

Referencia:

Islam, J. Y., Hoppin, J., Mora, A. M., Soto-, M. E., Gamboa, L. C., Ernesto, J., Castañeda, P., Reich, B., Lindh, C., Joode, B. V. W. De, Rica, D. C., & Rica, C. (2022). Respiratory and allergic outcomes among 5- year- old children exposed to pesticides. 1–9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218068>

Efectos alérgicos y respiratorios en niños de 5 años expuestos a plaguicidas

Jessica Y. Islam,^{1,2} Jane A. Hoppin,^{1,2} Ana M. Mora,^{3,4} Manuel Soto-Martínez,⁵ Leonel Córdoba Gamboa,³ Jorge Ernesto Peñaloza Castañeda,⁴ Brian Reich,^{1,6} Christian Lindh,⁷ Berna van Wendel de Joode^{3*}

¹Center for Human Health and the Environment, North Carolina State University, Raleigh, NC

²Department of Biological Sciences, North Carolina State University, Raleigh, NC

³ Programa Infantes y Salud Ambiental, Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), Universidad Nacional, Heredia Costa Rica

⁴ Center for Environmental Research and Children's Health (CERCH), University of California, Berkeley, United States

⁵Hospital Nacional de Niños, Departamento Respiratorio, San José, Costa Rica.

⁶Department of Biostatistics, North Carolina State University, Raleigh, NC

⁷Division of Occupational and Environmental Medicine, Lund University, Lund, Sweden

*Autor para correspondencia

Berna van Wendel de Joode, Programa Infantes y Salud Ambiental, Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), Universidad Nacional, Heredia Costa Rica, Correo-e: berendina.vanwendel.dejoode@una.cr.

Los autores declaran tener ningún conflicto de interés

Respiratory and allergic outcomes among 5-year-old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Kenneth Masis Leandro

¿Cuál es la pregunta clave? ¿Las exposiciones prenatales y actuales a plaguicidas se asocian con efectos respiratorios y alérgicos en niños y niñas?

¿Cuál es el resultado final? Las exposiciones actuales, pero no prenatales, a plaguicidas asociaron consistentemente con efectos respiratorios y alérgicos en niños de 5 años, particularmente exposiciones a piretroides.

¿Por qué seguir leyendo? Se sabe muy poco sobre si los plaguicidas pueden contribuir a efectos respiratorios y alérgicos en niños, a pesar de su uso extensivo.

RESUMEN

Antecedentes: En niños, hay poco conocimiento sobre si la exposición a plaguicidas puede contribuir al desarrollo de alergias y afectar su sistema respiratorio. Evaluamos si la exposición prenatal y actual a plaguicidas se asoció con efectos respiratorios y alérgicos en niño(a)s de la cohorte Infantes y Salud Ambiental en Costa Rica.

Métodos: En niños de 5 años ($n = 303$), medimos tanto concentraciones prenatales como actuales de metabolitos urinarios corregidos por gravedad específica de insecticidas (clorpirifos, piretroides), fungicidas (mancozeb, pirimetanil, tiabendazol) y 2,4-D. Recopilamos información por parte de sus madres y cuidadores sobre efectos respiratorios (asma diagnosticada por un médico en algún momento de la vida del niño, e infecciones del tracto respiratorio inferior (LRTI), sibilancias y tos durante los últimos 12 meses) y alérgicos (alergias nasales, erupción cutánea con picazón, eczema). Aplicamos modelos separados de regresión logística multivariado, agrupando las concentraciones altas de metabolitos de plaguicidas (cuartil 4) versus bajas (cuartiles 1-3) como variable de exposición, e incluyendo los respectivos efectos en la salud como variable de efecto. También usamos modelos que incluían las concentraciones de metabolitos como variables de exposición continua.

Resultados: Los efectos respiratorios en niños fueron comunes (39% tos, 20% sibilancias, 12% asma, 5% LRTI). Altas concentraciones actuales de metabolitos urinarios de piretroides (Σ piretroides) se asociaron con sibilancias (OR = 2,37, IC del 95%: 1,28-4,34), erupción cutánea con picazón (OR = 2,74, IC del 95%: 1,33-5,60), asma diagnosticada por un médico y LRTI. Concentraciones elevadas de etileno tiourea (ETU) (metabolito específico de mancozeb) se asociaron ligeramente con LRTI (OR = 2,09, IC del 95%: 0,68-6,02). Obtuvimos resultados similares al modelar Σ piretroides y ETU como variables continuas. Observamos asociaciones inconsistentes o nulas para las otras exposiciones a plaguicidas y los efectos que medimos.

Conclusiones: La exposición actual a piretroides puede contribuir al desarrollo de efectos respiratorios y alérgicos adversos en niños de 5 años de edad. La exposición actual a mancozeb podría contribuir a la LRTI. Estos hallazgos son importantes ya que los piretroides se utilizan ampliamente en entornos domésticos y agrícolas, y el fungicida mancozeb en la agricultura.

INTRODUCCIÓN

Los posibles efectos de los plaguicidas en la salud respiratoria de los niños constituyen una preocupación de salud pública. Las infecciones de las vías respiratorias inferiores (IVRI) son una de las principales causas de muerte entre los niños menores de 5 años y el asma se posiciona como la enfermedad crónica más común en la infancia, afectando al 14% de los niños a nivel global. [1] La prevalencia del asma se ha incrementado durante las últimas décadas, particularmente en entornos de bajos recursos. [2]. Los efectos respiratorios adversos durante la infancia, incluyendo infecciones y sibilancias, pueden tener consecuencias a largo plazo para la salud respiratoria durante la adultez. [3] Solo pocos estudios han reportado la asociación entre la exposición a plaguicidas y efectos respiratorios adversos en niños pequeños. [4,5] A nivel mundial, la exposición a plaguicidas es común, tanto en entornos agrícolas como residenciales; los resultados de estudios epidemiológicos en trabajadores agrícolas muestran que la exposición ocupacional a plaguicidas puede afectar la salud respiratoria, al haber sido asociada con mayores probabilidades de tos, sibilancias y asma.[5–9]

La evaluación de la exposición a plaguicidas en estudios epidemiológicos es desafiante y los investigadores que estudian los efectos de esta exposición en la salud respiratoria de los niños han adoptado distintos enfoques, incluyendo la medición de plaguicidas o sus metabolitos en muestras personales de aire, sangre y orina [10]. La medición de metabolitos de plaguicidas en orina es uno de los métodos más utilizados y es considerado a menudo el estándar de oro para evaluación de exposiciones, dado que refleja la exposición por todas las rutas y que por lo general las concentraciones se detectan más fácilmente en la orina que en la sangre. No obstante, dado que la mayoría de plaguicidas de uso actual poseen vidas medias toxicocinéticas relativamente cortas, sus metabolitos en orina reflejan fundamentalmente la exposición durante las últimas 24 horas y tienden a variar sustancialmente para la misma persona en diferentes días, lo que muy probablemente atenúa las asociaciones de exposición-efecto conducentes a efectos crónicos en la salud.

Varios plaguicidas han sido asociados con efectos respiratorios adversos en niños. Los resultados de una cohorte de nacimiento en la ciudad de New York indicaron que los niños de 5 a 6 años con una exposición prenatal más alta al butóxido de piperonilo (PBO) (un sinergista de los insecticidas piretroides residenciales), presentaban problemas de tos no infecciosa con mayor frecuencia que los niños con exposiciones más bajas. [11] Por otro lado, la cohorte de nacimiento del Centro de Evaluación de la Salud de Madres e Hijos de Salinas (CHAMACOS) mostró que los niños con mayor concentración prenatal en orina de insecticidas organofosforados (OP) durante la segunda mitad del embarazo y una mayor exposición acumulada a OP durante la infancia presentaban más síntomas respiratorios a los 5 y 7 años de edad.[12] Los resultados de la misma cohorte indicaron que las concentraciones acumuladas de metabolitos OP en la orina entre los 0.5 y 5 años de edad se

relacionaron con una disminución de la función pulmonar a los 7 años de edad.[13]. En contraste, un estudio transversal que utilizó datos de niños entre los 6 y 15 años recopilados en la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de EE. UU. (NHANES), encontró asociaciones nulas entre las concentraciones urinarias de metabolitos OP y las sibilancias actuales.[14] Con respecto al fungicida mancozeb y su metabolito etilentiourea (ETU), los resultados de un pequeño estudio transversal (n=66) realizado en Francia indicaron que los niños con mayor ETU urinario presentaban mayor prevalencia de síntomas de asma y rinitis entre los 3 y los 10 años de edad. [15] En Costa Rica, los resultados del Estudio de Infantes y Salud Ambiental (ISA)[16] mostraron que la exposición prenatal al fungicida mancozeb y ETU durante la primera mitad del embarazo, no así durante la segunda mitad, se asoció con una mayor prevalencia de IVRI durante el primer año de vida [17].

Varios estudios [16–18] han demostrado que las mujeres y los niños de las zonas rurales del Caribe costarricense están expuestos a nivel ambiental a varios plaguicidas utilizados en la agricultura, incluyendo los fungicidas mancozeb, pirimetanil y tiabendazol, el insecticida OP clorpirifos y el herbicida 2,4-D, utilizado en pastos para el control de malezas de hoja ancha, así como a insecticidas piretroides utilizados para el control de vectores. [16,17,19,20]. En plantaciones de banano a gran escala, el cultivo predominante en nuestra área de estudio, generalmente se aplica mancozeb con avionetas de forma semanal para prevenir la enfermedad de Sigatoka, asimismo, cerca de otros 12 fungicidas se aplican por aspersion aérea, mientras que el fungicida tiabendazol es aplicado poscosecha, antes de empacar los frutos para su envío. Adicionalmente, se usan bolsas tratadas con insecticidas, como el clorpirifos, y se aplican nematicidas altamente tóxicos entre 3 y 4 veces al año [21]. En cuanto al control de vectores, el Ministerio de Salud utiliza insecticidas piretroides como la cipermetrina cuando ocurren brotes de dengue, chikungunya o Zika, y las familias usan de forma común piretroides sintéticos en el hogar. Aquí, evaluamos la asociación entre la exposición prenatal y actual a clorpirifos, piretroides, mancozeb, pirimetanil, tiabendazol y 2,4-D, con efectos alérgicos y respiratorios en niños de 5 años del estudio ISA.

MÉTODOS

Población de estudio

Tal como se describió anteriormente, [16] entre marzo de 2010 y junio de 2011, se invitó a mujeres embarazadas forman parte de la cohorte ISA si tenían ≥ 15 años, < 33 semanas de gestación y si vivían a menos de 5 kilómetros de una plantación de banano en el cantón de Matina, Costa Rica [16,17]. De las 451 mujeres incluidas en el estudio, 22 (5%) tuvieron un aborto espontáneo, muerte fetal o muerte neonatal/infantil; y se perdió el seguimiento de 126 (28%) antes de la visita del estudio correspondiente a los 5 años, en 2015-2016. Los pares madre-hijo incluidos en este análisis (n=303, 67% de la inscripción inicial) fueron similares en atributos sociodemográficos a la cohorte inicial

(n=451); un total de 293 niños proporcionaron una muestra de orina en la visita de los 5 años. Todas las actividades del estudio fueron aprobadas por el Comité Ético Científico de la Universidad Nacional (CECUNA) y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de los tutores legales de los participantes de <18 años de edad.

Recolección de datos

La recolección de datos de las visitas prenatales y de vida temprana se describió en detalle con anterioridad. [16,17] En este estudio, incluimos datos de las visitas prenatal y de los 5 años. En cada visita recolectamos información sobre variables sociodemográficas, económicas, médicas, ocupacionales y ambientales (Cuadro 1) por medio de un cuestionario estructurado. También medimos distancias euclidianas desde la residencia hasta el borde más cercano de la plantación de banano más próxima. [16] Además, en cada visita, recolectamos muestras puntuales de orina materna 1 a 3 veces durante el embarazo en recipientes de 100 ml (Vacuette, estériles), las dividimos en alícuotas en tubos de 15 ml (tubos para centrífugas PerformR™, Labcon®, estériles) y luego las almacenamos a -20°C hasta su envío para análisis a la División de Medicina Ambiental y Ocupacional de la Universidad de Lund, Suecia. [16]

Cuando los niños cumplieron 5 años, visitamos nuevamente sus hogares y les administramos a sus cuidadores, en su mayoría sus madres (n=291, 96%), un cuestionario estructurado para recopilar datos sobre la salud de sus hijos. La información sobre los efectos respiratorios y alérgicos se obtuvo mediante el cuestionario del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC, por sus siglas en inglés), en una versión en español ya utilizada con anterioridad en Costa Rica. [16] Cuando correspondía, se proporcionaron imágenes o videos ilustrando cada condición (por ejemplo, sibilancias, eczema). Todos los datos fueron recolectados mediante tabletas electrónicas. Los niños proporcionaron una muestra puntual de orina el día de la visita; con la ayuda de su cuidador y siguiendo los mismos procedimientos descritos anteriormente. [16,17] También se tomaron medidas antropométricas, como la altura, el peso y la circunferencia de la cintura, como fue previamente descrito. [17]

Evaluación de la exposición

Las muestras de orina se analizaron en busca de metabolitos urinarios de plaguicidas utilizando un cromatógrafo líquido acoplado a espectrómetro de masas (LC-MS/MS; UFLCRX; Shimadzu Corporation) de triple cuadrupolo/trampa lineal de iones (QTRAP 5500; AB Sciex) y se corrigieron por gravedad específica, como se describió anteriormente [16,17,22]. Analizamos ETU (límite de detección [LOD] = 0.08 µg/L) para mancozeb; hidroxipirimetanil (OHP) (LOD = 0.06 µg/L) para pirimetanil; 5-hidroxitiabendazol (OHT) (LOD = 0.03 µg/L) para tiabendazol;

Respiratory and allergic outcomes among 5-year-old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Kenneth Masis Leandro

3,5,6-tricloro-2-piridinol (TCP) (LOD = 0.05 µg/L) para clorpirifos, ácido 3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxílico (DCCA) (LOD = 0.04 µg/L) para los piretroides permetrina, cipermetrina y ciflutrina; así como ácido 3-fenoxibenzoico (3-PBA) (LOD = 0.03 µg/L) para permetrina, cipermetrina, ciflutrina, deltametrina, aletrina, resmetrina y fenvalerato. También se midió el herbicida 2,4-D (LOD=0.02 µg/L). Sumamos las concentraciones de 3-PBA y DCCA para crear una medida resumida de la exposición a piretroides (Σ Piretroides). El laboratorio que analizó las muestras es parte del programa de control entre laboratorios de Erlangen para TCP y 3-PBA, con excelentes resultados (Material Suplementario I y II).

También medimos las concentraciones urinarias de cotinina (indicador de exposición al humo del cigarrillo) y las concentraciones urinarias de 1-hidroxipiereno (1-HP) e hidroxifenantreno (2-OH-PH), estos últimos biomarcadores de exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), posiblemente provenientes del humo de la madera o la quema de desechos.[23,24]. Dado que nuestro estudio estaba situado en una zona rural, no medimos la contaminación exterior (partículas (PM) 2.5, PM 10, u ozono). Además, como el clima del Caribe es similar durante todo el año, sin estaciones secas o húmedas bien definidas, tampoco consideramos la exposición al polen.

Evaluación de efectos

Mediante un cuestionario estructurado entrevistamos a las madres o cuidadores en el hogar sobre los efectos respiratorios y alérgicos en sus hijos a los 5 años de edad. La mayoría de las preguntas procedían del cuestionario ISAAC-III [25], utilizado con anterioridad en Costa Rica[26] (para más información, consulte el cuadro complementario S1). Obtuvimos información acerca de síntomas de asma [sibilancias pasadas y actuales (= durante los últimos 12 meses)], asma alguna vez confirmada por un médico, tos seca nocturna presente, IVRI pasada y presente, rinitis pasada y presente, síntomas de eccema pasados y presentes (sarpullido pruriginoso) y eccema alguna vez confirmado por un médico. Los síntomas graves de asma se definieron como ≥ 4 ataques de sibilancias, o >1 noche por semana con el sueño perturbado por las sibilancias, o afectación al habla por sibilancias en los últimos 12 meses. [27]

Análisis estadísticos

Calculamos estadísticas descriptivas y gráficos de distribución para todas las variables. Luego, estimamos las asociaciones bivariadas entre los biomarcadores de exposición, los efectos seleccionados y las covariables mediante pruebas de chi-cuadrado. Utilizando los coeficientes de correlación de Spearman, estimamos las correlaciones entre las concentraciones urinarias prenatales y actuales de metabolitos de plaguicidas en orina corregidas por gravedad. En nuestros análisis principales, examinamos las asociaciones de las concentraciones urinarias de metabolitos de

plaguicidas en etapa prenatal y en niños [modeladas como variables dicotómicas: cuartil más alto (\geq percentil 75 (P75)) frente a los tres cuartiles más bajos ($<P75$), ya que esperábamos efectos a exposiciones relativamente altas] con efectos respiratorios y alérgicos seleccionados utilizando modelos de regresión logística multivariable. Asimismo, ejecutamos nuestros modelos con exposiciones a plaguicidas modeladas como variables continuas (es decir, concentraciones urinarias de metabolitos de plaguicidas corregidas por gravedad específica transformadas por \log_{10}). Adicionalmente, corrimos nuestros modelos de regresión logística con variables de exposición obtenidas mediante entrevistas: trabajo actual de la madre y el padre en la agricultura, uso de plaguicidas dentro o fuera del hogar durante los últimos 12 meses, fumigación gubernamental para el control de vectores durante los últimos 12 meses y exposición reportada a humo proveniente de la quema de desechos (de forma diaria o semanal versus menos de una vez por semana). Ajustamos nuestros modelos multivariados a priori para el tabaquismo materno durante el embarazo (sí/no) y el sexo del niño, ya que estos han sido identificados en la literatura como factores de riesgo para enfermedades respiratorias y alérgicas [26]. Se imputaron los valores faltantes para las covariables ($<5\%$ del total) utilizando los datos de la visita de estudio disponible más cercana.

Realizamos varios análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de nuestros resultados. Primero, ejecutamos modelos que incluían exposiciones tanto prenatales como actuales en el mismo modelo, mientras se ajustaba por sexo infantil y tabaquismo materno durante el embarazo. En segundo lugar, añadimos variables adicionales, reportadas en al menos el 5% de los niños, descritas en la literatura como posibles factores de riesgo o protección para enfermedades respiratorias y alérgicas [26,28] que asociaron ($OR > 1.5$) con una o más de los efectos y se corrió modelos ajustados para (1) tabaquismo materno durante el embarazo, sexo del niño, paridad (0 versus ≥ 1), lactancia materna (> 6 versus ≤ 6 meses); (2) tabaquismo materno durante el embarazo, sexo del niño, paridad y antecedentes maternos de asma (sí/no); (3) modelos ajustados por tabaquismo actual dentro de casa (sí/no), sexo del niño y paridad.

Basados en la naturaleza exploratoria de este análisis, no ajustamos para comparaciones múltiples. Además, buscamos patrones mostrados en los resultados, en lugar de centrarnos en la significación estadística (es decir, $p < 0.05$). Todos los análisis estadísticos se efectuaron en R (versión 3.6.1).

RESULTADOS

Se incluyó un total de 303 niños en el análisis de exposiciones prenatales y 293 en el análisis de exposiciones actuales. El Cuadro 1 muestra que aproximadamente la mitad de los niños eran de sexo femenino, el 75 % tenía un estado nutricional normal, casi todos (97 %) pesaron > 2500 gramos al nacer y el 75 % fueron amamantados durante 6 meses o más. Solo el 5% de las madres fumó

Respiratory and allergic outcomes among 5- year- old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Kenneth Masis Leandro

durante el embarazo. Alrededor de un tercio de los hogares tenía un ingreso per cápita por encima de la línea de pobreza, pero el 64% experimentó una baja seguridad alimentaria. La prevalencia de niños con asma alguna vez confirmada por un médico fue del 12%, mientras que el 20 % reportó síntomas actuales de asma (sibilancias), el 39 % tos seca nocturna y el 5% IVRI durante los últimos 12 meses (Cuadro 2). El catorce por ciento (n=41) de los niños tenía síntomas de asma grave. El 20 % de los niños tenía rinitis (alergias nasales) en ese momento, el 13 % tenía síntomas de eccema (sarpullido pruriginoso) en ese momento y el 7 % había tenido alguna vez eccema diagnosticado por un médico. Las sibilancias actuales y el asma alguna vez diagnosticada por un médico se correlacionaron moderadamente ($r = 0.49$), mientras que otros resultados se correlacionaron débilmente (sibilancias y tos: $r = 0.31$, tos y alergias nasales: $r = 0.35$, otros $r \leq 0.2$) (Cuadro complementario S1).

Cuadro 1: Características demográficas y prevalencia de efectos respiratorios selectos en 303 niños de la población ISA a los 5 años de edad, Cantón de Matina, Costa Rica 2015-2016.

	N	%
<i>Características de los niños</i>		
Sexo		
Mujer	147	49
Hombre	156	51
Estatus nutricional actual del infante		
Bajo peso o por debajo	3	1
Normal	228	75
Sobrepeso	46	15
Obeso	23	8
Sin Registro	3	1
Peso bajo al nacer (<2500 gramos)		
Sí	9	3
No	289	95
Sin registro	5	2
Duración de la lactancia		
Menos de 6 meses	76	25
6 meses o más	227	75
Cotina actual detectada en orina (> 1µg/L)		
Sí	55	18
No	238	79
Sin registro	10	3

Respiratory and allergic outcomes among 5- year- old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Keneth Masis Leandro

<i>Características de la madre</i>		
Paridad ≥ 1	195	64
Tabaquismo materno durante el embarazo	15	5
Cotina detectada en orina durante el embarazo ($> 1 \mu\text{g/L}$)	45	15
Historial materno de tabaquismo		
Nunca	278	92
En el pasado	15	5
Actualmente	10	3
Cotina actual detectada en orina (maternal)	45	15
Historial materno de asma	70	23
Trabajo actual en agricultura		
Yes	49*	14
No	250	83
Sin registro	10	3
Pareja actualmente trabajando en agricultura		
Sí	154**	51
No	139	46
Sin registro	10	3
<i>Características del hogar</i>		
Tabaquismo actual dentro de la casa	32	11
Ingreso per cápita al momento de la inscripción		
Arriba de la línea de pobreza	102	34
Pobreza	112	37
Pobreza extrema	88	29
Sin registro	1	0
Baja	194	64
Marginal	69	23
Alta	30	10
Sin registro	10	3
Exposición diaria al humo de la quema de residuos	50	17
Control de vectores por el ministerio de salud en los últimos 12 meses	169	56
Uso de plaguicidas dentro del hogar en los últimos 12 meses.	152	50
Distancia de la residencia a una plantación de banano (metros)		
< 50	56	19
50 – 500	170	56
≥ 500	77	25

* 46 de 49 madres trabajan actualmente en plantaciones de banano; ** 138 de 154 parejas trabajan actualmente en plantaciones de banano; ***Definida usando la escala de seguridad alimentaria del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos.

Los metabolitos de plaguicidas presentados en el cuadro 3 se detectaron con frecuencia tanto en las muestras de orina prenatales ($\geq 80\%$) como actuales ($\geq 68\%$). Las concentraciones promedio prenatales y actuales de metabolitos de plaguicidas no se correlacionaron ($r_s = 0-0.25$; Cuadro complementario S2). Las concentraciones prenatales de plaguicidas en orina generalmente fueron más altas para ETU ($P_{75} = 4.66 \mu\text{g/L}$), seguidas por Σ Piretroides ($P_{75}=3.84 \mu\text{g/L}$) y TCP ($P_{75}=2.52 \mu\text{g/L}$). A los 5 años, las concentraciones fueron generalmente más altas para Σ Piretroides ($P_{75}=8.65 \mu\text{g/L}$), seguidas por DCCA ($4.52 \mu\text{g/L}$), 3-PBA ($P_{75}=3.78 \mu\text{g/L}$) y ETU ($P_{75}=3.65 \mu\text{g/L}$). Las concentraciones prenatales de metabolitos de plaguicidas variaron más para un mismo niño que entre niños, al oscilar los coeficientes de correlación intraclase (ICC) entre 0.14 y 0.41 (Cuadro 3).

Respiratory and allergic outcomes among 5-year-old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Kenneth Masis Leandro

Predominantemente, las exposiciones a piretroides se asociaron con efectos respiratorios. El DCCA prenatal y la \sum Piretroides mostraron una asociación inversa con el asma (OR=0.21, intervalo de confianza (IC) al 95%: 0.5-0.61 y OR= 0.39, IC 95%: 0.13, 0.98, respectivamente), pero no con otros efectos respiratorios. En contraste, los niños con altas exposiciones actuales a piretroides tenían mayores probabilidades de asma actual, asma diagnosticada alguna vez por un médico, IVRI actual y, en menor medida, tos actual (Cuadro 4, Figura 2). Observamos la asociación más precisa para \sum Piretroides alta y sibilancias: OR=2.37, IC 95%: 1.28, 4.34). Además, los niños con TCP, ETU, OHP y OHT actuales altos tenían mayores probabilidades (>2.03) de IVRI actual, pero estas estimaciones fueron imprecisas, ya que el IC 95% varió de 0.66 a 6.07 (Cuadro 4). Cuando incluimos las exposiciones, como concentraciones de metabolitos de plaguicidas en urina corregidas por gravedad específica y transformadas por log10 (Cuadro complementario S3), nuestros hallazgos generalmente fueron similares para la exposición a piretroides, por ejemplo, por cada aumento de diez veces en \sum Piretroides encontramos mayores probabilidades de sibilancias (OR = 1.99, IC 95%: 0.98-4.07), asma (OR=2.30, IC 95%: 0.96-5.57) y IVRI actual (OR= 3.74, IC 95%: 1.06-13.46). Sin embargo, para los otros metabolitos de plaguicidas se atenuó el aumento en la probabilidad de IVRI, excepto para ETU (OR: 2.70, IC 95 %: 0.72-10.64 por cada aumento de diez veces en ETU). Los resultados de nuestros análisis de sensibilidad para los efectos respiratorios respiratorias fueron similares a los presentados arriba (Tablas complementarias S4-8)

Respiratory and allergic outcomes among 5- year- old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Keneth Masis Leandro

Cuadro 2: Prevalencia de efectos alérgicos y respiratorios en 303 niños de la población ISA a los 5 años de edad, Cantón de Matina, Costa Rica 2015-2016.

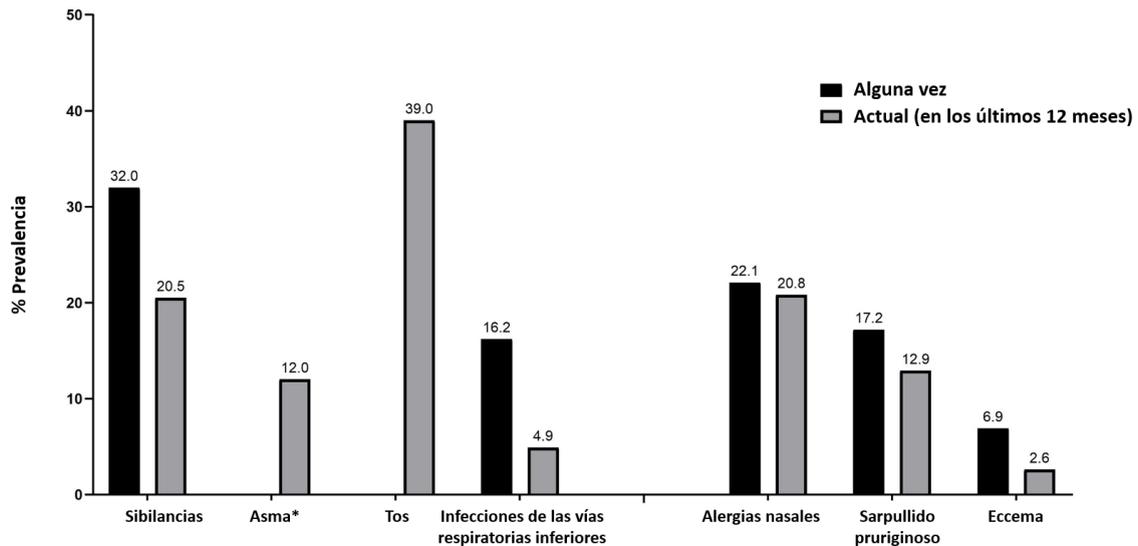
Tipo de efecto	Efecto	N	%
Respiratorio	Sibilancias alguna vez (síntoma del asma)	97	32
	Sibilancias actuales* (síntoma del asma) **	62	20
	Síntomas actuales de asma severa***	33	11
	Asma alguna vez diagnosticada por un médico**	37	12
	Tos seca actual**	118	39
	IVRI alguna vez	49	16
	IVRI actual**	15	5
Alérgico	Alergias nasales alguna vez (rinitis alérgica)	67	22
	Alergias nasales actuales (rinitis alérgica)**	63	21
	Rinokonjuntivitis alérgica actual	42	14
	Sarpullido pruriginoso alguna vez (síntoma de eccema)	52	17
	Sarpullido pruriginoso actual (síntoma de eccema) **	39	13
	Eccema alguna vez diagnosticado por un médico**	21	7
	Medicación actual para el eccema	8	3

Abreviaturas: IVRI: infecciones de las vías respiratorias inferiores

*Últimos 12 meses

**Seleccionado para análisis epidemiológico

*** ≥ 4 ataques de sibilancias, o >1 noche por semana con el sueño perturbado por las sibilancias, o afectación al habla por sibilancias en los últimos 12 meses.



Observamos principalmente asociaciones nulas entre la exposición prenatal a plaguicidas y los efectos alérgicos (Cuadro 5), excepto para las concentraciones altas de TCP en orina, que se asociaron con menores probabilidades de rinitis (OR= 0.49, IC 95%: 0.22-0.98), y para las concentraciones altas de OHP en orina, que se asociaron con mayores probabilidades de eccema alguna vez diagnosticado por un médico (OR = 2.39, IC 95%: 0.94-5.90). Sin embargo, al modelar estas exposiciones como variables continuas, se atenuaron las asociaciones entre TPC prenatal y alergias nasales actuales (OR= 0.63, IC del 95 %: 0.22-0.66), así como entre OHP prenatal y eccema (OR = 1.19, IC al 95 %: 0.59-2.25) (Cuadro S9). Adicionalmente, la exposición alta actual a

Respiratory and allergic outcomes among 5- year- old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Keneth Masis Leandro

piretroides se asoció con sarpullido pruriginoso actual (es decir, Σ Piretroides OR = 2.74, IC 95%: 1.33-5.60), pero no con alergias nasales actuales o eczema ocurrido alguna vez (Figura 2, Cuadro 4). Esta última asociación permaneció cuando modelamos la exposición actual a piretroides como una variable continua (OR por cada aumento de 10 veces en las concentraciones de Σ Piretroides: 2.90 (IC 95%: 1.24-6.92) (Cuadro S9). Los análisis de sensibilidad que realizamos para los modelos de síntomas de alergia mostraron hallazgos similares a los presentados arriba (Cuadros complementarios S10-S14).

Un total de 56% de los participantes informó que el gobierno roció plaguicidas en sus hogares para el control de vectores en al menos alguna ocasión durante los últimos 12 meses, lo que incluye la aplicación manual de insecticidas piretroides con equipo motorizado (Cuadro 1). El control de vectores se asoció con tos actual en niños (OR = 1.77, IC 95 %: 1.08-2.91) e IVRI actuales (OR = 2.78, IC 95%: 0.84-12.53) (Cuadro complementario S15). Otras exposiciones ambientales u ocupacionales como el trabajo materno o paterno en la agricultura, el uso de plaguicidas en el hogar o el humo proveniente de la quema ambiental de desechos, no se asociaron con efectos respiratorios o síntomas alérgicos en los niños (Cuadros complementarios S15-16).

Cuadro 3. Concentraciones urinarias prenatales y actuales de metabolitos de plaguicidas en orina corregidas por gravedad específica en niños del estudio ISA a los 5 años de edad, Cantón de Matina, Costa Rica, 2015-2016

Biomarcadores urinarios de exposición (µg/L)	Min	Percentil					Max
		10th	25th	50th	75 ^a	90th	
Concentraciones prenatales: promedio (n = 303)^a							
TCP	0.41	0.92	1.31	1.75	2.52	4.19	62.96
ETU	1.03	1.87	2.34	3.32	4.66	6.16	127.38
OHP	<LOD	0.12	0.21	0.56	1.29	3.28	368.55
OHT	<LOD	<LOD	0.03	0.10	0.53	2.35	339.00
2,4-D	0.09	0.17	0.23	0.32	0.54	1.10	79.76
3-PBA	0.10	0.30	0.51	0.83	1.35	2.46	16.96
DCCA	0.15	0.50	0.79	1.32	2.39	3.78	23.56
Σ Piretroides ^a	0.46	0.87	1.28	2.26	3.84	5.95	40.52
Concentraciones actuales en los niños (n = 293)^a							
TCP	0.29	0.69	0.98	1.51	2.31	4.04	30.85
ETU	<LOD	0.61	1.16	2.21	3.65	6.82	66.59
OHP	<LOD	0.10	0.23	0.52	1.27	3.39	445.67
OHT	<LOD	<LOD	<LOD	0.07	0.22	1.01	20.26
2,4-D	0.04	0.19	0.24	0.38	0.71	1.49	146.85
3-PBA	0.15	0.52	0.98	2.09	3.78	6.93	35.92
DCCA	0.19	0.83	1.39	2.53	4.52	8.83	44.19
Σ Piretroides ^a	0.41	1.70	2.62	4.60	8.65	14.74	80.12

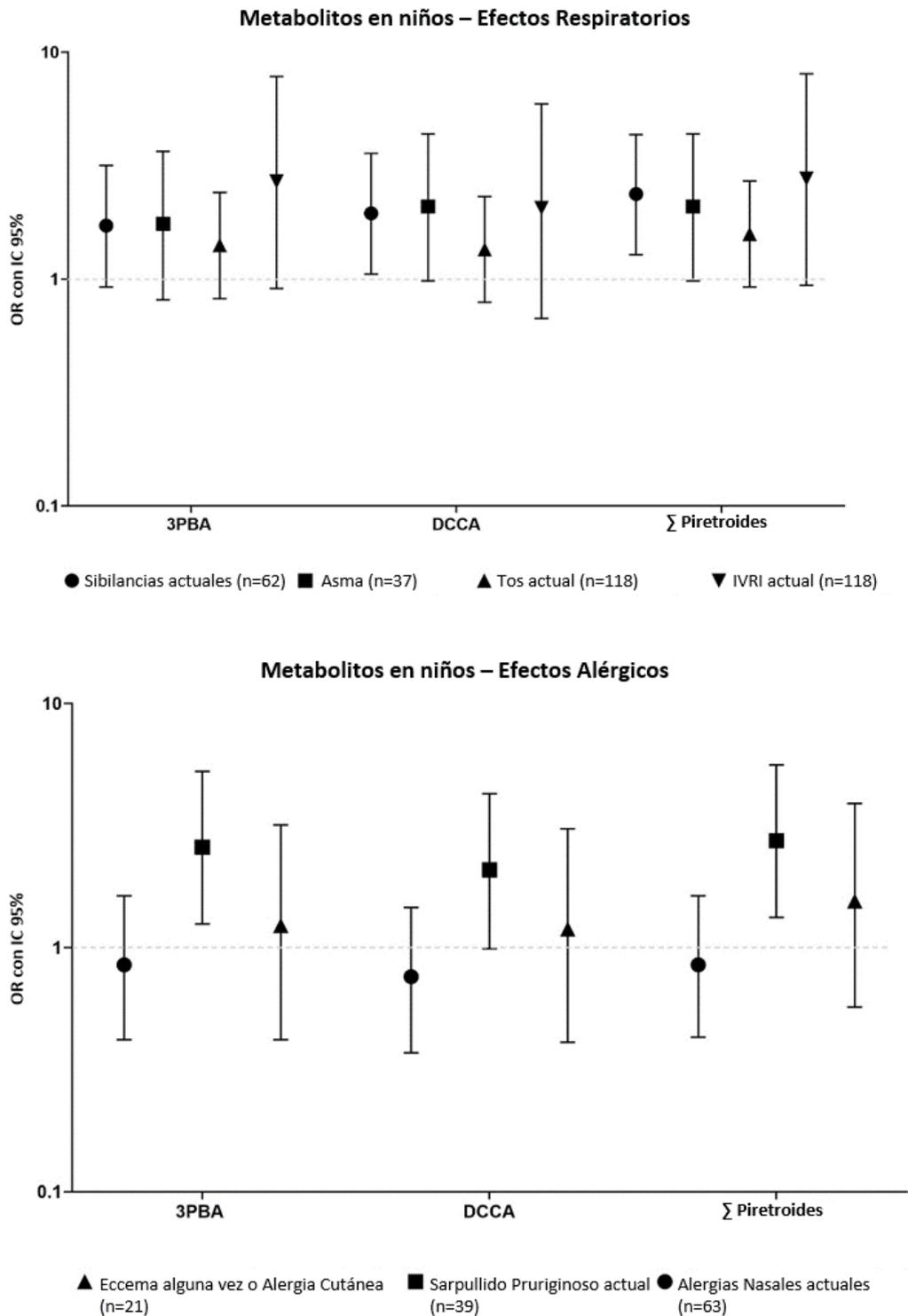
Abreviaturas: TCP: 3,5,6 triclora-2-piridinol; ETU: étilentiourea; OHP: hidroxipirimetamil; OHT: 5-hidroxitibendazol; 2,4-D: ácido 2,4-diclorofenoxiacético; 3-PBA: ácido 3-fenoxibenzoico; DCCA: ácido 3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetil-ciclopropano-1-carboxílico; LOD: límite de detección.

^a Σ Piretroides: Suma de 3-PBA y DCCA

^a TCP; ETU; 3-PBA; DCCA y 2,4-D = 100 % > límite de detección (LOD); OHP = 96 %; OHT = 80 % > LOD

^b Coeficiente de correlación intraclass prenatal (ICC): TCP = 0.41; ETU = 0.14; OHP = 0.27; OHT = 0.39; 2,4-D = 0.28; 3-PBA = 0.29 y DCCA = 0.28

^c TCP; 3-PBA; DCCA y 2,4-D = 100 % > LOD; ETU = 99 %, OHP = 92 %, OHT = 68 % > LOD



DISCUSIÓN

Encontramos que las exposiciones actuales, no así las prenatales, se asociaron de forma consistente con efectos respiratorios y alérgicos en los niños de 5 años. En particular, las exposiciones actuales a insecticidas piretroides pueden contribuir al asma infantil, las IVRI y los síntomas de

eccema (erupción cutánea pruriginosa) en niños de 5 años. La fumigación gubernamental actual para el control de vectores, que incluye la aplicación de piretroides, se asoció con tos y IVRI. Además, la exposición actual a mancozeb/ETU se asoció en alguna medida con IVRI más frecuentes. De forma inesperada, en el caso de los niños con mayor exposición prenatal a piretroides, se encontró una menor frecuencia de asma alguna vez diagnosticada por un médico, además de que el OR estimado fue aún más pequeño después de ajustar para asma materna. Posiblemente, las madres con asma usaron con mayor frecuencia insecticidas piretroides durante el embarazo, lo que resultó en una mayor exposición prenatal. Sin embargo, esta exposición prenatal a piretroides no parece conducir a un aumento del asma a los cinco años de edad.

De forma similar a nuestros hallazgos, una cohorte de nacimiento en Cincinnati encontró asociaciones nulas entre las concentraciones prenatales de metabolitos piretroides en orina con las sibilancias en niños de 8 años, los niveles de exposición actual no se reportaron. [29] En contraste con nuestros hallazgos, una cohorte en la ciudad de Nueva York reportó que las concentraciones prenatales y en aire más altas de permetrina se relacionaron con tos, pero no con sibilancias, en niños de 5 años.[30]. Un análisis entre un subconjunto de estos niños indicó que la exposición prenatal en el aire interior a PBO (un sinergista de los insecticidas piretroides), no así el PBO ni a permetrina actuales, se asoció con tos a los 5-6 años de edad, pero no con asma o sibilancias. [11] Además, la permetrina actual se asoció con los niveles totales de IgE, pero no con la IgE específica para alérgenos en interiores. Los autores plantearon la hipótesis de que el efecto de la exposición a la permetrina pudo haber sido provocado por la sensibilización al polen exterior o a los alérgenos alimentarios, y mencionaron que la tos puede ser el resultado de la irritación de los nervios sensoriales por los piretroides. [11] Con respecto a los estudios entre adultos expuestos a piretroides, sus hallazgos son consistentes con los nuestros. El Estudio de Salud Agrícola en los Estados Unidos reportó que el uso actual de piretroides se asoció con sibilancias [6,31] y asma alérgica en granjeros [32] y esposas, [33] así como asma no alérgica en esposas. [33] Un estudio entre trabajadoras rurales en Sudáfrica encontró que la exposición a piretroides se asoció con la activación de las citoquinas (IL-4, IL-5 e IL-13) de las células auxiliares T tipo 2 (Th2), mecanismos que pueden estar involucrados en el desarrollo de síntomas relacionadas con el asma. [34]

Anteriormente reportamos que el aumento en la concentración urinaria de ETU (metabolito de mancozeb) durante la primera mitad del embarazo, se asoció con un aumento en las probabilidades de IVRI durante el primer año de vida. [17] En este estudio, observamos que una ETU actual más alta se asoció en alguna medida con una mayor probabilidad de IVRI actual; la estimación fue imprecisa ya que solo el 5% de los niños tenían IVRI actual. Aún así, nuestros resultados sugieren un efecto continuo de la exposición alta a mancozeb/ETU en la salud respiratoria de los niños. Esto es en alguna medida consistente con los resultados de un estudio transversal realizado en Francia entre niños de 3 a

10 años (n = 66) en el que una ETU urinaria más alta se asoció positivamente con síntomas de asma y rinitis. [15] Los datos de estudios ocupacionales han mostrado que los fungicidas de ditiocarbamato como el mancozeb pueden afectar la función respiratoria al modular el sistema inmunológico, inducir la activación de los macrófagos y acrecentar la respuesta inflamatoria. La mediana de las concentraciones prenatales y actuales de ETU en nuestro estudio fueron cerca de tres veces más altas que las del estudio en Francia [15], lo que puede explicarse por las frecuentes aplicaciones aéreas de mancozeb efectuadas en el área de estudio de ISA. [35–37].

Con respecto a los plaguicidas OP, como el clorpirifos, los resultados de la cohorte de nacimiento CHAMACOS han mostrado que tanto el aumento de las concentraciones prenatales de metabolitos OP en orina durante la segunda mitad del embarazo como una alta exposición acumulada a OP durante la niñez se asociaron con mayores probabilidades de síntomas respiratorios a los 5 y 7 años de edad [12], así como con una función pulmonar disminuida a los 7 años. [13] Además, datos repetidos de 16 niños con asma en edad escolar (6 a 16 años), quienes vivían en una comunidad de trabajadores agrícolas en el estado de Washington, mostraron que los niños con concentraciones más altas de metabolitos OP en la orina tenían leucotrienos elevados, un indicador de exacerbación del asma.[38] En nuestro estudio, medimos el TCP en orina, un metabolito específico del clorpirifos, en lugar de los metabolitos OP generales, y encontramos asociaciones nulas para el TCP prenatal y actual con la mayoría de los efectos respiratorios o alérgicos a los 5 años de edad. Si bien de forma imprecisa, los niños con concentraciones actuales altas de TCP tenían mayores probabilidades de IVRI, mientras que aquellos con concentraciones prenatales altas de TCP tenían menores probabilidades de eccema. Sin embargo, estas asociaciones se atenuaron al analizar TCP como una variable continua. Aunque la investigación en niños es limitada, los estudios en adultos han mostrado asociaciones entre la exposición al clorpirifos con síntomas respiratorios adversos. Por ejemplo, un estudio de 69 mujeres indígenas en Costa Rica reportó mayores probabilidades de sibilancias entre las mujeres no fumadoras expuestas a bolsas tratadas con clorpirifos. [39] Adicionalmente, un estudio transversal de 496 empleados de Dow Chemical Company (Midland, MI, EE. UU.) que trabajaban en la producción de clorpirifos, encontró mayores probabilidades de infecciones respiratorias agudas (OR: 1.49; IC 95% = 1.8–2.5) en comparación con trabajadores no expuestos (n=911) emparejados por edad, raza, sexo, salario y año de contratación. [40] Estudios in vitro y en animales han demostrado posibles mecanismos del clorpirifos en los efectos respiratorios. En conejillos de Indias, el clorpirifos indujo hiperactividad de las vías respiratorias a través de la disfunción del receptor neuronal M2, un mecanismo relacionado con el asma.[32] Además, un estudio in vitro observó que el clorpirifos inhibió la función proinflamatoria de los macrófagos, lo que puede estar relacionado con la inmunosupresión inducida por plaguicidas[41] y contribuir a las IVRI.

Evaluar la exposición a plaguicidas y sus efectos sobre la salud humana es difícil. Aunque el biomonitoreo de metabolitos específicos de plaguicidas generalmente se considera el estándar de oro para evaluación de la exposición, los metabolitos de los plaguicidas de uso actual reflejan principalmente la exposición durante las 24 horas previas a la recolección de la muestra. [10] Dada la naturaleza intermitente del uso de plaguicidas, caracterizar con precisión las exposiciones crónicas es un desafío, lo que se refleja en los coeficientes de correlación intraclase relativamente bajos (0.14-0.41) de nuestras muestras repetidas de orina prenatal, y lo más probable es que conlleve a una clasificación errónea no-específica de la exposición y a la atenuación de las estimaciones del efecto. Nuestro estudio es desafiado por su tamaño de muestra relativamente pequeño. Hemos seguido con éxito a 303 niños y sus madres desde el embarazo hasta los cinco años de edad (67% de seguimiento), lo cual es una fortaleza. Dado que las parejas madre-hijo incluidas en este análisis eran similares en atributos sociodemográficos a la cohorte inicial, un sesgo de selección es poco probable. Sin embargo, dado que la exposición es difícil de cuantificar adecuadamente y algunas de los efectos fueron poco frecuentes (es decir, IVRI 5%), este estudio se beneficiaría de un tamaño de muestra más grande, con más mediciones de exposición a plaguicidas que posibiliten abordar adecuadamente las interrogantes relacionadas con la exposición a plaguicidas y la salud respiratoria.

En nuestro estudio observamos, a través de los validados y ampliamente utilizados cuestionarios ISAAC, una alta prevalencia de efectos respiratorios. En 2012, la prevalencia global estimada de síntomas de asma (definida por sibilancias autor reportadas durante los últimos 12 meses), rinitis y síntomas de eccema entre niños de 6 a 7 años fue del 12%, 9 % y 8 %, respectivamente. [2] En comparación con estas estimaciones, nuestra población tuvo una mayor prevalencia de síntomas de asma (sibilancias) (20%), rinitis (20%) y síntomas de eccema (13%). La Encuesta ISAAC 2014 en Costa Rica reportó una prevalencia similar de síntomas de asma (24%) y eczema (16%), y una prevalencia mayor de rinitis (40%) entre niños de 6-7 años del país [26]. En general, estas estimaciones demuestran que los efectos respiratorios y alérgicos son una importante preocupación de salud pública para los niños en Costa Rica.

En conclusión, nuestro estudio muestra que los niños que viven en una zona rural en Costa Rica con cultivo de banano a gran escala para fines de exportación, están expuestos a plaguicidas utilizados en la agricultura y el control de vectores, y que sus niveles de exposición son relativamente altos. Dadas las asociaciones de la exposición a plaguicidas con resultados adversos, se justifica llevar a cabo intervenciones para reducir la exposición de los niños a los plaguicidas, tales como, eliminación de los criaderos de mosquitos, la diversificación de los sistemas de monocultivo, la mejora de la calidad del suelo, el uso de métodos de control de plagas no químicos, el manejo integrado de plagas, la revisión de los métodos de aplicación y el aumento de la distancia entre las aplicaciones de plaguicidas y las áreas residenciales.

Respiratory and allergic outcomes among 5-year-old children exposed to pesticides. Traducción no-oficial por Lic. Kenneth Masis Leandro

Nuestros hallazgos indican que la exposición actual a piretroides está asociada con asma, sibilancias, IVRI y erupciones alérgicas en la piel. Nuestros resultados también muestran que la exposición a mancozeb puede estar asociada con IVRI. Estos hallazgos son importantes ya que los piretroides se utilizan ampliamente en todo el mundo, en el hogar y en la agricultura, y el mancozeb es uno de los fungicidas más usados a nivel agrícola, poniendo posiblemente en riesgo la salud de los niños.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro agradecimiento a las familias participantes del estudio ISA y a los socios comunitarios por compartir su tiempo e información con nosotros. También nos gustaría agradecer a Michael Cuffney, Juan Camilo Cano, Rosario Quesada, Claudia Hernandez, Diego Hidalgo, Marcela Quirós Lépiz, Aligherie Fajardo Soto, Marie Bengtsson, Daniela Pineda, Moosa Faniband y Margareta Maxe por su trabajo de campo, análisis de laboratorio y /o asistencia en la gestión de datos.

FINANCIAMIENTO

Esta publicación fue posible gracias a la investigación apoyada por los números de subvención: PO1 105296-001 (IDRC); 2010-1211, 2009–2070 y 2014-01095 (Consejo Sueco de Investigación Formas); R21 ES025374 (NIEHS); y R24 ES028526 (NIEHS).