones de actividad y comportamiento, a la alimentación y a las características fisiológicas asociadas con el desarrollo [2-3]. Algunos estudios epidemiológicos realizados en poblaciones infantiles, han reportado una asociación entre la exposición a este tipo de agroquímicos y efectos neurológicos [4-5].

Los plaguicidas OF pueden ser metabolizados formando de uno a seis metabolitos inespecíficos dialquilfosfato (DAP), los cuales son dimetilfosfato (DMP), dietilfosfato (DEP), dimetiltiofosfato (DMTP), dietiltiofosfato (DETP), dimetilditiofosfato (DMDTP) y dietilditiofosfato (DEDTP) [6-7]. La medición de estos metabolitos en orina refleja la exposición acumulada a este tipo de compuestos [8-

10]. Existen reportes en la literatura que han evaluado la exposición a OF, cuantificando las concentraciones urinarias de metabolitos DAP en niños que viven en zonas rurales [11-14] y en comunidades urbanas [15-21].

La exposición a plaguicidas constituye un problema de salud, principalmente en comunidades donde sus habitantes trabajan y viven en estrecha proximidad a los campos agrícolas, donde este tipo de compuestos son aplicados y almacenados [22-24].

En México, los organofosforados son el grupo de plaguicidas más usados en la agricultura y en el control de plagas urbanas; sin embargo, no hay datos oficiales sobre la cantidad y tipo de agroquímicos usados [25-26]. A pesar de que el uso de varios OF, como paratión metílico, metamidofos, clorpirifos etílico, mevinfos, monocrotofos y azinfos metílico, entre otros, ha sido prohibido o severamente restringido en otros países [27], en México su empleo en comunidades rurales y urbanas sigue siendo intensivo [26,28]. Por otro lado, los estudios sobre la evaluación de la exposición a este tipo de plaguicidas en poblaciones mexicanas son limitados [29-30], particularmente en niños de comunidades agrícolas [31]; no obstante que la población de niños en México asciende a 39 millones (29% de la población total), de los cuales casi el 26.6% vive en comunidades rurales [32].

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la exposición a OF en niños y adolescentes de 6 a 14 años de edad que viven en una zona agrícola, mediante la cuantificación urinaria de los metabolitos DAP, en dos períodos de aplicación de estos plaguicidas; así como, determinar la influencia de variables como edad, sexo, proximidad de la vivienda al campo agrícola y uso residencial de plaguicidas, entre otras, sobre las concentraciones de estos metabolitos.

## II. METODOLOGÍA

### A. Población y sitio de estudio

Este estudio se llevó a cabo en un grupo de niños y adolescentes que viven en la comunidad de El Refugio. Esta comunidad se localiza en el municipio de Ciudad Fernández en una de las zonas agrícolas más importantes del Estado de San Luis Potosí, México, en donde se aplican diferentes tipos de plaguicidas principalmente piretroides, carbamatos, organoclorados y organofosforados. Respecto a estos últimos, entre los más usados se encuentran el clorpirifos etílico, diazinón, malatión, metamidofos, paratión metílico, dimetoato, acefato, etión y monocrotofos. El estudio se efectuó en dos estaciones del año: en primavera en uno de los meses con mayor aplicación de plaguicidas (mayo 2010) y durante el invierno en uno de los meses con menor aplicación de plaguicidas (febrero 2011).

En este estudio se incluyeron niños y adolescentes que asistían a dos de las principales escuelas de Educación Básica de la comunidad, una localizada en el centro y la otra ubicada en la periferia y más cercana a los campos agrícolas.

En el primer muestreo (mayo 2010: periodo de alta aplicación de plaguicidas) participaron 110 niños y adolescentes, de 6 a 14 años de edad con un tiempo de residencia en la comunidad  $\geq 5$  años y clínicamente sanos (de acuerdo al análisis bioquímico-clínicos, datos no mostrados). En el segundo muestreo (febrero 2011: periodo de baja aplicación de plaguicidas), hubo una tasa de deserción del 10% y solo 99 niños continuaron participando. Los padres de los niños participantes firmaron una carta de consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UASLP. El trabajo descrito en este manuscrito fue realizado de conformidad con las directrices nacionales e institucionales para la protección de los sujetos humanos.

### B. *Colecta de muestras*

En el período de mayor aplicación de plaguicidas, se colectó la primera orina de la mañana durante 5 días consecutivos y en el periodo de menor aplicación, solo se colectaron muestras en el día uno y en el día cinco. Las muestras de orina fueron tomadas en frascos de plástico, de boca ancha y estériles y fueron transportadas al laboratorio a 4°C, donde fueron divididas en alícuotas y almacenadas a -20°C hasta el momento de su análisis.

En ambos períodos de muestreo, se registró la edad, el peso y la estura de los niños y los adolescentes y se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) usando el software AnthroPlus v1.0.4. Las madres de los participantes fueron entrevistadas para registrar información relacionada con la historia clínica familiar, escuela a la que asiste el niño, la ocupación de los padres, la proximidad de campos agrícolas al hogar, la exposición residencial a plaguicidas, frecuencia de consumo de alimentos de origen vegetal y estilo de vida de los niños.

### C. *Análisis de metabolitos dialquifosfatos*

La determinación de los seis metabolitos dialquifosfato en orina: dimetilfosfato (DMP), dimetiltiofosfato (DMTP), dimetilditiofosfato (DMDTP), dietilfosfato (DEP), dietiltiofosfato (DETP), dietilditiofosfato (DEDTP) fue realizada conforme al método descrito por Valcke et al. [19]. Las muestras fueron derivatizadas usando bromuro de pentafluorobencilo y carbonato de potasio a 70°C durante 2h. Los esterres obtenidos fueron extraídos con una mezcla de hexano/cloruro de metileno y concentrados bajo una corriente de nitrógeno a 50 µL. Como estándar interno se empleó el dietiltiofosfato deuterado.

La cuantificación de los metabolitos se realizó en un Cromatógrafo de Gases Agilent (modelo 6850 Network System) acoplado a un Espectrómetro de Masas Agilent (modelo 5973 Network), operado en los modos de ionización electrónica y de monitoreo del ión selectivo (GC-MS-EI-SIM por sus siglas en inglés).

Las concentraciones de creatinina urinaria fueron determinadas usando el método colorimétrico fundamentado en la reacción de Jaffe (procedimiento de creatinina No. 555, Sigma Diagnostics, St Louis, Mo).

### D. *Análisis estadístico*

Las concentraciones de los metabolitos individuales están expresadas en µg/L y en nmol/L para la sumatoria de los metabolitos dimetil (DMPs): DMP, DMTP y DMDTP y dietil (DEPs): DEP, DETP y DEDTP. Para estimar la concentración total de metabolitos DAPs, se sumaron los valores obtenidos de DMPs más DEPs. Todas las concentraciones fueron ajustadas por creatinina. Para fines estadísticos, los niveles <LD fueron sustituidos por LD/  $\sqrt{2}$  [33].

Las concentraciones de los metabolitos dialquifosfato no se ajustaron a una distribución normal (evaluada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Para evaluar las diferencias entre grupos se emplearon las pruebas de U-Mann Whitney y Kruskal-Wallis). Las variables: edad, sexo, IMC, tiempo de residencia en la comunidad, escuela a la que asiste el niño y el adolescente, exposición materna durante la gestación a agroquímicos, ocupación del padre, participación del niño o del adolescente en actividades agrícolas, exposición residencial a plaguicidas, proximidad de campos agrícolas al hogar, y frecuencia de ingesta de alimentos de origen vegetal, se incluyeron como covariables. Para comparar las concentraciones de los metabolitos dialquifosfato entre los períodos de baja y de alta aplicación de plaguicidas se empleó la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

El análisis estadístico fue realizado con el software “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) versión 18 para “Windows™ (SPSS Inc. Chicago, IL), considerando un nivel de significancia de  $p < 0.05$ .

### III. RESULTADOS

Las características de la población de estudio en los periodos de alta exposición (AE) y baja exposición (BE) a plaguicidas son mostradas en la Tabla I. La edad promedio de los participantes fue de  $9.7 \pm 1.9$  años de edad, el 50.9% fueron varones y el 80.9% ha vivido siempre en la comunidad de estudio. Con base a los puntos de corte de la International Obesity TaskForce (IOTF por sus siglas en inglés), el 20% de los niños presentaron obesidad. Por otro lado, el 40.9% de los niños estuvieron expuestos a plaguicidas en el hogar durante el mes previo al estudio; y solo el 14.5% no vive en proximidad a campos agrícolas.

Tabla I. Características de la población de estudio.

Características		Periodo AE (n =110)	Periodo BE (n = 99)
Número de niños por escuela			
	Escuela ubicada en el centro de la comunidad	48 (43.6)	42 (42.4)
	Escuela ubicada en la periferia de la comunidad (en proximidad a campos agrícolas)	60 (54.5)	55 (55.6)
Edad (años)	Media $\pm$ DE (min-max)	$9.7 \pm 1.9$ (6 - 14)	$10.2 \pm 1.8$ (7 - 15)
	6 a 11 años	96 (87.3)	91 (91.9)
	$\geq 12$ años	14 (12.7)	8 (8.1)
Sexo	Femenino	54 (49.1)	48 (48.5)
	Masculino	56 (50.9)	51 (51.5)
Índice de masa corporal (IMC) (kg/m <sup>2</sup> )	Media $\pm$ DE (min-max)	$17.6 \pm 3.7$ (12.4-32.5)	$17.9 \pm 3.6$ (12.6-31.2)
	debajo del peso saludable	20 (18.2)	19 (19.2)
	peso saludable	61 (55.5)	53 (53.5)
	sobrepeso	22 (20)	20 (20.2)
	obesidad	7 (6.4)	7 (7.1)
Tiempo de residencia en la localidad (años)	Media $\pm$ DE (min-max)	$9.1 \pm 2.5$ (3.0-13.9)	$9.0 \pm 2.4$ (3.0-13.9)
	<5 años	6 (5.5)	5 (5.1)
	$\geq 5$ años	104 (94.5)	94 (94.9)
La madre estuvo expuesta a plaguicidas durante el embarazo	No	60 (54.5)	53 (53.5)
	Si	42 (38.2)	40 (40.4)
Exposición a plaguicidas en el hogar	No	61 (55.5)	56 (56.6)
	Si	45 (40.9)	41 (41.4)
Ocupación agrícola del padre	No	49 (44.5)	45 (45.5)
	Si	54 (49.1)	49 (49.5)
Ayuda el niño o el adolescente en actividades agrícolas	No	93 (84.5)	86 (86.9)
	Si	15 (13.6)	13 (13.1)
Proximidad de campos agrícolas al hogar (m)	No	16 (14.5)	16 (16.2)
	>60 a 250 m	9 (8.2)	8 (8.1)
	>15 a 60 m	24 (21.8)	23 (23.2)
	$\leq 15$ m	59 (53.5)	52 (52.5)

Los datos son expresados como n (%) a menos de que se indique lo contrario. n: número de muestra. DE: Desviación estándar.

Los límites de detección (LD) del método analítico fueron: 1.36, 1.49, 0.27, 1.07, 0.98 y 0.52 µg/L para el dimetilfosfato (DMP), dimetiltiofosfato (DMTP), dimetilditiofosfato (DMDTP), dietilfosfato (DEP), dietiltiofosfato (DETP) y dietilditiofosfato (DEDTP), respectivamente. Los porcentajes de recobro de los seis metabolitos fluctuaron entre el 92 y el 111%; y los coeficientes de variación entre 3.0% y 16.7%. Las curvas de calibración de los seis metabolitos fueron lineales ( $r \geq 0.993$ ).

Los porcentajes de detección de los metabolitos DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP y DEDTP en las muestras de orina en el periodo de alta aplicación de plaguicidas ( $n = 110$ ) fueron: 60%, 99.1%, 41.8%, 86.4%, 70.9% y 20%, respectivamente; mientras que en el periodo de baja aplicación ( $n = 99$ ) las frecuencias de detección fueron menores (Tabla II). En ambos periodos, el DMTP fue el metabolito predominante. En la Tabla 2 se presentan los estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, percentiles, mínimo y máximo) de las concentraciones de los metabolitos dialquilfosfato.

Tabla II. Metabolitos urinarios dialquilfosfatos en niños y adolescentes mexicanos en dos periodos de aplicación de plaguicidas

Metabolito	Periodo	% >LD	Media (DE)	Mínimo	Percentiles					Máximo
					p5	p25	p50	p75	p95	
DMP (µg/L)	AE	60	2.3 (5.1)	<LD	<LD	<LD	0.91	2.4	9.4	40.2
	BE	23.2	0.79 (1.8)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	4.5	9.5
DMTP (µg/L)	AE	99.1	23 (14.0)	<LD	8.4	16.1	20.1	24.9	42.8	121.4
	BE	92.1	15 (17.1)	<LD	<LD	10.2	12.5	16.9	33.8	166.4
DMDTP (µg/L)	AE	41.8	0.70 (1.6)	<LD	<LD	<LD	<LD	0.61	4.4	11
	BE	18.2	0.38 (1.1)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	2.4	7.2
DEP (µg/L)	AE	86.4	7.6 (6.4)	<LD	<LD	4.7	6.9	9.9	18	51
	BE	71.7	4.0 (3.9)	<LD	<LD	<LD	3.2	6.1	11	23
DETP (µg/L)	AE	70.9	2.3 (2.9)	<LD	<LD	<LD	1.3	2.9	10	14
	BE	45.5	1.4 (2.2)	<LD	<LD	<LD	<LD	2.1	4.8	9.7
DEDTP (µg/L)	AE	20	0.40 (1.1)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	3.1	7.2
	BE	14.1	0.37 (1.0)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	4.0	4
DMPs (nmol/L)	AE		183 (138)	<LD	60	120	161	194	375	1222
	BE		116 (129)	<LD	<LD	72	93	129	246	1219
DEPs (nmol/L)	AE		65 (54)	<LD	<LD	36	56	87	165	347
	BE		37 (34)	<LD	<LD	<LD	31	53	102	150
DAPs (nmol/L)	AE		248 (157)	<LD	60	155	231	301	493	1292
	BE		153 (142)	<LD	<LD	92	131	179	324	1275

<LD: Menor al límite de detección. DE: Desviación estándar.

El DMTP presentó las concentraciones más altas en ambos periodos de muestreo, el valor de la mediana en el período de alta exposición fue de 20.1µg/L; mientras que en el de baja exposición fue de 12.5 µg/L. Sin embargo, el valor máximo de este metabolito fue mayor en el período de baja exposición que en el de alta exposición (166.4 µg/L y 121.4 µg/L, respectivamente). En ambos periodos de muestreo, el metabolito con los niveles más bajos fue el DEDTP. En el periodo de alta exposición, el valor de la mediana de los metabolitos totales DMPs (suma molar de DMP, DMTP y DMDTP), DEPs (suma molar de DEP, DETP y DEDTP) y DAPs (suma de DMPs y DEPs) fue: 161.2, 56.3 y 231.4 nmol/L, respectivamente; mientras que en el periodo de baja exposición fue alrededor de 1.7 veces menor. Sin embargo, los valores máximos de DMPs y DAPs fueron similares en ambos períodos.

En la Tabla III se presentan las concentraciones de metabolitos dialquifosfato ajustados por creatinina urinaria. Las concentraciones de los metabolitos dialquifosfatos en el periodo de alta exposición, fueron significativamente mayores a las del periodo de menor exposición, excepto para el DETP y para el DEDTP (prueba de rango con signo de Wilcoxon,  $p > 0.05$ ).

Tabla III. Metabolitos urinarios dialquifosfatos ajustados por creatinina en niños y adolescentes mexicanos en dos periodos de aplicación de plaguicidas

Metabolito	Periodo	p*	Media (DE)	Mínimo	Percentiles					Máximo
					p5	p25	p50	p75	p95	
DMP (µg/g creatinina)	AE	<0.0001	2.1 (4.2)	<LD	<LD	<LD	0.70	2.4	7.3	32
	BE		0.69 (1.6)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	3.9	9.8
DMTP (µg/g creatinina)	AE	<0.0001	20 (11)	<LD	5.3	13	17	25	41	72
	BE		13.8 (12)	<LD	<LD	9.4	12	15	25	103
DMDTP (µg/g creatinina)	AE	0.042	0.53 (1.2)	<LD	<LD	<LD	<LD	0.56	3.5	6.7
	BE		0.32 (1.0)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	2.7	7.0
DEP (µg/g creatinina)	AE	<0.0001	6.6 (5.3)	<LD	<LD	3.9	5.9	9.0	14	39
	BE		3.7 (3.6)	<LD	<LD	<LD	3.3	5.7	11	17
DETP (µg/g creatinina)	AE	0.123	2.0 (2.5)	<LD	<LD	<LD	1.2	2.4	8.4	11
	BE		1.2 (1.8)	<LD	<LD	<LD	<LD	2.2	5.0	9.9
DEDTP (µg/g creatinina)	AE	0.363	0.49 (1.8)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	3.3	16
	BE		0.35 (1.0)	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	3.1	5.1
DMPs (nmol/g creatinina)	AE	<0.0001	158 (106)	<LD	38	95	133	193	373	729
	BE		106 (94)	<LD	<LD	67	92	121	229	752
DEPs (nmol/g creatinina)	AE	<0.0001	57 (49)	<LD	<LD	31	48	73	143	273
	BE		33 (30)	<LD	<LD	<LD	27	48	94	137
DAPs (nmol/g creatinina)	AE	<0.0001	216 (130)	<LD	38	132	198	255	472	770
	BE		139 (107)	<LD	<LD	81	123	170	313	786

DE: Desviación estándar. <LD: Menor al límite de detección. \*Evaluada por prueba de rango con signo de Wilcoxon ( $p < 0.05$ ).

Las concentraciones de DMPs, DEPs y DAPs de acuerdo al sexo del niño no fueron estadísticamente diferentes (U-Mann Whitney,  $p < 0.05$ ) en ambos periodos. En el periodo de alta exposición, el valor de la mediana de DEPs fue superior en los niños mayores de 11 años de edad que en los de 6 a 11 años (79.4 y 52.2 nmol/L, respectivamente; U-Mann Whitney,  $p = 0.041$ ); sin embargo, el valor máximo se detectó en el grupo de 6 a 11 años de edad. En ambos periodos de muestreo, los niños que asistían a la escuela ubicada en la periferia de la comunidad y colindante con campos agrícolas, tuvieron concentraciones significativamente mayores de DMPs, DEPs y DAPs que aquellos niños que asistían a la escuela localizada en el centro de la comunidad (U-Mann Whitney,  $p < 0.05$ ). En el periodo de alta exposición, los niños cuyos padres realizaban actividades agrícolas presentaron concentraciones mayores de DEPs y DAPs (U-Mann Whitney,  $p = 0.044$  y  $p = 0.030$ , respectivamente) y de DMPs (valores ajustados por creatinina urinaria; U-Mann Whitney,  $p = 0.030$ ). En el periodo de alta exposición, los niños que viven cerca de los campos agrícolas (a una distancia  $\leq 15$ m) presentaron concentraciones mayores de DMPs comparados con los que viven a una distancia superior a 15 m (Kruskal Wallis,  $p = 0.041$ ). Las concentraciones de DEPs y DAPs ajustadas por creatinina, fueron estadísticamente mayores en los niños cuya vivienda se ubicaba a  $\leq 15$  m de los campos agrícolas.



No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de los dialquifosfatos, de acuerdo a la exposición residencial a plaguicidas, al consumo y frecuencia de alimentos de origen vegetal y a la participación del niño o del adolescente en actividades agrícolas.

#### IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontraron diferencias estacionales en la exposición a OF, ya que las concentraciones urinarias de los metabolitos dialquifosfato en los niños y en los adolescentes participantes, fueron mayores en el mes de mayo (periodo de alta aplicación a plaguicidas) que en el mes de febrero (periodo de baja aplicación a plaguicidas).

Pocos estudios han evaluado los patrones temporales de exposición infantil a OF; Koch et al. [23] reportaron concentraciones urinarias de metabolitos dialquifosfato superiores, en niños residentes de una comunidad agrícola durante los meses de alta aplicación de OF, con respecto a los meses de menor aplicación. Por otro lado, Fenske et al. [12] y Rodríguez et al. [34] detectaron concentraciones urinarias del metabolito del clorpirifos, tres veces más altas en niños después de la aplicación de este insecticida, comparada con un periodo de no aplicación.

La variabilidad temporal observada en las concentraciones urinarias de metabolitos dialquifosfato, puede ser atribuida a varios factores, tales como diferencias estacionales en la aplicación de los plaguicidas OF (tipos y cantidades de plaguicidas utilizados, períodos de aplicación, condiciones meteorológicas y degradación ambiental de los residuos, entre otros), exposición para-ocupacional y residencial a plaguicidas y proximidad de campos agrícolas al hogar [35-36]. Otro factor que podría influir en estas diferencias es la variabilidad intra-individual de los niños (metabolizadores lentos y rápidos) [37].

La ruta de exposición a OF puede deberse a la ingesta de alimentos, agua y bebidas contaminadas con residuos de estos compuestos, por contacto de la piel con suelo, polvo y artículos contaminados, por el uso de insecticidas en el hogar o a través de la deriva y deposición de aerosoles y vapores de estos plaguicidas [35-36, 38]. Bajo este escenario, todos los niños están potencialmente expuestos a OF; sin embargo, aquellos que viven en las comunidades agrícolas están en mayor riesgo, debido a la proximidad de sus hogares a zonas de cultivo, a la posibilidad de que sus padres lleven residuos de estos insecticidas en sus cuerpos, ropa y zapatos a la casa, después de realizar las actividades agrícolas [12, 36].

Estudios previos que han examinado las concentraciones de metabolitos dialquifosfato en relación con la proximidad de zonas agrícolas al hogar, han reportado resultados contradictorios. Por ejemplo, Lu et al. [11] encontraron concentraciones significativamente mayores de metabolitos urinarios de OF en los niños que viven en casas cerca de campos tratados con plaguicidas (<60m), en comparación con los que viven en distancias más alejadas; por el contrario, Arcury et al. [14] y Koch et al. [23] no reportaron asociaciones significativas entre estas variables. En nuestro estudio, se encontró que las concentraciones urinarias de metabolitos dialquifosfato en los niños que vivían cerca de campos agrícolas ( $\leq 15$ m), fueron mayores que las de los niños que no vivían cerca de los campos agrícolas o que vivían a una distancia >15m. Otros factores que podrían influir en estos resultados, además de la ubicación de la vivienda del niño con respecto a los campos agrícolas y al periodo del año cuando son aplicados, son las actividades y usos y costumbres del niño, por ejemplo, si los niños ayudan en las actividades agrícolas y el tiempo y la frecuencia que el niño juega en las zonas impactadas por los agroquímicos, entre otros [3, 36].

Los niños que viven en comunidades agrícolas generalmente presentan concentraciones mayores de DMPs que los niños que viven en áreas urbanas [13, 23]. En nuestro estudio, el valor de la mediana de

los metabolitos dialquifosfato totales fue de 1.5 a 1.7 veces más alta que la reportada en diferentes estudios realizados en niños de comunidades agrícolas [22-23, 39] y urbanas de Estados Unidos de Norteamérica y Canadá [8, 16, 21]. Mientras que fue similar al reportado por Lambert et al. [13] en niños de una comunidad urbana; sin embargo, fue 1.4 a 2.7 veces menor que la reportada en niños de tres comunidades agrícolas de Oregon dedicadas a diferentes cultivos [13]. En la Tabla IV se comparan las concentraciones urinarias de los metabolitos DMPs y DEPs en niños y adolescentes de diferentes estudios.

Tabla IV. Concentraciones (mediana) de los metabolitos dmps y deps urinarios en niños y adolescentes de diferentes estudios.

Referencia	n	Edad	DMPs (nmol/L)	DEPs (nmol/L)
Lu et al., 2001 <sup>1,3</sup>	110	2-5 años	110	40
Curl e al, 2002 <sup>2,3</sup>	211	2-6 años	87	60
Koch et al., 2002 <sup>2,3</sup>	44	2-5 años	70	40
Koch et al., 2002 <sup>2,3</sup>	44	2-5 años	60	40
Barr et al., 2004 <sup>1,4</sup>	471	6-11 años	91	16
Lambert et al., 2005 <sup>2,3</sup>	52	2-6 años	230	-
Lambert et al., 2005 <sup>2,3</sup>	29	2-6 años	250	-
Lambert et al., 2005 <sup>2,3</sup>	33	2-6 años	440	-
Lambert et al., 2005 <sup>1,3</sup>	61	2-6 años	150	-
Oulhote et al., 2013 <sup>1,4</sup>	1030	6-11 años	62	25
Bradman et al., 2013 <sup>2,3</sup>	25	2-5 años	94	57
Este estudio <sup>2,4</sup>	110	6-14 años	161	56
Este estudio <sup>2,4</sup>	99	6-14 años	93	31

<sup>1</sup> En población urbana o población general. <sup>2</sup> En comunidad agrícola. <sup>3</sup> En niños menores de 6 años. <sup>4</sup> En niños de 6-11 años o más.

La principal limitante de este estudio se relaciona con el uso de los metabolitos dialquifosfato como biomarcadores de exposición a OF, ya que la medición de éstos, no proporciona información sobre la identidad del compuesto padre al que se ha estado expuesto, aunado a lo anterior, estos metabolitos pueden ser producto de la degradación en el ambiente incorporándose a diferentes matrices (agua, suelo, alimentos) [40-41]; no obstante lo anterior, las concentraciones urinarias de los metabolitos dialquifosfato, proporcionan una medida integrada de la exposición a estos insecticidas [6].

En conclusión, este estudio proporciona información relevante sobre la exposición temporal a plaguicidas OF en niños y adolescentes de una comunidad agrícola mexicana. En nuestro conocimiento este es el primer estudio en México con este enfoque.

Se requieren de estudios adicionales con un diseño longitudinal que permita evaluar tanto la exposición crónica a plaguicidas organofosforados, como la identificación de las rutas de exposición.

## RECONOCIMIENTOS

Este estudio fue apoyado por PROMEP SES-2009-UASLP-CA-45, CONACYT-México (Beca tesis No. 19922) y por el Instituto Politécnico Nacional a través del COTEBAL.



## REFERENCIAS

- [1] Androutopoulos, V. P., Hernandez, A. F., Liesivuori, J., Tsatsakis, A. M. (2012). A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides. *Toxicology*, doi: 10.1016/j.tox.2012.09.011.
- [2] Eskenazi, B., Bradman, A., Castorina, R. (1999). Exposure of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects. *Environ Health Perspect*, 107(3), 409-419.
- [3] Weiss, B., Amier, S., Amier, R. W. (2004). Pesticides. *Pediatrics*, 113, 1030-1038.
- [4] Engel, S. M., Berkowitz, G. S., Barr, D. B., Teitelbaum, S. L., Siskind, J., Meisel, S. J., et al. (2007). Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol*, 165, 1397-1404.
- [5] Eskenazi, B., Marks, A. R., Bradman, A., Harley, K., Barr, D. B., Johnson, C., et al. (2007). Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect*, 115, 792-798.
- [6] Wessels, D., Barr, D. B., Mendola, P. (2003). Use of Biomarkers to Indicate Exposure of Children to Organophosphate Pesticides: Implications for a Longitudinal Study of Children's. *Environ Health Perspect*, 111(16), 1939-1946.
- [7] Egeghy, P. P., Cohen Hubal E. A., Tolve, N. S., Melnyk, L. J., Morgan, M. K., Fortmann, R. C., et al. (2011). Review of Pesticide Urinary Biomarker Measurements from Selected US EPA Children's Observational Exposure Studies. *Int J Environ Res Public Health*, 8, 1727-1754.
- [8] Barr, D. B., Bravo, R., Weerasekera, G., Caltabiano, L. M., Whitehead, R. D., Olsson, A. O., et al., (2004). Concentrations of Dialkyl Phosphate Metabolites of Organophosphorus Pesticides in the U.S. Population. *Environ Health Perspect*, 112, 186-200.
- [9] Bradman, A., Eskenazi, B., Barr, D. B., Bravo, R., Castorina, R., Chevrier, J., et al., (2005). Organophosphate urinary metabolite levels during pregnancy and after delivery in women living in an agricultural community. *Environ Health Perspect*, 113, 1802-1807.
- [10] Bradman, A., Whitaker, D., Quirós, L., Castorina, R., Henn, B. C., Nishioka, M., et al., (2007). Pesticides and their Metabolites in the Homes and Urine of Farmworker Children Living in the Salinas Valley, CA. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 331-349.
- [11] Lu, C., Fenske, R. A., Simcox, N. J., Kalman, D. (2000). Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. *Environ Res*, 84, 290-302.
- [12] Fenske, R. A., Kedan, G., Lu, C., Fisker-Andersen, J. A., Curl, C. L. (2002). Assessment of organophosphorous pesticide exposure in the diets of preschool children in Washington State. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 12, 21-28.
- [13] Lambert, W. E., Lasarev, M., Muniz, J., Scherer, J., Rothlein, J., Santana, J., et al., (2005). Variation in Organophosphate Pesticide Metabolites in Urine of Children Living in Agricultural Communities. *Environ Health Perspect*, 113, 504-508.
- [14] Arcury, T. A., Grzywacz, J. G., Barr, D. B., Tapia, J., Chen, H., Quandt, S. A. (2007). Pesticide Urinary Metabolite Levels of Children in Eastern North Carolina Farmworker Households. *Environ Health Perspect*, 115, 1254-1260.
- [15] Aprea, C., Strambi, M., Novelli, M. T., Lunghini, L., Bozzi, N. (2000). Biologic monitoring of exposure to organophosphorus pesticides in 195 Italian children. *Environ Health Perspect*, 108, 521-525.
- [16] Lu, C., Knutson, D. E., Fisker-Anderssen, J., Fenske, R. (2001). Biological monitoring survey of organophosphorus pesticide exposure among preschool children in the Seattle metropolitan area. *Environ Health Perspect*, 109(3), 299-303.

- [17] Curl, C. L., Fenske, R. A., Elgethun, K. (2003). Organophosphorus Pesticide Exposure of Urban and Suburban Preschool Children with Organic and Conventional Diets. *Environ Health Perspect*, 111, 377–382.
- [18] Heudorf, U., Angerer, J., Drexler, H. (2004). Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of Pyrethroid and organophosphorus. *Int Arch Occup Environ Health*, 77, 67-72.
- [19] Valcke, M., Samuel, O., Bouchard, M., Dumas, P., Belleville, D., Tremblay, C. (2006). Biological monitoring of exposure to organophosphate pesticides in children living in peri-urban areas of the Province of Quebec, Canada. *Int Arch Occup Environ Health*, 79, 568-577.
- [20] Muñoz-Quezada, M.T., Iglesias, V., Lucero, B., Steenland, K., Barr, D.B., Levy, K., et al., (2012). Predictors of exposure to organophosphate pesticides in schoolchildren in the Province of Talca, Chile. *Environ Int*, 47, 28–36.
- [21] Oulhote, Y., Bouchard, M. F. (2013). Urinary Metabolites of Organophosphate and Pyrethroid Pesticides and Behavioral Problems in Canadian Children. *Environ Health Perspect*, 121, 1378–1384.
- [22] Curl, C. L., Fenske, R. A., Kissel, J. C., Shirai, J. H., Moate, T. F., Griffith, W., et al. (2002). Evaluation of Take-Home Organophosphorus Pesticide Exposure among Agricultural Workers and Their Children. *Environ Health Perspect*, 110, 787-792.
- [23] Koch, D., Lu, C., Fisker-Andersen, J., Jolley, L., Fenske, R. A. (2002). Temporal Association of Children's Pesticide Exposure and Agricultural Spraying: Report of a Longitudinal Biological Monitoring Study. *Environ Health Perspect*, 110, 829-833.
- [24] Thompson, B., Coronado, G. D., Grossman, J. E., Puschel, K., Solomon, C. C., Curl, C. L., et al. (2003). Pesticide take-home pathways among children of agricultural workers: study design, methods and baseline findings. *J Occup Environ Med*, 45, 42-53.
- [25] Quintanilla-Vega, B., Pérez-Herrera, N., Rojas-García, E. (2010). Epidemiological studies of anticholinesterase pesticide poisoning in Mexico. In: *Anticholinesterase Pesticides: Metabolism, Neurotoxicity, and Epidemiology*. Satoh T, Gupta RC(Eds). John Wiley & Sons, Inc, 471–479.
- [26] Sánchez-Guerra, M., Pérez-Herrera, N., and Quintanilla-Vega, B. (2011). Organophosphorous pesticides research in Mexico: epidemiological and experimental approaches. *Toxicol Mech Methods*, 21(9), 681–691.
- [27] Rotterdam Convention. (2008). Anex III. Disponible en: [http://www.pic.int/Portals/5/ResourceKit/A\\_General%20information/b.Overview/OVERVIEW\\_En09.pdf](http://www.pic.int/Portals/5/ResourceKit/A_General%20information/b.Overview/OVERVIEW_En09.pdf)
- [28] CICOPLAFEST. (2004). Comisión Intersecretarial para el Control del proceso y uso de Plaguicidas, Fertilizantes y Sustancias Tóxicas. Catálogo de Plaguicidas 2004. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Paginas/Plaguicidas%20y%20Fertilizantes/CatalogoPlaguicidas.aspx>
- [29] Martínez-Valenzuela, C., Gómez-Arroyo, S., Villalobos-Pietrini, R., Waliszewski, S., Calderón-Segura, M.E., Félix-Gastélum, R., et al., 2009. Genotoxic biomonitoring of agricultural workers exposed to pesticides in the north of Sinaloa State, Mexico. *Environ Int*, 35, 1155–1159.
- [30] Lacasaña, M., López-Flores, I., Rodríguez-Barranco, M., Aguilar-Garduño, C., Blanco-Muñoz, J., Pérez-Méndez, O., et al., (2010). Interaction between organophosphate pesticide exposure and PON1 activity on thyroid function. *Toxicol Appl Pharmacol*, 249(1), 16–24.
- [31] Gamlin, J., Diaz Romo, P., Hesketh, T. (2006). Exposure of young children working on Mexican tobacco plantations to organophosphorous and carbamic pesticides, indicated by cholinesterase depression. *Child Care Health Dev*, 33(3), 246-8.
- [32] INEGI. (2010). Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Censo de Población y Vivienda 2010. Disponible en: <http://www.inegi.gob.mx>
- [33] Barr, D.B., Barr, J.R., Driskell, W.J., Hill, R.H., Ashley, D.L., Needham, L.L., et al. (1999). Strategies for biological monitoring of exposure for contemporary-use pesticides. *Toxicol Ind Health*, 15(1–2), 168–179.

- [34] Rodríguez, T., Younglove, L., Lu, C., Funez, A., Weppner, S., Barr, D., et al., (2006). Biological Monitoring of Pesticide Exposures among Applicators and Their children in Nicaragua. *Int J Occup Environ Health*, 12, 312-320.
- [35] Fenske, R. A., Lu, C., Curl, C. L., Shirai, J. H., Kissel, J. C. (2005). Biologic Monitoring to Characterize Organophosphorus Pesticide Exposure among Children and Workers: An Analysis of Recent Studies in Washington State. *Environ Health Perspect*, 113, 1651-1657.
- [36] Vida, P., Moretto, A. (2007). Pesticide exposure pathways among children of agricultural workers. *J Public Health*, 15, 289-299.
- [37] Au, W. W., Oh, H. Y., Grady, J., Salama, S. A., Heo, M. Y., 2001. Usefulness of Genetic Susceptibility and Biomarkers for Evaluation of Environmental Health Risk. *Environ. Mol. Mutagen*, 37, 215-225
- [38] Quandt, S. A., Hernández-Valero, M. A., Grzywacz, J. G., Hovey, J. D., Gonzales, M., Arcury, T.A. (2006). Workplace, Household, and Personal Predictors of Pesticide Exposure for Farmworkers. *Environ Health Perspect*, 114, 943-952.
- [39] Bradman, A., Kogut, K., Eisen, E. A., Jewell, N. P., Quirós-Alcalá, L., Castorina, R. et al., (2013). Variability of Organophosphorous Pesticide Metabolite Levels in Spot and 24-hr Urine Samples Collected from Young Children during 1 Week. *Environ Health Perspect*, 121, 118-124.
- [40] Lu, C., Bravo, R., Caltabiano, L.M., Irish, R.M., Weerasekera, G., Barr, D.B. (2005). The presence of dialkylphosphates in fresh fruit juices: Implication for organophosphorus pesticide exposure and risk assessments. *J Toxicol Environ Health*, 68, 209-227.
- [41] Zhang, X., Driver, J. H., Li, Y., Ross, J. H., Krieger, R. I. (2008). Dialkylphosphates (DAPs) in fruits and vegetables may confound biomonitoring in organophosphorus insecticide exposure and risk assessment. *J Agric Food Chem*, 56, 10638-10645.